

UDC 612.8.04:615.015(082)

Nadiya GORCHAKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Tatyana HARNYK

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Beresteyskyi ave., 37 Kyiv, Ukraine, 03057, (phitotherapy.chasopys@gmail.com)

ORCID: 0000-00025280-0363

SCOPUS: 6508229538

Igor BELENICHEV

Doctor of Biology and Medicine, Full Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maria Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1273-5314

SCOPUS: 6602434760

Valeriia HNATIUK

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (gvalery.nice@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5764-3600

SCOPUS: 57193661449

Olena SHUMEIKO

PhD in Medicine, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (ashu28051972@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0655-0911

Olena KLYMENKO

PhD in Medicine, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (klymenkoolena75@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2537-7029

Ella GOROVA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, All-Ukrainian public organization "Association of Specialists in Traditional and Alternative Medicine of Ukraine", Vice-President, Chervonopylska str., 2V, Kyiv, Ukraine, 04123 (ella.v.gorova@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0259-5469

SCOPUS: 58965130800

Kateryna ROMANOVA

PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiological Diagnostics and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (zsmusimul@gmail.com)

ORCID: 0009-0000-1096-5314

To cite this article: Gorchakova N., Harnyk T., Belenichev I., Hnatiuk V., Shumeiko O., Klymenko O., Gorova E., Romanova K. (2025). Syhnalni shliakhy v mekhanizmax dii likarskykh zasobiv [Signaling pathways in the mechanisms of drug action]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 6–21, doi: <https://org/10.32782/2522-9680-2025-4-6>

SIGNALING PATHWAYS IN THE MECHANISMS OF DRUG ACTION

Actuality. Signaling pathways are chains of biochemical reactions and mechanisms that process and transmit signals in response to environmental changes. They coordinate cellular and tissue functions, regulate metabolism, and influence cell growth and differentiation. Many drugs targeting the nervous, cardiovascular, and other systems exert their effects through signaling pathways, making them key pharmacological targets.

Aim of the study. To present the role of signaling pathways in modeling pathological conditions and in the mechanisms of drug action.

Research methods. Literature data on signaling pathways in pathological conditions and drug mechanisms were analyzed using sources from Scopus, Google Scholar, and other databases. Indicators confirming drug effects on signaling pathways and their capacity to correct signal transmission disturbances were also identified.

Research results. Well-known signaling systems and their involvement in the pharmacodynamics of neurological, cardiovascular, and oncological drugs were summarized. Pathophysiological factors influencing pathological condition modeling and signal transmission disruptions were outlined. Drugs recommended for correcting signal transport disturbances in the nervous, cardiovascular, and other systems were indicated.

Conclusions. Current literature emphasizes the importance of signaling pathways in explaining biochemical and pathophysiological disturbances and highlights their role as pharmacological targets.

Key words: signaling pathways, intracellular signaling, neurotoxicity, oxidative stress, phytotherapy, targeted therapy.

Надія ГОРЧАКОВА

доктор медичних наук, професор, професор кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Тетяна ГАРНИК

доктор медичних наук, професор, професор кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Берестейський проспект, 37, м. Київ, Україна, 03057 (phitotherapy.chasopys@gmail.com)

ORCID: 0000-00025280-0363

SCOPUS: 6508229538

Ігор БЄЛЕНІЧЕВ

доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Приймаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1273-5314

SCOPUS: 6602434760

Валерія ГНАТЮК

доктор медичних наук, професор, професор кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (gvalery.nice@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5764-3600

SCOPUS: 57193661449

Олена ШУМЕЙКО

кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (ashu28051972@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0655-0911

Олена КЛИМЕНКО

кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (klymenkoolena75@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2537-7029

Елла ГОРОВА

кандидат медичних наук, доцент, Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фахівців з народної і нетрадиційної медицини України», віце-президент, вул. Червонопільська, 2в, м. Київ, Україна, 04123 (ella.v.gorova@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0259-5469

SCOPUS: 58965130800

Катерина РОМАНОВА

кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з променевою діагностикою та променевою терапією, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Приймаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (zsmusimul@gmail.com)

ORCID: 0009-0000-1096-5314

Бібліографічний опис статті: Горчакова Н., Гарник Т., Беленічев І., Гнатюк В., Шумейко О., Клименко О., Горова Е., Романова К. (2025) Сигнальні шляхи в механізмах дії лікарських засобів. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 6–21, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-6>

СИГНАЛЬНІ ШЛЯХИ В МЕХАНІЗМАХ ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Актуальність. Сигнальні шляхи – це ланцюги біохімічних реакцій і механізмів, що обробляють і передають сигнали, реагуючи на зміни у своєму середовищі. Вони забезпечують координацію функцій клітин і тканин, впливають на регуляцію метаболізму, ріст і диференціацію клітин. Багато препаратів, які діють на нервову, серцево-судинну й інші системи організму, реалізують свій вплив через сигнальні шляхи, роблячи їх ключовими об'єктами фармакологічного впливу.

Мета дослідження – представити роль сигнальних шляхів при моделюванні патологічних станів і реалізації механізму дії лікарських засобів.

Матеріал і методи. Аналіз даних літератури щодо сигнальних шляхів у розвитку патологічних станів і механізму дії лікарських засобів за джерелами у виданнях «Scopus», «Google Scholar» тощо, а також визначення показників, які підтверджують вплив лікарських засобів на сигнальні шляхи та їх здатність коригувати порушення передачі сигналу.

Результати дослідження. Наведені літературні дані щодо найбільш відомих сигнальних систем, їх участь у фармакодинаміці неврологічних, серцево-судинних та онкологічних засобів. Перераховані патофізіологічні фактори, які впливають на моделювання патологічних станів і порушення передачі сигналу. Указані лікарські засоби, які пропонують призначити, з метою корекції факторів транспорту сигналів у шляхах нервової, серцево-судинної та інших систем.

Висновок. Наведені дані літератури підтверджують значення сигнальних шляхів для пояснення біохімічних і патофізіологічних порушень в умовах захворювань і напрям впливу лікарських засобів з поясненням їх механізму дії.

Ключові слова: сигнальні шляхи, внутрішньоклітинна сигналізація, нейротоксичність, оксидативний стрес, фітотерапія, таргетна терапія.

Introduction. Actuality. Signaling pathways are circuits that transmit signals about biochemical and pathophysiological changes in the body in pathological conditions and under the influence of drugs. Understanding the mechanism of signal transmission helps to target pharmacotherapy. Signaling pathways are chains of biochemical reactions and mechanisms by which a cell receives, processes, and transmits signals, responding to changes in its environment and regulating vital processes such as growth, development, metabolism, and immune response. These pathways are the basis for the normal functioning of cells and tissues, and their disruption can lead to the development of various diseases.

The primary signaling system receives signals from the environment using the senses. Signaling systems in organs and systems may include cytokines, active groups of enzymes, receptors, ion channels, and transporters. In the nervous system, a pathogenetic factor in diseases may be violations of thiamine-dependent processes. Thiamin diphosphate is a coenzyme of several enzymes of carbohydrate metabolism, damage to whose functions leads to oxidative stress. Antagonists of thiamine through mitochondria can cause apoptosis in a non-receptor way, in the process of which the p53 protein plays an important role (Chorny & Parkhomenko, 2008).

The second signal system contributes to the formation of conditional-reflex connections, is a regulator of thinking and speech, and facilitates communication between people, influencing their responses.

Aim of the study. To present the role of signaling pathways in the modeling of pathological conditions and the mechanism of action of drugs.

Research methods. To conduct an analysis of literature data on signaling pathways in the development of pathological conditions and the mechanism of action of drugs based on sources in the publications “Scopus”, “Google Scholar” and others, as well as the determination of indicators that confirm the effect of drugs on signaling pathways and their ability to correct signal transmission disorders.

Research results. Long-term memory is known to depend on the development of long-term signaling, first discovered in rabbit neurons. This process is associated with the activity of glutaminergic signals and an increase in synaptic potential. The cerebral cortex and cerebellum, as well as signaling systems associated with their activation, participate in this mechanism (Nastenko & Veselovskyi, 2021). In chronic lymphocytic leukemia, ligation of CD180 receptors causes changes in B-lymphocyte signaling pathways in 80% of cases, which is accompanied by activation of Akt or p38 MAPK, or simultaneous activation of both kinases (Gordiienko et al., 2017).

One of the most recently discovered is the P2X receptor, which belongs to the purine receptors and is present both in neurons and in glial cells of various parts of the brain. It plays a significant role in the normal functioning of the brain (Pevarello et al., 2017).

Drugs affecting P2X receptors have a special effect in inflammatory diseases. P2X receptors of different families have their own characteristics. Thus, the P2X4 receptor has a high sensitivity to adenosine triphosphate compared to P2X7 and therefore greater effectiveness in brain disorders. After conducting research, the peculiar-

ity of the importance of purinergic receptors, especially P2X7 and P2X4, as promising drugs for the treatment of CNS disorders was emphasized (Ehorova & Maksimyuk, 2024).

Contribution to the treatment of neuroinflammatory and neurodegenerative processes, including ischemic brain damage, is noted. Treatment of P2X4 receptors with ATP, TNF, ATP has a neuroprotective effect (Ozaki et al., 2016).

These receptors can play a significant role in the development of epilepsy treatment. During an epileptic attack, the level of extracellular ATP increases. The use of P2X7-receptor antagonists reduces seizures. After a seizure, P2X7 and P2X4 are downregulated, making them targets for antiepileptic therapy (Beamer et al., 2019).

It has been shown that the release of ATP is induced by the virus COVID-19. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), which belongs to metalloproteases, promotes the interaction of the COVID-19 virus with body cells. ATP is characterized by high expression on lung alveolar epithelial cells and enterocytes of the small intestine, and it is also present in glial cells and brain neurons and microglia. The latter, like macrophages, has a high level of expression of P2X receptors, in particular the P2X7 receptor, which leads to the expression of pro-inflammatory effects with increased ATP content. Inhibition of P2X7 itself may be a target to suppress COVID-19 and help control the spread of the disease (Maliha et al., 2024).

Particular attention is paid to purinergic receptors in the treatment of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. P2X7 receptors are of critical importance in Alzheimer's disease. The level of ATP and amyloid formations is of great importance. Now it is noted that P2X7-receptors are of critical importance in the development of Alzheimer's disease. There are conflicting data on the influence of these receptors on the activity of α -secretase. It is the blockade of P2X7 receptors that reduces the deterioration of patients' memory and prevents the death of neuronal cells under the influence of β -amyloid protein (Heppner et al., 2015).

In Parkinson's disease, 6-hydroxydopamine increases the release of ATP and its subsequent conversion to adenosine in the extracellular space due to increased expression of nucleotidases in SH-SY5Y cells. Signaling pathways in the nervous system can interrupt ion channel blockade. A model of damage to calcium channels in rat dorsal spinal cord neurons, leading to the interruption of the blockade of calcium flux by inducing artificial short-term hyperglycemia in cultured neurons of the dorsal spinal cord of rats, determined the postsynaptic current potential of SH-SY5Y human neuroblastoma.

It is known that inhibition of P2X7 receptors has a neuroprotective and neuroregenerative effect. At the same time, modifications of neuroglia and release of cytokines are activated. Overexpression of P2X4 receptors upregulates IL-6 and enhances dopamine-induced dopaminergic activity (Zhang et al., 2021).

P2X receptors, especially P2X7 receptors, are important in Huntington's disease. In this disease, an increase in the expression of these receptors is noted; the greatest increase in expression in the striatum of deceased people, where changes in this receptor were detected (Ollà et al., 2020).

Amyotrophic lateral sclerosis is associated with the expression of P2X7 receptors. In rats with hyperglycemia, the blockade of calcium current in neurons of the dorsal horn of the spinal cord led to a decrease in signals related to the utilization of glucose level (Shypshina et al., 2019).

Considering the involvement of signaling pathways, a traditional drug has been proposed in China *Jiao-Tai-Wan*. Its active component, berberine, affects protein complexes. Thanks to this, gene expression occurs, glucose metabolism signaling changes, and an immunomodulatory effect is realized, which improves glucose metabolism and the condition of patients with diabetes. (Tang et al., 2024)

It is known that the NMDA receptor antagonist memantine is prescribed for the treatment of various types of dementia, including Alzheimer's disease. In experiments on rats, it was established that memantine affects memory, which became the basis for studying its effect on calcium signals. Excessive stimulation of A-type NMDA receptors causes an intense influx of calcium ions into the cell and can lead to glutamate excitotoxicity. The NMDA receptor antagonist memantine, by blocking these receptors, reduced the influx of calcium ions, affecting calcium signaling in neurons. The NMDA receptor antagonist memantine also protected hippocampal neuronal cultures from beta-amyloid-induced calcium overload. Memantine also reliably blocks calcium channels, inhibiting signaling (Shkryl et al., 2021). The nervous system receives signals from the periphery and impulses to the visceral system. Signaling pathways ensure homeostasis, physical status, behavior and consciousness, division of actions into conscious and unconscious (Berntson & Khalsa, 2021). By affecting calcium in the hippocampus, it is possible to change signaling systems that adjust the activity of organs and systems. Thanks to the signaling pathways, the activity of the organs of the digestive tract, in particular the gallbladder, is supported (Goldstein et al., 2021). Communication is carried out by neurons of the hypothalamus. AgRP neurons are involved in this.

At the same time, modern science pays attention to afferent signals and signaling pathways associated with the system of receptors located in internal organs. It is the identification of descending and ascending signaling pathways that allows us to determine the functioning of the organism (Berntson & Khalsa, 2021). The function of signaling pathways has been established thanks to physiologists, pathophysiologists, endocrinologists and doctors. But mathematicians and physicists also took part in discovering their structure. The difference in the structure and function of blocking signals of the peripheral nervous system and internal organs was established (Luo, 2021). Signal pathways in mental illnesses were also studied by psychiatrists and neurologists. Signaling pathways in Parkinson's disease were investigated using magnetic oscillography, which allowed studying the connection between the motor area and the subthalamic nuclei (Oswal et al., 2021). The study of the transcription of mitogenic signals became the basis for the creation of targeted antitumor agents. The first antitumor agents were aimed at dysregulation of signal transduction during tumor growth as a manifestation of uncontrolled proliferation. This made it possible to start the development of anticancer therapy taking into account the key features:

- 1) autonomy of growth signals;
- 2) deviation from the action of growth inhibitory signals;
- 3) inhibition of apoptosis;
- 4) unlimited replication potential;
- 5) distorted angiogenesis;
- 6) susceptibility to ischemia and metastasis.

It turned out to be possible to find signaling pathways that are important for tumors, but not critical for the normal functioning of the body, signal transmission cascades, the influence of which became the basis for the creation of drugs that act on a molecular target – separate links of the pathogenetic chain of the neoplastic process. Most anticancer agents have specific targets. Drugs of targeted action (targeted therapy) were obtained in order to influence the growth of tumors according to a special condition, taking into account the state of signal transduction associated with:

1. recognition and binding of a signaling growth factor;
2. internalization – when the signal enters the cell;
3. penetration of signals into the cell nucleus and activation of transcription factors of specific genes that respond to signal commands for proliferation, differentiation, repair and apoptosis.

Signal transmission is carried out with the help of proteins; possible reactions are phosphorylation and dephosphorylation. The family of epidermal growth

factor receptors (EGF-R, EFR/EGFR) takes the leading place among the regulatory factors, a universal receptor that leads to the stimulation of the growth of many types of cells. Endothelial growth factors exert their effects through a membrane receptor that belongs to the ErbB family – universal receptors that stimulate many types of tissues. The EGFR family includes, in addition to the receptor itself, Tof (α -regulin), marine-binding EGF, growth factor-like, β -cerulin, epiregulin, and guregulin. All members of the family have common structural features. One or more EGFRs exert their effects via the membrane receptor ErbB, which belongs to a family of four receptor subunits that can be simultaneously activated:

- 1) human growth factor gene;
- 2) human avian erythroblastoma virus homeo-oncogene (v-erbB);
- 3) genome first isolated from rat neuroblastoma cells.

The deciphered structure of the membrane receptor contains a large transmembrane glycoprotein with a molecular weight of approximately 170.000 Daltons. The product of one of the oncogenes, the receptor-binding ligand, has two cysteine residues that stabilize the secondary structure of the domain, as well as two glycine-rich globular domains responsible for recognizing specific ligands. Near the transmembrane helix of membrane receptors is the membrane regulatory enzyme of the cell – the ATP-bound part of the regulatory subdomain. This enzyme phosphorylates various cellular subdomains. Regulatory fragments contain threonine and serine residues that can be phosphorylated by intracellular proteins, including protein kinase C and other mitochondrial enzymes. 4–5 threonine residues, which are autophosphorylated by an intracellular kinase, were found in the c-cell region of the BrfR molecule. It is these fragments that activate protein effectors or adapters that ensure the transmission of regulatory signals. The study of regulatory signals not only contributes to the study of signaling pathways and the effect of various drugs on them, but also helps to create drugs, including antitumor drugs, which have reasonable targets (Sharykina et al., 2014).

There is a group of traditional cytostatics and their combinations that affect biotechnological processes in tumor cells at the genomic level. Currently, the search for targeted (molecularly directed) drugs capable of affecting the transmission of pathological mitogenic signals and the genome is underway. These studies are related to the study of signaling pathways in triad and malignant tumors, in particular, a signaling pathway that transmits information to embryonic cells and is necessary for differentiation, the Hedgehog signaling pathway. The role of the Hedgehog

signaling pathway in influencing the malignant cells of medulloblastoma, prostate, lung and thymic cancer has been shown, which has sparked interest in this signaling system as a target for finding approaches in cancer treatment. The Hedgehog gene was identified during a study of fruit fly genes. Because the embryo had teeth resembling a hedgehog, it was named Hedgehog. The main components of the signaling pathway include the Sonic Hedgehog ligand, the receptor – a receptor-like seven-helical transmembrane protein that belongs to G proteins, and transcription factors. There are three main transcription factors, one of which is associated with glucose.

The key to signal transduction is the Smo protein, whose function is inhibited in the absence of SHH – the transmembrane protein Patched. When SHH binds to it, the inhibition is lifted, allowing Smo to signal more actively. In general, the activated signaling of the Hh pathway with the transmission of mitogenic signals is manifested in the hyperexpression of the main links of the transmission of mitogenic signals during tumor growth, which determines the search for means of treatment for patients with malignant neoplasms. Now more than 200 compounds have been identified that can affect this signaling pathway as antagonists (Sharykina, Puskov et al., 2020).

In recent decades, the intracellular signaling system has been widely studied: from the interaction with the ligand-receptor to translation and post-translational processes. Dysregulation of these pathways is the basis of a number of human pathological conditions, including malignant neoplasms. Oncopharmacological studies are devoted to the dysfunction of the main signaling pathways involved in the control of cell proliferation, differentiation, migration, cell defegulation and apoptosis: ErbB, EGFR, Hedgehog transduction cascade, Wnt, TGF- β , HFS and others.

The mechanism of action of target drugs is determined taking into account the establishment of the interaction of signaling pathways. It has now been shown that hypozoline derivatives are not inferior in their anti-tumor effect, and sometimes exceed the activity of the world standard in non-small cell lung cancer – erlotinib, a target-type quinazoline derivative. New compounds, like previous drugs, are able to block the EGF (epidermal growth factor) production cascade at the level of its receptor, EGFR.

The study of Hedgehog (Hh) signaling made it possible to obtain compounds that block signals at the level of the Smo cascade, not inferior to the action of the standard compound Cyclopamine. The Wnt signaling pathway also controls many cellular processes; dysfunction of this pathway is associated with a wide range of human

pathologies, including the development and progression of malignant tumors, such as lung cancer, colon cancer, medulloblastoma, and glioblastoma multiforme. The name of the Wnt cascade is derived from a combination of the gene name Wingless (Wg) in the *Drosophila* fruit fly and Int-1 in the mouse – Wnt for short.

To transmit Wnt signals inside the cell, the Wnt ligand binds to the corresponding receptor or a group of receptors – Frizzled (Fz). Fz proteins are a large group of G protein-coupled receptors (GPCRs). In addition to Fz receptors, there are other proteins on the cell surface that can bind to the Wnt protein. Among them is the family of LRP receptors, which transmit the Wnt signal inside the cell. Antagonists and agonists that stimulate or inhibit Wnt signaling also bind to Wnt. Three signaling cascades activated by Wnt signals are now known: the canonical (β -catenin) pathway and two non-classical pathways, which include the Wnt/ Ca^{2+} signaling pathway and the PCP cell polarization pathway.

The canonical Wnt pathway is involved in a wide range of pathological processes, regulation of proliferation and differentiation, and maintenance of the stem cell population. Violation of the activity of the canonical Wnt signaling pathway is observed in many oncological diseases. Proto-oncoproteins involved in β -catenin signaling are key participants in the canonical Wnt/ β -catenin cascade. In the absence of an active signal, the concentration of β -catenin in the nucleus and cytoplasm remains low thanks to a special protein destruction complex that includes the proteins Axin, APC and GSK-3 β (glycogen synthase-kinase 3 β).

As part of the destruction complex, β -catenin is phosphorylated with subsequent degradation. When a cell receives a Wnt-ligand signal, it binds the signaling receptor Fz, which activates Dishevelled and inhibits the destruction complex Axin, which normally controls the level of β -catenin in the cell. The specified deviations of Wnt-signaling during tumor growth also apply to tumor stem cells. Focusing on the Wnt signal, its pathogenic pathway in the case of malignant neoplasms makes it possible to develop targeted approaches that are crucial for controlling the growth of malignant tumors (Sharykina, Puskov et al., 2020).

Long-term oxidative stress can be accompanied not only by mental disorders, but also by serious problems with physical health – not only by the appearance of metabolic syndrome, but also by disorders of the cardiovascular and digestive systems. It affects tumor necrosis factor (TNF- α) and C-reactive protein. The body's response system coexists with intracellular structural disorders, which is important in their development. Transcription factors stimulate the expression of genes related to oxidative stress in the small intestine.

It is known that the development of oxidative stress is observed during stress. This is accompanied by an increase in free radicals, anion radicals, an increase in the activity of monooxygenases and NO-synthase, disruption of the respiratory chain of mitochondria and changes in the concentration of NADH. Antioxidant activity decreases and pro-oxidant activity increases, which is associated with an imbalance in the regulation of NO synthases and their ratio index.

The ability of propyl gallate and sulfasalazine to limit oxidative stress not only in the body of rats, but also in the tissues of the small intestine under conditions of oxidative stress indicates the possibility of using modulators of the NF- κ B and Nrf2 signaling pathways to prevent complications in the small intestine (Mukvich et al., 2022; Ryabushko et al., 2023).

In juvenile arthritis, gene polymorphism (changes in the nucleotide sequence) is observed, which is associated with disorders of innate and adaptive immune reactions. This, in turn, changes the functioning of the intracellular components of the JAK signaling systems, which ensure the activation of the ligand-dependent JAK-STAT pathway and the family of cysteine proteases – caspases. Intracellular signaling pathways mediate the activation of caspases, central regulators of genes involved in the control of inflammatory processes and immune functions. The same complex also includes the activation pathways of NF- κ B, which is regulated through kinases in the composition of multimolecular complexes.

The NF- κ B (nuclear factor kappa-B activated in B cells) signaling pathway acts as a key intracellular regulator involved in the onset and development of immunoinflammatory diseases. Its activation involves intracellular factors, such as tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukins IL-1 β and IL-6, as well as matrix metalloproteinases. Activation of NF- κ B promotes cell proliferation and increases the expression of markers of the inflammatory response, in particular adhesion molecules (ICAM), and also stimulates the activity of fibroblasts and fibroblast-like synoviocytes, which support the pathological process. This is accompanied by a decrease in apoptosis and increased invasiveness of cells, which contributes to the progression of the inflammatory lesion.

Stimulation of the aberrant Hedgehog signaling pathway is associated with the development of various malignancies, including gliomas. Naringenin exhibits an antitumor effect, in particular due to its influence on signaling pathways, modulation of fibroblast activity and reduction of expression of glioma tumor cells (Sargazi et al., 2021).

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a key signaling system involved in tumor growth. This is why

anticancer drugs and immunotherapy should affect this signaling system (Niu et al., 2022).

Now a new system of bioregulators – gas signaling molecules – is being identified. These include nitrogen oxide, carbon monoxide, hydrogen sulfide, and the signaling role of sulfur dioxide and reactive oxygen species, in particular hydrogen peroxide, is discussed (Sukmansky, 2019).

Nitric oxide affects the activity of NO-synthase: neuronal (type I), inducible (type II) and endothelial (type III). It can alter the functioning of hemoglobin, myoglobin, cytochrome c oxidase and cytochrome P450. The substrate for the formation of NO is L-arginine and its derivatives (Sukmansky & Reutov, 2016).

Carbon oxide is formed as a result of heme catabolism under the action of heme oxygenase: inducible and constitutive. The substrates are heme in hemoglobin and other heme-containing proteins. Hydrogen sulfide is synthesized from L-cysteine and D-cysteine with the participation of the enzymes cystathionine- β -synthase, cystathionine- γ -lyase, 3-mercaptopyruvate-sulfurtransferase in interaction with cysteine amine transferase. D-cysteine can be metabolized with the participation of D-amine oxidase.

Polysulfides are synthesized with the participation of 3-mercaptopyruvate-sulfurtransferase in the presence of 3-mercaptopyruvate, which is formed from L-cysteine or D-cysteine. Sulfur dioxide is produced by enzymes involved in sulfur metabolism, including cysteine dioxygenase, sulfite oxidase, and thiosulfate reductase. Indirectly, transaminases such as aspartate aminotransferase and glutamate-oxoacetate-transaminase can participate in the synthesis through the exchange of sulfur-containing metabolites. The main substrates for the synthesis of polysulfides and sulfur dioxide are L-cysteine and derivatives of sulfur-containing amino acids. The substrates for synthesis are L-cysteine (Sukmansky & Reutov, 2016; Sukmansky, 2017).

Summarizing the role of gas signaling systems in the physiology and pharmacology of humans and mammals, it should be emphasized that they have a neuroprotective effect and contribute to the search for methods of eliminating memory disorders. Gaseous signaling systems dilate blood vessels, inhibit platelet aggregation and thrombus formation, and inhibit the development of atherosclerosis and hypertension. They have a pronounced effect on the protective function of leukocytes and the regulation of inflammatory processes.

Since synthesis enzymes are present in many organs and systems, gas signal molecules are involved in the pathogenesis of organs of the respiratory, digestive, nervous, reproductive and other systems. Their influence

on the development of neoplasms is significant, but less pronounced (Sukmansky, 2017).

Data from the literature indicate that gas signal systems are a general biological system of bioregulators inherent in all living organisms. Determining their role may be useful for the discovery of new signaling pathways and their use in applied, medical and related fields. Studying the functions of gas signaling systems in the pathogenesis of pathological processes increases the possibilities of treatment and prevention of diseases through the use of gas signaling systems, their donors, precursors and inhibitors. The substrate for these systems is sulfur-containing amino acids, most often L-cysteine.

Polysulfides are synthesized from hydrogen sulfide, while sulfur dioxide is a sulfite anhydride formed by the oxidation of H₂S. The end product of the oxidation of the latter is sulfate, which the intestinal microflora can reduce to hydrogen sulfide. In general, there is an H₂S cycle in the body.

The known signaling function of H₂S is to promote the induction of long-term potentiation in the hippocampus of rats through increased activity of NMDA receptors. Compared to NO, H₂S has a much higher solubility. The molecular structure of H₂S is similar to H₂O, but unlike water, it does not pass through water channels and is able to overcome the lipid bilayer of cell membranes. Hydrogen sulfide, like other sulfur-containing compounds, is a toxic gas, its toxicity is 5 times higher than that of CO.

Endogenous H₂S in the body of humans and animals is synthesized from sulfur-containing amino acids, primarily L-cysteine and its oxidized form, cystine. With the participation of D-amino acid oxidase, H₂S acts as a neuro-modulator and exhibits a powerful neuroprotective effect. H₂S contributes to the induction of long-term potentiation in the hippocampus as a result of activation of glutamate receptors. This effect is associated with Ca²⁺ channels and plays an important role in memory and learning processes. Impaired production of H₂S is observed in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's.

Inhalation of H₂S can inhibit blood disorders by penetrating the blood-brain barrier and reduce the development of cerebral edema. The cardiovascular system is an important target for H₂S. The site of vasorelaxant action of H₂S is the blockade of calcium (Ca²⁺) channels and the increase of NO production by the endothelium. The mechanism of the vasodilatory action of H₂S is complex and is associated with the formation of nitroso-myoads, the opening of potassium channels, the reduction of ATP content, the inhibition of metabolism, the regulation of angiogenesis, and other processes.

Platelets, as part of vessel walls, produce H₂S. There are data on the positive effect of H₂S in lung diseases – it

inhibits acute hypertoxicity. H₂S is important in the kidneys and urinary tract. Enzymes of H₂S synthesis were also found in the liver. H₂S is used in sanatorium-resort conditions, in particular for sulphide baths. Sulfur oxide (SO₂), as a gas signaling system, is a toxic gas and a known environmental pollutant. When inhaled, it can cause coughing. SO₂ dissolves well in water, in the blood plasma it can be transformed into sulfate and sulfide derivatives. Like NO and H₂S, SO₂ can improve blood pressure, alter heart rhythm, and participate in inflammatory responses. Endogenous SO₂ is synthesized in many organs and tissues. Metabolic effects of H₂S include regulation of renin content, inhibition of angiotensin-converting enzyme, stimulation of angiogenesis, and inhibition of atherosclerosis. In interaction with NO and SO₂, H₂S acts protectively on the myocardium. In experimental atherosclerosis, lipid metabolism and SO₂ synthesis were disturbed. SO₂ is also involved in the pathogenesis of neurological disorders. The optimal function of polysulfides and H₂S extends to many body systems, best studied in the nervous system. It was established that tri- and tetrasulfides cause a signal entry of Ca²⁺ into the cells of the nervous and cardiovascular systems. Polysulfides are a typical form of bound sulfur in the redox regulation system. The bound sulfur H₂S is incorporated into proteins as persulfide or polysulfide. The mechanism of increased calcium entry by polysulfides is related to the activation of TRPA1 receptors in gastrocytes and can be inhibited by their effective inhibitors. Polysulfides perform a neuro- and cardio-protective function. They increase the permeability of endothelium and albumin. Donors of polysulfides can reduce the content of serotonin, and most importantly, have a neurotropic and cardiotropic effect (Sukmansky & Reutov, 2016).

Hydrogen peroxide and other reactive oxygen species can be formed in many types of cells during phagocytosis in neutrophils, monocytes, and macrophages, as well as in the process of stimulation and proliferation of bone marrow cells, lymphocytes, astrocytes, neurons, fibroblasts, and endothelial cells. In various pathological conditions, these processes can either be intensified or inhibited. Disturbance of the balance between oxidants and antioxidants in the response of cells in tumor formation, autoimmune, allergic and proinflammatory diseases, intoxications, vascular and liver diseases was noted.

Reactive forms of oxygen generated in the process of cell stimulation can affect the cells that produce them. In normal and pathological conditions, human and animal cells can be exposed to hydrogen peroxide. Given that cytokines and NO are required for reactivation, the

effects of nitric oxide on H_2O_2 and NO levels were investigated. The level of interleukin- 1β and the total output of nitrates – the end products of NO conversion – were found to be approximately 10^4 micromoles 24 hours after stimulation, and the increase in NO was about two-fold. Thus, hydrogen peroxide is one of the products of metabolism in organs and tissues and participates in intracellular signaling, performing the function of a signaling molecule in immune cells (Kulahava et al., 2007).

Glioma is one of the most dangerous tumors. Despite the use of antitumor therapy, it was considered appropriate to find a drug that affects the Hedgehog signaling pathway. Naringenin has antiproliferative and antitumor effects. It is known to have antitumor, antiproliferative and antihypertensive activity, and affects S6 and $\beta 3$ fibroblasts. It affects the migration of S6 cells. The drug Naringenin has a significant toxic effect, affects S6 cells and causes apoptosis. It is considered appropriate to use Naringenin in the glioblastoma treatment scheme (Sargazi et al., 2021).

Traditionally in China, a decoction of the Jiao-Tai-Wan plant is used. As it was established, the decoction affects signaling pathways and has an immunocorrective effect. This tool improves the increased expression of macrophages, lowers the level of IL- 1β , IL-6, TNF- α , P6S2, VE6P. The obtained data indicate the antitumor effect of the decoction (You et al., 2023).

Chinese plant Pai Nong Sang has long been used to treat colitis and colorectal cancer. This plant has an anti-inflammatory and immunostimulating effect. In addition, its extract affects Wnt signaling pathways. Thanks to the immunomodulatory effect, the drug restores the content of interleukins, improves it tumor necrosis factor and the state of the gut microbiome (Yang et al., 2014).

In recent years, considerable attention has been paid to the possibility of the effect of plant components or phytopreparations in general on cell signaling pathways. The most famous studies in this direction were conducted using herbal remedies of traditional Chinese medicine. These agents have been found to contain active substances, including phosphatidylinositol-3 protein kinase (PI3K) and protein kinase B (Akt), which can affect signaling pathway substrates such as the transcription factor FOXO3, glycogen synthase kinase- 3β (GSK- 3β), and caspase-9. This explains the neuroprotective effect of plant active substances and provides grounds for including them in complex pharmacotherapy of Alzheimer's and Parkinson's disease (Long et al., 2021).

The neuroprotective activity of the combined herbal preparation, which includes extracts, was established on

the model of scopolamine disturbance of the activity of the nervous system *Gastrodia elata* Blume, *Polygala tenuifolia* Willd., *Desert Cistanche* And, *Rehmannia glutinosa*, *Acorus gramineus* Aiton ta *Turmeric is long* L. This herbal preparation can model dopaminergic synapses and apoptosis of hippocampal signaling pathways. It is recommended to include this phyto remedial agent in the treatment of Alzheimer's disease (Huang et al., 2022).

Due to the fact that the mechanism of neuroinflammation may be involved in neurodegenerative diseases, the effect of a plant extract of 32 components on the NF- κ B signaling pathway was established, which leads to a decrease in inflammatory processes in the nervous system (Bai et al., 2021). Parkinson's disease is treated with the inclusion of phyto remedies obtained from China and India and can affect topominergic neurons, and can affect signaling pathways such as PI3K, NF- κ B, AMPK (Yin et al., 2021). Traditional herbal preparations are prescribed to patients with increased excitability, as well as symptoms of depression, which is associated with the effect on such signaling pathways as AKT1, IL-6, TNF, PTGS2, JUN, CASP3, MAPK8, PPAR γ , NOS3 (Pan et al., 2022). Treatment of depression with plant extracts is associated with effects on the level of pro-inflammatory cytokines and the GABA-ergic system and signaling pathways of GAD-1, VGAT and others (Zhang et al., 2021). To a large extent, the positive effect of Chinese herbal preparations on the CNS is associated with a decrease in neurotoxicity and oxidative stress due to the influence on the PI3K/Akt/Nrf2 and TLR4/NF- κ B signaling pathways, which is accompanied by a decrease in the levels of pro-inflammatory cytokines IL- 1β , IL-6, TNF- α and the activation of antioxidant mechanisms. Reduction of neurotoxicity and oxidative stress is also associated with the effects of Chinese plant extracts on JAK2/STAT3 signaling pathways (Lv et al., 2021).

Chinese plant extracts help prevent and treat stroke by affecting PI3K/Akt signaling pathways (Liu et al., 2022). A possible effect in the prevention of stroke cases is carried out through JAK/STAT, NF- κ B, MAPK, Notch, Nrf2 signaling pathways (Li et al., 2022). There are references to recommendations to include extracts of Chinese plants in the treatment regimen of atherosclerosis, especially in the presence of *Salvia miltiorrhiza* (Yang et al., 2023). In experiments on rats with a simulated myocardial infarction, the protective properties of a decoction of Chinese plants, a normalizing effect on protein kinase activity and indicators of oxidative stress, as well as an effect on signaling pathways were established (Yu et al., 2023).

Extracts of Chinese plants are used in the treatment of diseases of the digestive organs. Their effectiveness

in the treatment of ulcerative colitis is unknown. At the same time, the active substances affect such signaling pathways as PI3K/AKT, NF- κ B, JAK/STAT, MAPK and Notch (Zheng et al., 2022). The plant extract is prescribed for various inflammatory diseases, including the digestive tract due to its influence on the JAK/STAT signaling pathways (Chen et al., 2022). Saponins contained in extracts of medicinal plants can have an antitumor effect in different localization of tumors (Zhu et al., 2023). Extracts of Chinese plants are recommended for use in inflammatory liver diseases, which is associated with receptor influence and action on NLRP3 signaling pathways, effective in liver diseases (M.-x. Pan et al., 2021). Plant extracts are effective in tissue damage by srotadriamycin. Their effect is also related to CAMKK2/AMPK signaling pathways (Zhang et al., 2023). Include extracts of Chinese plants in the complex treatment of pancreatic cancer. At the same time, the impact on JAK-STAT, NF- κ B, MAPK, PI3K-AKT signaling pathways is noted (M. Li et al., 2022). Herbal preparations were also used to treat obstructive lung diseases. Their effect is related to the effect on protein kinase, TNF and MPKA signaling pathway (J. Li et al., 2021). Chinese herbal preparations were also tested in case of fibrotic kidney disease. Their effectiveness is related to the impact on the MAPK, PI3K-AKT, and TNF signaling pathways. Decoctions of Chinese herbal medicines are also recommended for chronic bronchitis. Their effectiveness is confirmed by the effect on TNF, MARK, PI3K-AKT signaling pathways (Yuan et al., 2020).

The effectiveness of Chinese plant extracts in bronchitis is realized due to JAK-STAT signaling pathways (Ding et al., 2025). Due to the ability of phytopreparations to reduce oxidative stress-induced damage, these drugs are recommended for exposure to exogenous toxins associated with the Nrf2 signaling factor (Molaei et al., 2021). By affecting the epidermal growth factor, phytotherapies are prescribed in the complex treatment of lung cancer, while they affect the EGFR-tyrosine kinase (Lee et al., 2021). Phytopharmacological agents have been successfully included in the pharmacotherapy of lung cancer by targeting apoptosis, micro RNA, the BRCA-1 gene, the P53 protein, the P13K/Akt/mTOR signaling pathway, the Notch signaling pathway, the Hedgehog/Gli-1 signaling pathway, poly-ADP ribose polymerase inhibitors, and

MAPK inhibitors (Singh et al., 2021). An extract from the plant Qi-Qin-hu-chang is recommended for the treatment of colorectal cancer (Wu et al., 2023).

Chinese medicine agents are used to treat hepatitis B by targeting signaling pathways such as JAK/STAT, PI3K/Akt, NF- κ B, MAPK (Zheng, Qi, et al., 2024). An extract from Chinese plants is prescribed in the presence of androgenetic alopecia (Jinjin et al., 2022). Extract from Chinese plants is very useful for non-alcoholic liver diseases. At the same time, the signaling pathways of NAFLD, PPAR, AMPK, and NF- κ B are taken into account (X. Zhang et al., 2024). especially alkaloids are useful in Chinese plants for the treatment of acute kidney diseases. It is alkaloids that activate the Nrf2/HO-1 signaling pathway (Rui et al., 2022).

It is considered appropriate to include herbal preparations of Chinese medicine for the treatment of chronic inflammatory bowel diseases, including Crohn's disease (S. Yuan et al., 2022). Gastric cancer therapy may include an herbal preparation from *Rabdosia rubescens*, affecting signaling pathways of TNF- α , TGF- β , and androgen receptor (Gao et al., 2023).

Means of Chinese medicine have significant anti-inflammatory activity, which is the basis for the creation of new drugs. In addition, they have a neuroregenerative effect, inhibiting inflammation and oxidative stress. This allows them to be included in pulmonary fibrosis treatment regimens by influencing TGF- β signaling pathways (Z. Wu et al., 2022).

More and more herbal anticancer agents are being created. Special importance is given to polyphenols. They affect atherosclerosis and key signaling pathways (Jenča et al., 2024). For spinal injuries, it is recommended to take an extract from Chinese plants, which improve metabolism in the surrounding tissues and affect the signaling pathways of mTOR, SCI, MITOR (Y. Ding & Chen, 2022). Antioxidant herbal preparations are recommended to be included in treatment regimens for liver fibrosis due to their effect on the β -catenin signaling pathway (Cheng et al., 2023).

Thus, various signaling pathways not only ensure the vital activity of organs and systems, but also play an important role in the mechanisms of development of pathological processes, the influence of which determines the targeted effect of modern drugs.

BIBLIOGRAPHY

- Сгорова О. В., Максимюк О. П. P2X-рецептори як новітня перспективна фармакологічна мішень для лікування розладів центральної нервової системи. *Physiological journal/fiziologichniy zhurnal*. 2024. Т. 70, № 3. С. 79–87.
- Зміст спонтанної синаптичної активності та характеристик кальцієвих сигналів у культивованих нейронах дорсального рогу спинного мозку щурів за умови короткочасної гіперглікемії / М. С. Шипшина та ін. *Фізіологічний журнал*. 2019. Т. 65, № 3. С. 21.
- Настенко А. О., Веселовський М. С. Механізми довготривалої потенціації в нейронах гіпокампа. *Фізіологічний журнал*. 2021. Т. 67, № 6. С. 74–83.

Рябушко Р. М., Рябушко М. М., Костенко В. О. Вплив модуляторів сигнальних шляхів NF- κ B і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів за умов хірургічної травми після одноразового тривалого стресу. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 6. С. 412–419. DOI: 10.33250/17.06.412.

Сигнальний шлях Hedgehog: від механізмів трансдукції до пошуку протипухлинних засобів / Н. І. Шарикіна та ін. *Pharmacology and drug toxicology*. 2019. Т. 13, № 3. С. 159–165. DOI: 10.33250/10.33250/vol13iss3pp159-165.

Сигнальний шлях Wnt за пухлинного росту, можливості фармакологічної корекції / Н. І. Шарикіна та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020. Т. 14, № 2. DOI: 10.33250/14.02.083.

Трансдукція мітогенних сигналів як основа створення протипухлинних таргетних препаратів (частина II) / Н. І. Шарикіна та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 6. С. 19–26.

Acutissimalignan B from traditional herbal medicine *Daphne kiusiana* var. *atrocaulis* (Rehd.) F. Maekawa inhibits neuroinflammation via NF- κ B Signaling pathway / Z. Bai et al. *Phytomedicine*. 2021. Vol. 84. P. 153508. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153508.

Kamenshchuk A., Belenichev I., Oksenysh V., Kamyshnyi O. Combined Pharmacological Modulation of Translational and Transcriptional Activity Signaling Pathways as a Promising Therapeutic Approach in Children with Myocardial Changes. *Biomolecules*. 2024. Apr 13. 14(4). 477. DOI: 10.3390/biom14040477.

Belenichev I., Popazova O., Bukhtiyarova N., Savchenko D., Oksenysh V., Kamyshnyi O. Modulating Nitric Oxide: Implications for Cytotoxicity and Cytoprotection. *Antioxidants (Basel)*. (2024) Apr 23. 13(5). 504. DOI: 10.3390/antiox13050504.

Belenichev I., Ryzhenko V., Popazova O., Bukhtiyarova N., Gorchakova N., Oksenysh V., Kamyshnyi O. Optimization of the Search for Neuroprotectors among Bioflavonoids. *Pharmaceuticals (Basel)*. (2024) Jul 3. 17(7). 877. DOI: 10.3390/ph17070877.

A network pharmacology approach and experimental validation to investigate the anticancer mechanism of Qi-Qin-Hu-Chang formula against colitis-associated colorectal cancer through induction of apoptosis via JNK/p38 MAPK signaling pathway / Y. Wu et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2023. P. 117323. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117323.

A network pharmacology approach to predict potential targets and mechanisms of “*Ramulus Cinnamomi (cassiae)* – *Paeonia lactiflora*” herb pair in the treatment of chronic pain with comorbid anxiety and depression / H.-T. Pan et al. *Annals of medicine*. 2022. Vol. 54, № 1. P. 413–425. DOI: 10.1080/07853890.2022.2031268.

A new therapeutic trend: natural medicine for ameliorating ischemic stroke via pi3k/akt signaling pathway / X. Liu et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27, № 22. P. 7963. DOI: 10.3390/molecules27227963.

Apoptosis triggering, an important way for natural products from herbal medicines to treat pancreatic cancers / M. Li et al. *Frontiers in pharmacology*. 2022. Vol. 12. DOI: 10.3389/fphar.2021.796300.

Beamer E., Conte G., Engel T. ATP release during seizures – A critical evaluation of the evidence. *Brain research bulletin*. 2019. Vol. 151. P. 65–73. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.12.021.

Berntson G. G., Khalsa S. S. Neural circuits of interoception. *Trends in neurosciences*. 2021. Vol. 44, № 1. P. 17–28. DOI: 10.1016/j.tins.2020.09.011.

CD150 and CD180 are involved in regulation of transcription factors expression in chronic lymphocytic leukemia cells / I. Gordiienko et al. *Experimental oncology*. 2017. Vol. 39, № 4. P. 291–298.

Chinese herbal decoction astragalus and angelica exerts its therapeutic effect on renal interstitial fibrosis through the inhibition of MAPK, PI3K-Akt and TNF signaling pathways / H. Yuan et al. *Genes & diseases*. 2020. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.06.001.

Chinese herbal extracts exert neuroprotective effect in alzheimer’s disease mouse through the dopaminergic synapse/apoptosis signaling pathway / Q. Huang et al. *Frontiers in pharmacology*. 2022. Vol. 13. DOI: 10.3389/fphar.2022.817213.

Chinese herbal formula Regan Saibisitan alleviates airway inflammation of chronic bronchitis via inhibiting the JAK2/STAT3 pathway / X.-r. Ding et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2025. Vol. 341. P. 119336. DOI: 10.1016/j.jep.2025.119336.

Chinese medicine in the treatment of chronic hepatitis B: the mechanisms of signal pathway regulation / S. Zheng et al. *Heliyon*. 2024. Vol. 10, № 20. P. e39176. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e39176.

Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis: the mechanisms of signaling pathway regulations / S. Zheng et al. *The american journal of chinese medicine*. 2022. P. 1–18. DOI: 10.1142/s0192415x22500756.

Chorny S. A., Parkhomenko Y. M. Comparative characteristic of thiamine antagonists on apoptosis induction in different types of nerve cell lines. *Ukr biokhim zh*. 2008. Vol. 80, № 5. P. 76–84.

Ding Y., Chen Q. MTOR pathway: a potential therapeutic target for spinal cord injury. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2022. Vol. 145. P. 112430. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112430.

Effects of saponins from Chinese herbal medicines on signal transduction pathways in cancer: a review / M. Zhu et al. *Frontiers in pharmacology*. 2023. Vol. 14. DOI: 10.3389/fphar.2023.1159985.

Ephedra Herb extract ameliorates adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats via the CAMKK2/AMPK/mTOR signaling pathway / Y. Zhang et al. *Chinese journal of natural medicines*. 2023. Vol. 21, № 5. P. 371–382. DOI: 10.1016/s1875-5364(23)60454-6.

Exploration of therapeutic applicability and different signaling mechanism of various phytopharmacological agents for treatment of breast cancer / V. Singh et al. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2021. Vol. 139. P. 111584. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111584.

Exploring the effects of Chinese herbal ingredients on the signaling pathway of alopecia and the screening of effective Chinese herbal compounds / D. Jinjin et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2022. P. 115320. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115320.

Gandouling inhibits hepatic fibrosis in Wilson's disease through Wnt-1/ β -catenin signaling pathway / C. Cheng et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2023. Vol. 311. P. 116445. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116445.

Gao S., Tan H., Li D. Oridonin suppresses gastric cancer SGC-7901 cell proliferation by targeting the TNF-alpha/androgen receptor/TGF-beta signalling pathway axis. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2023. DOI: 10.1111/jcmm.17841.

Hepatic protective effects of Shenling Baizhu powder, a herbal compound, against inflammatory damage via TLR4/NLRP3 signalling pathway in rats with nonalcoholic fatty liver disease / M.-x. Pan et al. *Journal of integrative medicine*. 2021. DOI: 10.1016/j.joim.2021.07.004.

Heppner F.L., Ransohoff R.M., Becher B. Immune attack: The role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature reviews neuroscience*. 2015. Vol. 16, № 6. P. 358–372. DOI: 10.1038/nrn3880.

Herbal formula Huangqi Guizhi Wuwu decoction attenuates paclitaxel-related neurotoxicity via inhibition of inflammation and oxidative stress / Z. Lv et al. *Chinese medicine*. 2021. Vol. 16, № 1. DOI: 10.1186/s13020-021-00488-1.

Herbal therapies for cancer treatment: a review of phytotherapeutic efficacy / A. Jenča et al. *Biologics: targets and therapy*. 2024. Vol. 18. P. 229–255. DOI: 10.2147/btt.s484068.

Hypothalamic detection of macronutrients via multiple gut-brain pathways / N. Goldstein et al. *Cell metabolism*. 2021. Vol. 33, № 3. P. 676–687.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.12.018.

Inflammatory bowel disease: an overview of Chinese herbal medicine formula-based treatment / S. Yuan et al. *Chinese medicine*. 2022. Vol. 17, № 1. DOI: 10.1186/s13020-022-00633-4.

Integrated analysis of the chemical-material basis and molecular mechanisms for the classic herbal formula of Lily Bulb and Rehmannia Decoction in alleviating depression / H. Zhang et al. *Chinese medicine*. 2021. Vol. 16, № 1. DOI: 10.1186/s13020-021-00519-x.

Integrated network pharmacology, metabolomics, and transcriptomics of Huanglian-Hongqu herb pair in non-alcoholic fatty liver disease / X. Zhang et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2024. P. 117828. DOI: 10.1016/j.jep.2024.117828.

Jiao-tai-wan and its effective component-berberine improve diabetes and depressive disorder through the cAMP/PKA/CREB signaling pathway / Y. Tang et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2024. Vol. 324. P. 117829. DOI: 10.1016/j.jep.2024.117829.

Jiawei Yanghe Decoction suppresses breast cancer by regulating immune responses via JAK2/STAT3 signaling pathway / Y. You et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2023. P. 116358. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116358.

Lingguizhugan Decoction activates the SIRT1-AMPK-PGC1 α signaling pathway to improve mitochondrial and oxidative damage in rats with chronic heart failure caused by myocardial infarction / S. Yu et al. *Frontiers in pharmacology*. 2023. Vol. 14. DOI: 10.3389/fphar.2023.1074837.

Luo L. Architectures of neuronal circuits. *Science*. 2021. Vol. 373, № 6559. DOI: 10.1126/science.abg7285.

Maliha S. T., Fatemi R., Araf Y. COVID-19 and the brain: understanding the pathogenesis and consequences of neurological damage. *Molecular biology reports*. 2024. Vol. 51, № 1. P. 318. DOI: 10.1007/s11033-024-09279-x.

Medicinal herbs and bioactive compounds overcome the drug resistance to epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer (Review) / H. Lee et al. *Oncology letters*. 2021. Vol. 22, № 3. DOI: 10.3892/ol.2021.12907.

Naringenin attenuates cell viability and migration of C6 glioblastoma cell line: a possible role of hedgehog signaling pathway / M.L. Sargazi et al. *Molecular biology reports*. 2021. Vol. 48, № 9. P. 6413–6421. DOI: 10.1007/s11033-021-06641-1.

Nephroprotective activity of natural products against chemical toxicants: The role of Nrf2/ARE signaling pathway / E. Molaei et al. *Food science & nutrition*. 2021. Vol. 9, № 6. P. 3362–3384. DOI: 10.1002/fsn3.2320.

Neural signatures of hyperdirect pathway activity in Parkinson's disease / A. Oswal et al. *Nature communications*. 2021. Vol. 12, № 1. DOI: 10.1038/s41467-021-25366-0.

P2X4 receptor participates in autophagy regulation in Parkinson's disease / X. Zhang et al. *Neural regeneration research*. 2021. Vol. 16, № 12. P. 2505–2511. DOI: 10.4103/1673-5374.313053.

P2X7 antagonists for CNS indications: recent patent disclosures / P. Pevarello et al. *Pharm pat anal*. 2017. Vol. 6, № 2. P. 61–76. DOI: 10.4155/ppa-2016-0044.

P2X7 receptor upregulation in huntington's disease brains / I. Ollà et al. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2020. Vol. 13. P. 567430. DOI: 10.3389/fnmol.2020.567430.

Perspectives of herbs and their natural compounds, and herb formulas on treating diverse diseases through regulating complicated JAK/STAT signaling / J.-Y. Chen et al. *Frontiers in pharmacology*. 2022. Vol. 13. DOI: 10.3389/fphar.2022.993862.

PI3K/AKT signal pathway: a target of natural products in the prevention and treatment of alzheimer's disease and parkinson's disease / H.-Z. Long et al. *Frontiers in pharmacology*. 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fphar.2021.648636.

Polymorphisms of genes associated with intracellular signaling pathways in juvenile idiopathic arthritis / O. M. Mukvich et al. *Cytology and genetics*. 2022. Vol. 56, № 3. P. 226–235. DOI: 10.3103/s0095452722030070.

Protective effects of panax notoginseng saponins on cardiovascular diseases: a comprehensive overview of experimental studies / X. Yang et al. *Evidence-Based complementary and alternative medicine*. 2014. Vol. 2014. P. 1–13. DOI: 10.1155/2014/204840.

Regulation of morphological and functional properties of astrocytes by hydrogen peroxide / T. A. Kulahava et al. *Cell and tissue biology*. 2007. Vol. 1, № 1. P. 8–13. DOI: 10.1134/s1990519x07010026.

Schisandrol A, the main active ingredient of Schisandrae Chinensis Fructus, inhibits pulmonary fibrosis through suppression of the TGF- β signaling pathway as revealed by UPLC-Q-TOF/MS, network pharmacology and experimental verification / Z. Wu et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2022. Vol. 289. P. 115031. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115031.

Several alkaloids in chinese herbal medicine exert protection in acute kidney injury: focus on mechanism and target analysis / Y. Rui et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2022. Vol. 2022. P. 1–16. DOI: 10.1155/2022/2427802.

Shkryl V. M., Ganzha V. V., Lukyanetz E. A. Effect of memantine on calcium signaling in hippocampal neurons cultured with β -amyloid. *Fiziologichnyi zhurnal*. 2021. T. 67, № 2. C. 1–8.

Signaling pathways and targeted therapies in lung squamous cell carcinoma: mechanisms and clinical trials / Z. Niu et al. *Signal transduction and targeted therapy*. 2022. Vol. 7, № 1. DOI: 10.1038/s41392-022-01200-x.

Sukmansky O. Gaseous signaling molecules (GSM): evolution, biological role and involvement in the pathogenesis of diseases (literature review). *Journal of the national academy of medical sciences of ukraine*. 2019. P. 373–382. DOI: 10.37621/jnamsu-2019-4-373-382.

Sukmansky O. I., Reutov V. P. Gasotransmitters: physiological role and involvement in the pathogenesis of the diseases. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2016. Vol. 47, № 3. P. 30–58.

Sukmansky O. I. Sulfur-containing gaseous signaling molecules. *Fiziologichnyi zhurnal*. 2017. Vol. 63, № 6. P. 106–117. DOI: 10.15407/fz63.06.106.

Tanshinone IIA: a Chinese herbal ingredient for the treatment of atherosclerosis / C. Yang et al. *Frontiers in pharmacology*. 2023. Vol. 14. DOI: 10.3389/fphar.2023.1321880.

The anti-inflammatory effect of a combination of five compounds from five chinese herbal medicines used in the treatment of COPD / J. Li et al. *Frontiers in pharmacology*. 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fphar.2021.709702.

The P2X4 receptor is required for neuroprotection via ischemic preconditioning / T. Ozaki et al. *Scientific reports*. 2016. Vol. 6, № 1. DOI: 10.1038/srep25893.

The positive role and mechanism of herbal medicine in parkinson's disease / R. Yin et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021. Vol. 2021. P. 1–23. DOI: 10.1155/2021/9923331.

The signaling pathways and targets of natural compounds from traditional chinese medicine in treating ischemic stroke / X.-H. Li et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27, № 10. P. 3099. DOI: 10.3390/molecules27103099.

REFERENCES

Yehorova, O.V., & Maksymiuk, O.P. (2024). P2X receptors as a novel prominent pharmacological target for various cns disorders. *Physiological Journal/Fiziologichnyi Zhurnal*, 70(3), 79–87.

Shypshyna, M.S., Maslov, V.Yu., Veselovskyi, M.S., & Fedulova, S.A. (2019). Zmist spontannoi synaptychnoi aktyvnosti ta kharakterystyk kaltsiievkykh syhnaliv u kultyvovanykh neuronakh dorsalnogo rohu spynnoho mozku shchuriv za umovy korotkochasnoi hiperhlikemii [Changes in spontaneous synaptic activity and characteristics of calcium signaling in cultured neurons of the dorsal horn of the rat spinach brain under conditions of short-term hyperglycemia]. *Fiziologichnyi zhurnal*, 65(3), 21 [in Ukrainian].

Nastenko, A.O., & Veselovskyi, M.S. (2021). Formation mechanisms of long-term potentiation in the hippocampus neurons. *Fiziol. zhurn*, 67(6), 74–83.

Riabushko, R.M., Riabushko, M.M., & Kostenko, V.O. (2023). Influence of NFκB and Nrf2 signaling pathway modulators on oxidativenitrosative stress indicators in small intestine tissues of rats exposed to surgical trauma after single prolonged stress. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 17(6), 412–419. DOI: 10.33250/17.06.412.

Sharykina, N.I., Radivoievych, A.H., Munko, M.A., Maksyiuta, S.V., & Bukhtiarova, T.A. (2019). Hedgehog signaling pathways: A view of transduction mechanisms to the release of antitumor agents. *Pharmacology and Drug Toxicology*, 13(3), 159–165. DOI: 10.33250/10.33250/vol13iss3pp159-165.

Sharykina, N.I., Puskov, O.M., Khavych, O.O., Radivoievych, A.H., Munko, M.A., & Bukhtiarova, T.A. (2020). The Wnt signaling pathway in tumor development, possibilities of pharmacological correction. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 14(2). DOI: 10.33250/14.02.083.

Sharykina, N.I., Mieshkova, N.O., Mishchenko, O.V., Khavych, O.O., Kudriavtseva, I.H., & Pendeliuk, S.I. (2014). Transduction of mitogenic signals as a basis for the creation of anticancer targeted agents (part II). *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, (6), 19–26.

Bai, Z., Liu, J., Mi, Y., Zhou, D., Chen, G., Liang, D., Li, N., & Hou, Y. (2021). Acutissimalignan B from traditional herbal medicine *Daphne kiusiana* var. *atrocaulis* (Rehd.) F. Maekawa inhibits neuroinflammation via NF-κB Signaling pathway. *Phytomedicine*, 84, 153508. 10.1016/j.phymed.2021.153508.

Kamenshchuk, A. Belenichev, I., Oksenykh, V., Kamyshnyi, O. (2024). Combined Pharmacological Modulation of Translational and Transcriptional Activity Signaling Pathways as a Promising Therapeutic Approach in Children with Myocardial Changes. *Biomolecules*. Apr 13. 14(4). 477. DOI: 10.3390/biom14040477.

Belenichev, I., Popazova, O., Bukhtiarova, N., Savchenko, D., Oksenykh, V., Kamyshnyi, O. (2024). Modulating Nitric Oxide: Implications for Cytotoxicity and Cytoprotection. *Antioxidants* (Basel). Apr 23. 13(5). 504. DOI: 10.3390/antiox13050504.

Belenichev, I., Ryzhenko, V., Popazova, O., Bukhtiarova, N., Gorchakova, N., Oksenykh, V., & Kamyshnyi, O. (2024). Optimization of the Search for Neuroprotectors among Bioflavonoids. *Pharmaceuticals* (Basel). Jul 3. 17(7). 877. DOI: 10.3390/ph17070877.

Wu, Y., Fang, Y., Li, Y., Au, R., Cheng, C., Li, W., Xu, F., Cui, Y., Zhu, L., & Shen, H. (2023). A network pharmacology approach and experimental validation to investigate the anticancer mechanism of Qi-Qin-Hu-Chang formula against colitis-associated colorectal cancer through induction of apoptosis via JNK/p38 MAPK signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 117323. 10.1016/j.jep.2023.117323.

Pan, H.-T., Xi, Z.-Q., Wei, X.-Q., & Wang, K. (2022). A network pharmacology approach to predict potential targets and mechanisms of “*Ramulus Cinnamomi (cassiae) – Paeonia lactiflora*” herb pair in the treatment of chronic pain with comorbid anxiety and depression. *Annals of Medicine*, 54(1), 413–425. 10.1080/07853890.2022.2031268.

Liu, X., Xiao, X., Han, X., Yao, L., & Lan, W. (2022). A new therapeutic trend: Natural medicine for ameliorating ischemic stroke via pi3k/akt signaling pathway. *Molecules*, 27(22), 7963. 10.3390/molecules27227963.

Li, M., Tang, D., Yang, T., Qian, D., & Xu, R. (2022). Apoptosis triggering, an important way for natural products from herbal medicines to treat pancreatic cancers. *Frontiers in Pharmacology*, 12. 10.3389/fphar.2021.796300.

- Beamer, E., Conte, G., & Engel, T. (2019). ATP release during seizures – A critical evaluation of the evidence. *Brain Research Bulletin*, 151, 65–73. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.12.021.
- Berntson, G.G., & Khalsa, S.S. (2021). Neural circuits of interoception. *Trends in Neurosciences*, 44(1), 17–28. DOI: 10.1016/j.tins.2020.09.011.
- Gordiienko, I., Shlapatska, L., Kholodniuk, V.M., Kovalevska, L., Ivanivskaya, T.S., & Sidorenko, S.P. (2017). CD150 and CD180 are involved in regulation of transcription factors expression in chronic lymphocytic leukemia cells. *Experimental Oncology*, 39(4), 291–298.
- Yuan, H., Wu, X., Wang, X., & Yuan, C. (2020). Chinese herbal decoction astragalus and angelica exerts its therapeutic effect on renal interstitial fibrosis through the inhibition of MAPK, PI3K-Akt and TNF signaling pathways. *Genes & Diseases*. 10.1016/j.gendis.2020.06.001.
- Huang, Q., Zhang, C., Qu, S., Dong, S., Ma, Q., Hao, Y., Liu, Z., Wang, S., Zhao, H., & Shi, Y. (2022). Chinese herbal extracts exert neuroprotective effect in alzheimer's disease mouse through the dopaminergic synapse/apoptosis signaling pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 13. 10.3389/fphar.2022.817213.
- Ding, X.-r., Zheng, R.-f., Kaderyea, K., Han, Y.-l., Wang, S.-b., Xu, L., Zeng, X., Su, W.-l., Wu, L.-h., & Xing, J.-g. (2025). Chinese herbal formula Regan Saibisitan alleviates airway inflammation of chronic bronchitis via inhibiting the JAK2/STAT3 pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 341, 119336. 10.1016/j.jep.2025.119336.
- Zheng, S., Qi, W., Xue, T., Zao, X., Xie, J., Zhang, P., Li, X., Ye, Y., & Liu, A. (2024). Chinese medicine in the treatment of chronic hepatitis B: The mechanisms of signal pathway regulation. *Heliyon*, 10(20), Article e39176. 10.1016/j.heliyon.2024.e39176.
- Zheng, S., Xue, T., Wang, B., Guo, H., & Liu, Q. (2022). Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis: The mechanisms of signaling pathway regulations. *The American Journal of Chinese Medicine*, 1–18. 10.1142/s0192415x22500756.
- Chorny, S.A., & Parkhomenko, Y.M. (2008). Comparative characteristic of thiamine antagonists on apoptosis induction in different types of nerve cell lines. *Ukr biokhim zh*, 80(5), 76–84.
- Ding, Y., & Chen, Q. (2022). mTOR pathway: A potential therapeutic target for spinal cord injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 145, 112430. 10.1016/j.biopha.2021.112430.
- Zhu, M., Sun, Y., Bai, H., Wang, Y., Yang, B., Wang, Q., & Kuang, H. (2023). Effects of saponins from Chinese herbal medicines on signal transduction pathways in cancer: A review. *Frontiers in Pharmacology*, 14. 10.3389/fphar.2023.1159985.
- Zhang, Y., Zeng, M., Li, B., Zhang, B., Cao, B., Wu, Y., Ye, S., Xu, R., Zheng, X., & Feng, W. (2023). Ephedra Herb extract ameliorates adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats via the CAMKK2/AMPK/mTOR signaling pathway. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 21(5), 371–382. 10.1016/s1875-5364(23)60454-6.
- Singh, V., Kumar, K., Purohit, D., Verma, R., Pandey, P., Bhatia, S., Malik, V., Mittal, V., Rahman, M.H., Albadrani, G.M., Arafah, M.W., El-Demerdash, F.M., Akhtar, M.F., Saleem, A., Kamel, M., Najda, A., Abdel-Daim, M.M., & Kaushik, D. (2021). Exploration of therapeutic applicability and different signaling mechanism of various phytopharmacological agents for treatment of breast cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139, 111584. 10.1016/j.biopha.2021.111584.
- Jinjin, D., Zhiming, Z., Xianrong, X., & Xiwu, Z. (2022). Exploring the effects of Chinese herbal ingredients on the signaling pathway of alopecia and the screening of effective Chinese herbal compounds. *Journal of Ethnopharmacology*, 115320. 10.1016/j.jep.2022.115320.
- Cheng, C., Wang, Q., Huang, Y., Xue, Q., Wang, Y., Wu, P., Liao, F., & Miao, C. (2023). Gandouling inhibits hepatic fibrosis in Wilson's disease through Wnt-1/β-catenin signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 311, 116445. 10.1016/j.jep.2023.116445.
- Gao, S., Tan, H., & Li, D. (2023). Oridonin suppresses gastric cancer SGC-7901 cell proliferation by targeting the TNF-alpha/androgen receptor/TGF-beta signalling pathway axis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 10.1111/jcmm.17841.
- Pan, M.-x., Zheng, C.-y., Deng, Y.-j., Tang, K.-r., Nie, H., Xie, J.-q., Liu, D.-d., Tu, G.-f., Yang, Q.-h., & Zhang, Y.-p. (2021). Hepatic protective effects of Shenling Baizhu powder, a herbal compound, against inflammatory damage via TLR4/NLRP3 signalling pathway in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Integrative Medicine*. 10.1016/j.joim.2021.07.004.
- Heppner, F.L., Ransohoff, R.M., & Becher, B. (2015). Immune attack: The role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(6), 358–372. DOI: 10.1038/nrn3880.
- Lv, Z., Shen, J., Gao, X., Ruan, Y., Ling, J., Sun, R., Dai, J., Fan, H., Cheng, X., & Cao, P. (2021). Herbal formula Huangqi Guizhi Wuwu decoction attenuates paclitaxel-related neurotoxicity via inhibition of inflammation and oxidative stress. *Chinese Medicine*, 16(1). 10.1186/s13020-021-00488-1.
- Jenča, A., Mills, D., Ghasemi, H., Saberian, E., Jenča, A., Karimi Forood, A. M., Petrášová, A., Jenčová, J., Jabbari Velisdeh, Z., Zare-Zardini, H., & Ebrahimifard, M. (2024). Herbal therapies for cancer treatment: A review of phytotherapeutic efficacy. *Biologics: Targets and Therapy*, Volume 18, 229–255. 10.2147/btt.s484068.
- Goldstein, N., McKnight, A.D., Carty, J.R.E., Arnold, M., Betley, J.N., & Alhadeff, A.L. (2021). Hypothalamic detection of macronutrients via multiple gut-brain pathways. *Cell Metabolism*, 33(3), 676–687.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.12.018.
- Yuan, S., Wang, Q., Li, J., Xue, J.-C., Li, Y., Meng, H., Hou, X.-T., Nan, J.-X., & Zhang, Q.-G. (2022). Inflammatory bowel disease: An overview of Chinese herbal medicine formula-based treatment. *Chinese Medicine*, 17(1). 10.1186/s13020-022-00633-4.
- Zhang, H., Xue, X., Pan, J., Song, X., Chang, X., Mao, Q., Lu, Y., Zhao, H., Wang, Y., Chi, X., Wang, S., & Ma, K. (2021). Integrated analysis of the chemical-material basis and molecular mechanisms for the classic herbal formula of Lily Bulb and Rehmannia Decoction in alleviating depression. *Chinese Medicine*, 16(1). 10.1186/s13020-021-00519-x.
- Zhang, X., Zhang, J., Zhou, Z., Xiong, P., Cheng, L., Ma, J., Wen, Y., Shen, T., He, X., Wang, L., Zhang, Y., & Xiao, C. (2024). Integrated network pharmacology, metabolomics, and transcriptomics of Huanglian-Hongqu herb pair in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Ethnopharmacology*, 117828. 10.1016/j.jep.2024.117828.

Tang, Y., Gao, Y., Nie, K., Wang, H., Chen, S., Su, H., Huang, W., & Dong, H. (2024). Jiao-tai-wan and its effective component-berberine improve diabetes and depressive disorder through the cAMP/PKA/CREB signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 324, 117829. DOI: 10.1016/j.jep.2024.117829.

You, Y., Chen, X., Chen, X., Li, H., Zhou, R., Zhou, J., Chen, M., Peng, B., Ji, S., Kwan, H. Y., Zou, L., Yu, J., Liu, Y., Wu, Y., & Zhao, X. (2023). Jiawei Yanghe Decoction suppresses breast cancer by regulating immune responses via JAK2/STAT3 signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 116358. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116358.

Yu, S., Qian, H., Tian, D., Yang, M., Li, D., Xu, H., Chen, J., Yang, J., Hao, X., Liu, Z., Zhong, J., Yang, H., Chen, X., Min, X., & Chen, J. (2023). Linggui Zhugan Decoction activates the SIRT1-AMPK-PGC1 α signaling pathway to improve mitochondrial and oxidative damage in rats with chronic heart failure caused by myocardial infarction. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 103389/fphar.2023.1074837.

Luo, L. (2021). Architectures of neuronal circuits. *Science*, 373(6559). DOI: 10.1126/science.abg7285.

Maliha, S.T., Fatemi, R., & Araf, Y. (2024). COVID-19 and the brain: Understanding the pathogenesis and consequences of neurological damage. *Molecular Biology Reports*, 51(1), 318. DOI: 10.1007/s11033-024-09279-x.

Lee, H., Meng, M., Liu, Y., Su, T., & Kwan, H. (2021). Medicinal herbs and bioactive compounds overcome the drug resistance to epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer (Review). *Oncology Letters*, 22(3). 10.3892/ol.2021.12907.

Sargazi, M.L., Juybari, K.B., Tarzi, M.E., Amirhosravi, A., Nematollahi, M.H., Mirzamohammadi, S., Mehrbani, M., Mehrabani, M., & Mehrabani, M. (2021). Naringenin attenuates cell viability and migration of C6 glioblastoma cell line: A possible role of hedgehog signaling pathway. *Molecular Biology Reports*, 48(9), 6413–6421. DOI: 10.1007/s11033-021-06641-1.

Molaei, E., Molaei, A., Abedi, F., Hayes, A. W., & Karimi, G. (2021). Nephroprotective activity of natural products against chemical toxicants: The role of Nrf2/ARE signaling pathway. *Food Science & Nutrition*, 9(6), 3362–3384. 10.1002/fsn3.2320.

Oswal, A., Cao, C., Yeh, H., Neumann, J., Gratwicke, J., Akram, H., Horn, A., Li, D., Zhan, S., Zhang, C., Wang, Q., Zrinzo, L., Foltyniec, T., Limousin, P., Bogacz, R., Sun, B., Husain, M., Brown, P., & Litvak, V. (2021). Neural signatures of hyperdirect pathway activity in Parkinson's disease. *Nature Communications*, 12(1). DOI: 10.1038/s41467-021-25366-0.

Zhang, X., Wang, J., Gao, Z., Zhang, N., Dou, X., Shi, D., & Xie, M. (2021). P2X4 receptor participates in autophagy regulation in Parkinson's disease. *Neural Regeneration Research*, 16(12), 2505–2511. DOI: 10.4103/1673-5374.313053.

Pevarello, P., Bovolenta, S., Tarroni, P., Za, L., Severi, E., Torino, D., & Vitalone, R. (2017). P2X7 antagonists for CNS indications: Recent patent disclosures. *Pharm Pat Anal*, 6(2), 61–76. DOI: 10.4155/ppa-2016-0044.

Ollà, I., Santos-Galindo, M., Elorza, A., & Lucas, J. J. (2020). P2X7 receptor upregulation in huntington's disease brains. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13, 567430. DOI: 10.3389/fnmol.2020.567430.

Chen, J.-Y., Xiao-Yun Tian, Wei, S.-S., Yang, Y.-J., Deng, S., Jiao, C.-J., Wang, C.-J., Chu, K.-D., Ma, X.-Q., & Xu, W. (2022). Perspectives of herbs and their natural compounds, and herb formulas on treating diverse diseases through regulating complicated JAK/STAT signaling. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 103389/fphar.2022.993862.

Long, H.-Z., Cheng, Y., Zhou, Z.-W., Luo, H.-Y., Wen, D.-D., & Gao, L.-C. (2021). PI3K/AKT signal pathway: A target of natural products in the prevention and treatment of alzheimer's disease and parkinson's disease. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 103389/fphar.2021.648636.

Mukvich, O.M., Telegeev, G.D., Matskevych, A.M., & Gilfanova, A.M. (2022). Polymorphisms of genes associated with intracellular signaling pathways in juvenile idiopathic arthritis. *Cytology and Genetics*, 56(3), 226–235. DOI: 10.3103/s0095452722030070.

Yang, X., Xiong, X., Wang, H., & Wang, J. (2014). Protective effects of panax notoginseng saponins on cardiovascular diseases: A comprehensive overview of experimental studies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 1–13. DOI: 10.1155/2014/204840.

Kulahava, T.A., Semenкова, G.N., Kvacheva, Z.B., & Cherenkevich, S.N. (2007). Regulation of morphological and functional properties of astrocytes by hydrogen

. *Cell and Tissue Biology*, 1(1), 8–13. DOI: 10.1134/s1990519x07010026.

Wu, Z., Jia, M., Zhao, W., Huang, X., Yang, X., Chen, D., Qiaolongbatu, X., Li, X., Wu, J., Qian, F., Lou, Y., & Fan, G. (2022). Schisandrol A, the main active ingredient of Schisandrae Chinensis Fructus, inhibits pulmonary fibrosis through suppression of the TGF- β signaling pathway as revealed by UPLC-Q-TOF/MS, network pharmacology and experimental verification. *Journal of Ethnopharmacology*, 289, 115031. 10.1016/j.jep.2022.115031.

Rui, Y., Li, S., Luan, F., Li, D., Liu, R., & Zeng, N. (2022). Several alkaloids in chinese herbal medicine exert protection in acute kidney injury: Focus on mechanism and target analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 1–16. 10.1155/2022/2427802.

Shkryl, V.M., Ganzha, V.V., & Lukyanetz, E.A. (2021). Effect of memantine on calcium signaling in hippocampal neurons cultured with β -amyloid. *Fiziologichnyi Zhurnal*, 67(2), 1–8.

Niu, Z., Jin, R., Zhang, Y., & Li, H. (2022). Signaling pathways and targeted therapies in lung squamous cell carcinoma: Mechanisms and clinical trials. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1). DOI: 10.1038/s41392-022-01200-x.

Sukmansky, O. (2019). Gaseous signaling molecules (GSM): Evolution, biological role and involvement in the pathogenesis of diseases (literature review). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*, 373–382. DOI: 10.37621/jnamsu-2019-4-373-382.

Sukmansky, O.I., & Reutov, V.P. (2016). Gasotransmitters: Physiological role and involvement in the pathogenesis of the diseases. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, 47(3), 30–58.

Sukmansky, O.I. (2017). Sulfur-containing gaseous signaling molecules. *Fiziologichnyi zhurnal*, 63(6), 106–117. DOI: 10.15407/fz63.06.106.

Yang, C., Mu, Y., Li, S., Zhang, Y., Liu, X., & Li, J. (2023). Tanshinone IIA: A Chinese herbal ingredient for the treatment of atherosclerosis. *Frontiers in Pharmacology*, 14. 10.3389/fphar.2023.1321880.

Li, J., Zhao, P., Tian, Y., Li, K., Zhang, L., Guan, Q., Mei, X., & Qin, Y. (2021). The anti-inflammatory effect of a combination of five compounds from five chinese herbal medicines used in the treatment of COPD. *Frontiers in Pharmacology*, 12. 10.3389/fphar.2021.709702.

Ozaki, T., Muramatsu, R., Sasai, M., Yamamoto, M., Kubota, Y., Fujinaka, T., Yoshimine, T., & Yamashita, T. (2016). The P2X4 receptor is required for neuroprotection via ischemic preconditioning. *Scientific Reports*, 6(1). DOI: 10.1038/srep25893.

Yin, R., Xue, J., Tan, Y., Fang, C., Hu, C., Yang, Q., Mei, X., & Qi, D. (2021). The positive role and mechanism of herbal medicine in parkinson's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 1–23. 10.1155/2021/9923331.

Li, X.-H., Yin, F.-T., Zhou, X.-H., Zhang, A.-H., Sun, H., Yan, G.-L., & Wang, X.-J. (2022). The signaling pathways and targets of natural compounds from traditional chinese medicine in treating ischemic stroke. *Molecules*, 27(10), 3099. 10.3390/molecules27103099.

Стаття надійшла до редакції 22.08.2025

Стаття прийнята до друку 30.10.2025

Опублікована 29.12.2025

Conflict of interest: none.

Gorchakova N.O. – data collection and analysis, article writing, critical review, final approval of the article;

Harnyk T.P. – concept and design of the work, article revision, critical review;

Belenichev I.F. – data collection and analysis, article revision, conclusions;

Hnatiuk V.V. – data collection and analysis, article revision, conclusions;

Shumeiko O.V. – data collection and analysis, annotations, participation in article writing;

Klymenko O.V. – data collection and analysis, summary, participation in article writing;

Gorova E.V. – data collection and analysis, article revision, conclusions;

Romanova K.B. – data collection and analysis, summary, participation in article writing.

Email address for correspondence: gorchakovan1941@gmail.com

Appendix to the article
Translation into Ukrainian

УДК 612.8.04:615.015(082)

Надія ГОРЧАКОВА

доктор медичних наук, професор, професор кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Тетяна ГАРНИК

доктор медичних наук, професор, професор кафедри біобезпеки і здоров'я людини, Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Берестейський проспект, 37, м. Київ, Україна, 03057 (phitotherapy.chasopys@gmail.com)

ORCID: 0000-00025280-0363

SCOPUS: 6508229538

Ігор БЄЛЕНІЧЕВ

доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Приймаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1273-5314

SCOPUS: 6602434760

Валерія ГНАТЮК

доктор медичних наук, професор, професор кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (valery.nice@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5764-3600

SCOPUS: 57193661449

Олена ШУМЕЙКО

кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (ashu28051972@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0655-0911

Олена КЛИМЕНКО

кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, просп. Берестейський, 34, м. Київ, Україна, 03057 (klymenkoolena75@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2537-7029

Елла ГОРОВА

кандидат медичних наук, доцент, Всеукраїнська громадська організація «Асоціація фахівців з народної і нетрадиційної медицини України», віце-президент, вул. Червонопільська, 2в, м. Київ, Україна, 04123 (ella.v.gorova@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0259-5469

SCOPUS: 58965130800

Катерина РОМАНОВА

кандидат медичних наук, доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини з променевою діагностикою та променевою терапією, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Приймаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (zsmustimul@gmail.com)

ORCID: 0009-0000-1096-5314

Бібліографічний опис статті: Горчакова Н., Гарник Т., Бєленічев І., Гнатюк В., Шумейко О., Клименко О., Горова Е., Романова К. (2025) Сигнальні шляхи в механізмах дії лікарських засобів. *Фітотерапія. Часопис*, 4, 22–37, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-6>

СИГНАЛЬНІ ШЛЯХИ В МЕХАНІЗМАХ ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Актуальність. Сигнальні шляхи – це ланцюги біохімічних реакцій і механізмів, що обробляють і передають сигнали, реагуючи на зміни у своєму середовищі. Вони забезпечують координацію функцій клітин і тканин, впливають на регуляцію метаболізму, ріст і диференціацію клітин. Багато препаратів, які діють на нервову, серцево-судинну й інші системи організму, реалізують свій вплив через сигнальні шляхи, роблячи їх ключовими об'єктами фармакологічного впливу.

Мета дослідження – представити роль сигнальних шляхів при моделюванні патологічних станів і реалізації механізму дії лікарських засобів.

Матеріал і методи. Аналіз даних літератури щодо сигнальних шляхів у розвитку патологічних станів і механізму дії лікарських засобів за джерелами у виданнях «Scopus», «Google Scholar» тощо, а також визначення показників, які підтверджують вплив лікарських засобів на сигнальні шляхи та їх здатність коригувати порушення передачі сигналу.

Результати дослідження. Наведені літературні дані щодо найбільш відомих сигнальних систем, їх участь у фармакодинаміці неврологічних, серцево-судинних та онкологічних засобів. Перераховані патофізіологічні фактори, які впливають на моделювання патологічних станів і порушення передачі сигналу. Указані лікарські засоби, які пропонують призначати, з метою корекції факторів транспортування сигналів у шляхах нервової, серцево-судинної та інших систем.

Висновок. Наведені дані літератури підтверджують значення сигнальних шляхів для пояснення біохімічних і патофізіологічних порушень в умовах захворювань і напрям впливу лікарських засобів з поясненням механізму їх дії.

Ключові слова: сигнальні шляхи, внутрішньоклітинна сигналізація, нейротоксичність, окислювальний стрес, фітотерапія, таргетна терапія.

Nadiya GORCHAKOVA

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (gorchakovan1941@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-7311-7347

SCOPUS: 7003895729

Tatyana HARNYK

Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Biosafety and Human Health, National Technical University of Ukraine “Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”, Beresteyskyi ave., 37 Kyiv, Ukraine, 03057, (phitotherapy.chasopys@gmail.com)

ORCID: 0000-00025280-0363

SCOPUS: 6508229538

Igor BELENICHEV

Doctor of Biology and Medicine, Full Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maria Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (i.belenichev1914@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-1273-5314

SCOPUS: 6602434760

Valeriia HNATIUK

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (gvalery.nice@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-5764-3600

SCOPUS: 57193661449

Olena SHUMEIKO

PhD in Medicine, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (ashu28051972@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0655-0911

Olena KLYMENKO

PhD in Medicine, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Beresteyskyi ave., 34, Kyiv, Ukraine, 03057 (klymenkoolena75@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-2537-7029

Ella GOROVA

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, All-Ukrainian public organization “Association of Specialists in Traditional and Alternative Medicine of Ukraine”, Vice-President, Chervonopylska str., 2V, Kyiv, Ukraine, 04123 (ella.v.gorova@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0259-5469

SCOPUS: 58965130800

Kateryna ROMANOVA

PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Radiological Diagnostics and Radiation Therapy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd, 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (zsmusimul@gmail.com)

ORCID: 0009-0000-1096-5314

To cite this article: Gorchakova N., Harnyk T., Belenichev I., Hnatiuk V., Shumeiko O., Klymenko O., Gorova E., Romanova K. (2025). Syhnalni shliakhy v mekhanizmax dii likarskykh zasobiv [Signaling pathways in the mechanisms of drug action]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 4, 21–37, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-4-6>

SIGNALING PATHWAYS IN THE MECHANISMS OF DRUG ACTION

Actuality. Signaling pathways are chains of biochemical reactions and mechanisms that process and transmit signals in response to environmental changes. They coordinate cellular and tissue functions, regulate metabolism, and influence cell growth and differentiation. Many drugs targeting the nervous, cardiovascular, and other systems exert their effects through signaling pathways, making them key pharmacological targets.

Aim of the study. To present the role of signaling pathways in modeling pathological conditions and in the mechanisms of drug action.

Research methods. Literature data on signaling pathways in pathological conditions and drug mechanisms were analyzed using sources from Scopus, Google Scholar, and other databases. Indicators confirming drug effects on signaling pathways and their capacity to correct signal transmission disturbances were also identified.

Research results. Well-known signaling systems and their involvement in the pharmacodynamics of neurological, cardiovascular, and oncological drugs were summarized. Pathophysiological factors influencing pathological condition modeling and signal transmission disruptions were outlined. Drugs recommended for correcting signal transport disturbances in the nervous, cardiovascular, and other systems were indicated.

Conclusions. Current literature emphasizes the importance of signaling pathways in explaining biochemical and pathophysiological disturbances and highlights their role as pharmacological targets.

Key words: signaling pathways, intracellular signaling, neurotoxicity, oxidative stress, phytotherapy, targeted therapy.

Вступ. Актуальність. Сигнальні шляхи – це ланцюги, які передають сигнали щодо біохімічних і патофізіологічних змін в організмі при патологічному стані та під впливом лікарських засобів. Розуміння механізму передачі сигналів допомагає цілеспрямовано проводити фармакотерапію. Сигнальні шляхи – це ланцюги біохімічних реакцій і механізмів, за допомогою яких клітина отримує, обробляє та передає сигнали, реагуючи на зміни у своєму середовищі й регулюючи життєво важливі процеси, такі як ріст, розвиток, метаболізм та імунна відповідь. Ці шляхи є основою для нормального функціонування клітин і тканин, а їх порушення може призвести до розвитку різних захворювань.

Первинна сигнальна система сприймає сигнали за допомогою органів чуття з навколишнього середовища. Сигнальні системи в органах і системах можуть включати цитокіни, активні групи ферментів, рецептори, іонні канали та переносники. У нервовій системі патогенетичним фактором захворювань можуть бути порушення тіамін-залежних процесів. Тіаміндифосфат є коферментом кількох ферментів вуглеводного обміну, пошкодження функцій яких призводить до оксидативного стресу. Антагоністи тіаміну через мітохондрії можуть нерецепторно викликати апоптоз, у процесі активації якого важливу роль відіграє білок p53 (Chornyy, Parkhomenko, 2008).

Друга сигнальна система сприяє формуванню умовно-рефлекторних зв'язків, є регулятором мислення та мови й полегшує комунікацію між людьми, впливаючи на їхні відповіді.

Мета дослідження – представити роль сигнальних шляхів при моделюванні патологічних станів і механізму дії лікарських засобів.

Матеріали та методи дослідження. Провести аналіз даних літератури щодо сигнальних шляхів у розвитку патологічних станів і механізму дії лікарських засобів за джерелами у виданнях «Scopus», «Google Scholar» тощо, а також визначити показники, які підтверджують вплив лікарських засобів на сигнальні шляхи та їх здатність коригувати порушення передачі сигналу.

Результати дослідження та їх обговорення. Відомо, що довготривала пам'ять залежить від розвитку довготривалої сигнальної передачі, яку вперше виявлено в нейронах кроликів. Цей процес пов'язаний з активністю глутамінергічних сигналів і збільшенням синоптичного потенціалу. У цьому механізмі беруть участь кора мозку та мозочок, а також сигнальні системи, пов'язані з їх активацією (Настенко, Веселовський, 2021). При хронічному лімфолейкозі лігація CD180-рецепторів викликає зміни в сигнальних шляхах В-лімфоцитів у 80% випадків, що супроводжується активацією Akt або

p38 MAPK або одночасною активацією обох кіназ (Gordiienko et al., 2017).

Одним із останніх відкритих є P2X-рецептор, який належить до пуринових рецепторів і присутній як у нейронах, так і в гліальних клітинах різних ділянок мозку. Він відіграє значну роль у нормальному функціонуванні головного мозку (Pevarello et al., 2017).

Особливий ефект мають препарати, які впливають на P2X-рецептори при запальних захворюваннях. Рецептори P2X різних родин мають свої особливості. Так, P2X4-рецептор має високу чутливість до аденозинтрифосфату порівняно з P2X7, і тому більшу ефективність при розладах мозку. Після проведення досліджень підкреслена особливість значення пуринергічних рецепторів, особливо P2X7 і P2X4, як перспективних лікарських засобів для лікування розладів ЦНС (Єгорова, Максимюк, 2024).

Відмічений внесок у лікування нейрозапальних і нейродегенеративних процесів, у тому числі ішемічного пошкодження мозку. Лікування P2X4-рецепторів за допомогою АТР, TNF, АТР проявляє нейропротекторний вплив (Ozaki et al., 2016)

Значну роль ці рецептори можуть мати при розробці лікування епілепсії. Під час нападу епілепсії підвищується рівень позаклітинного АТФ. Застосування антагоністів P2X7-рецепторів зменшує судомний напад. Після нападу зменшується вплив P2X7 і P2X4, тому, їх можна вважати мішенями протиепілептичної терапії (Beamer et al., 2019).

Показано, що вивільнення АТФ індукується вірусним COVID-19. Ангіотензин-перетворюючий фермент 2 (ACE2), що належить до металопротеаз, сприяє взаємодії вірусу COVID-19 із клітинами організму. АТФ властива висока експресія на легеневиx альвеолярних епітеліальних клітинах та ентероцитах тонкої кишки, а також він є у гліальних клітинах і нейронах мозку й мікроглії. Остання має високий рівень експресії, як і макрофаги до P2X-рецепторів, зокрема P2X7-рецептору, що призводить до вираження прозапальних ефектів при підвищеному вмісті АТФ. Саме інгібування P2X7 може стати мішенню для пригнічення COVID-19 і сприяти контролю розповсюдження захворювання (Maliha et al., 2024).

Особлива увага приділяється пуринергічним рецепторам при лікуванні хвороби Альцгеймера, Паркінсона, Гентінгтона, розсіяного склерозу та бічного аміотрофічного склерозу. Критичне значення при хворобі Альцгеймера мають P2X7-рецептори. Значне значення має рівень АТФ та амілоїдних утворень. Зараз відмічають, що саме P2X7-рецептори мають критичне значення в розвитку хвороби Альцгеймера. Існують суперечливі дані щодо впливу цих

рецепторів на активність α -секретази. Саме блокада P2X7-рецепторів зменшує погіршення пам'яті хворих і запобігає загибелі нейрональних клітин під дією β -амілоїдного білка (Heppner et al., 2015).

При хворобі Паркінсона 6-гідроксидопамін збільшує вивільнення АТФ і його подальше перетворення в аденозин у позаклітинному просторі через підвищення експресії нуклеотидаз у клітинах SH-SY5Y. Сигнальні шляхи в нервовій системі можуть переривати блокаду йонних каналів. Модельне пошкодження кальцієвих каналів у дорсальних нейронах спинного мозку щурів, яке призводило до переривання блокади кальцієвого потоку шляхом виклику штучної короточасної гіперглікемії в культивованих нейронах дорсального відділу спинного мозку щурів, визначило потенціал післясинаптичного струму SH-SY5Y нейробластами людини.

Відомо, що інгібування P2X7-рецепторів має нейропротективну та нейрорегенеративну дію. При цьому активуються модифікації нейроглії та виділення цитокінів. Надмірна експресія P2X4-рецепторів підвищує регуляцію IL-6 і посилює допамін-індуковану дофамінергічну активність (Zhang et al., 2021).

У хворобі Гантінгтона мають значення P2X-рецептори, особливо P2X7-рецептори. При цій хворобі відмічається підвищення експресії цих рецепторів; найбільше зростання експресії в стріатумі померлих людей, де виявлено зміни цього рецептора (Ollà et al., 2020).

Бічний аміотрофічний склероз пов'язують з експресією P2X7-рецепторів. У щурів з гіперглікемією блокада кальцієвого струму в нейронах дорсального рогу спинного мозку призводила до зменшення сигналів, пов'язаних з утилізацією рівня глюкози (Шипшина та ін., 2019).

Зважаючи на участь сигнальних шляхів, у Китаї запропоновано традиційний препарат *Jiao-Tai-Wan*. Його активний компонент, берберин, впливає на білкові комплекси. Завдяки цьому відбувається експресія генів, змінюється сигналізація обміну глюкози та реалізується імуномодуюча дія, що покращує обмін глюкози та стан пацієнтів із діабетом (Tang et al., 2024).

Відомо, що для лікування різних типів деменції призначають антагоніст NMDA-рецепторів мемантин, включаючи також хворобу Альцгеймера. В експериментах на щурах встановлено, що мемантин впливає на пам'ять, що стало основою для вивчення його впливу на кальцієві сигнали. Надмірна стимуляція NMDA-рецепторів А-типу спричиняє інтенсивне надходження іонів кальцію в клітину й може призвести до глутаматної ексайтотоксичності. Анта-

гоніст NMDA-рецепторів мемантин, блокуючи ці рецептори, зменшував вхід іонів кальцію, впливаючи на сигналізацію кальцію в нейронах. Антагоніст NMDA-рецепторів мемантин також захищав нейронні культури гіпокампу від перевантаження кальцієм, що спричинено бета-амілоїдом. Мемантин, крім того, достовірно блокує кальцієві канали, пригнічуючи сигналізацію (Shkryl et al., 2021). Нервова система отримує сигнали з периферії та імпульси до вісцеральної системи. Сигнальні шляхи забезпечують гомеостаз, фізичний статус, поведінку та свідомість, поділ дій на свідомі й несвідомі (Verntson, Khalsa, 2021). Впливаючи на кальцій у гіпокампі, можна змінити сигнальні системи, що коригують діяльність органів і систем. Завдяки сигнальним шляхам підтримується активність органів травного каналу, зокрема жовчного міхура (Goldstein et al., 2021). Зв'язок здійснюють нейрони гіпоталамуса. У цьому беруть участь AgRP-нейрони.

Разом із тим сучасна наука звертає увагу на аферентні сигнали та сигнальні шляхи, що пов'язані із системою рецепторів, які розташовані у внутрішніх органах. Саме ідентифікація низхідних і висхідних сигнальних шляхів дає змогу визначати функціонування організму (Verntson, Khalsa, 2021). Функція сигнальних шляхів установлена завдяки фізіологам, патофізіологам, ендокринологам і медикам. Але у виявленні їхньої будови брали участь також математики та фізики. Установлено різницю в структурі та функції блокування сигналів периферичної нервової системи й внутрішніх органів (Luo, 2021). Сигнальні шляхи при психічних захворюваннях досліджували також психіатри та неврологи. Сигнальні шляхи при хворобі Паркінсона досліджували за допомогою магнітної осцилографії, що давало вивчати зв'язок між моторною зоною та субталамічними ядрами (Oswal та ін., 2021). Вивчення транскрипції мітогенних сигналів стало основою для створення протипухлинних засобів цілеспрямованої дії. Перші протипухлинні засоби спрямовані на дезрегуляцію сигнальної трансдукції при пухлинному рості як прояві неконтрольованої проліферації. Це дало змогу розпочати розроблення протипухлинної терапії з урахуванням ключових особливостей:

- 1) автономність сигналів росту;
- 2) відхилення від дії гальмувальних сигналів росту;
- 3) пригнічення апоптозу;
- 4) необмежений потенціал реплікації;
- 5) спотворений ангиогенез;
- 6) схильність до ішемії та метастазування.

Виявилось можливим знаходити сигнальні шляхи, важливі для пухлин, але не критичні для

нормального функціонування організму, каскади передачі сигналів, вплив на які став основою для створення препаратів, які діють на молекулярні мішені – окремі ланки патогенетичного ланцюга неопластичного процесу. Для більшості протипухлинних засобів є свої конкретні мішені. Препарати цілеспрямованої дії (таргетної терапії) були отримані з метою впливати на ріст пухлин за особливим станом з урахуванням стану сигнальної трансдукції, пов'язаної з:

- 1) розпізнаванням і зв'язуванням сигнального фактора росту;
- 2) інтерналізацією – потпарлянням сигналу в клітину;
- 3) проникненням сигналів у ядро клітини й активацією транскрипційних факторів специфічних генів, які реагують на сигнальні команди щодо проліферації, диференціювання, репарації та апоптозу.

Трансмісія сигналів здійснюється за допомогою протеїнів; можливі реакції при цьому – фосфорилування й дефосфорилування. Провідне місце серед регуляторних факторів посідає сімейство рецепторів епідермального фактора росту (EGF-R, EFR/EGFR) – універсальний рецептор, який призводить до стимуляції росту багатьох типів клітин. Фактори росту ендотелію здійснюють свої ефекти за участю мембранного рецептора, який належить до родини ErbB – універсальних рецепторів, що стимулюють багато типів тканин. Сімейство EGFR включає, крім самого рецептора, також Tof (α -регулін), маринозв'язуючий EGF, подібний фактор росту, β -церулін, епірегулін і гурегулін. Усі члени сімейства мають спільні структурні риси. Один або декілька EGFR здійснюють свої ефекти за допомогою мембранного рецептора ErbB, який належить до родини, що включає чотири підрозділи рецепторів, які можуть одночасно активуватися:

- 1) ген людського фактору росту;
- 2) людський гомеоонкоген вірусу еритробластами птахів (v-erbB);
- 3) геном, уперше виділений із клітин нейробластами щурів.

Розшифрована структура мембранного рецептора містить великий трансмембранний глікопротеїн з молекулярною масою приблизно 170 000 Дальтон. Продукт одного з онкогенів – ліганд, що зв'язується з рецептором, має дві цистеїнові ділянки, які стабілізують вторинну структуру домену, а також два глобулярні домени, багаті на гліцин, відповідальні за розпізнавання специфічних лігандів. Біла трансмембранної спіралі мембранних рецепторів розташований мембранний регуляторний фер-

мент клітини – АТФ-зв'язана ділянка регуляторного субдомена. Цей фермент фосфорилує різні клітинні субдомени. У регуляторних фрагментах містяться залишки треоніну та серину, які можуть фосфорилуватися внутрішньоклітинними протеїнами, включаючи протеїнкіназу С та інші мітохондріальні ферменти. В с-клітинній ділянці молекули BrfR виявлено 4–5 залишків треоніну, які автофосфорилуються внутрішньоклітинною кіназою. Саме ці фрагменти активують ефектори або адаптори білка, які забезпечують передачу регуляторних сигналів. Дослідження регуляторних сигналів не тільки сприяє вивченню сигнальних шляхів і впливу на них різних лікарських засобів, а й допомагає створювати препарати, у тому числі протипухлинні таргетні, які мають обґрунтовані мішені (Шарикіна та ін., 2014).

Існує група традиційних цитостатиків і їх комбінацій, що впливають на біотехнологічні процеси в пухлинних клітинах на геномному рівні. Зараз ведеться пошук таргетних (молекулярно спрямованих) препаратів, здатних впливати на передачу патологічних мітогенних сигналів і на геном. Ці дослідження пов'язані з вивченням сигнальних шляхів тріадних і злоякісно змінених пухлин, зокрема сигнального шляху, який передає інформацію ембріональним клітинам і необхідний для диференціації, – сигнального шляху Hedgehog. Показано роль сигнального шляху Hedgehog у впливі на злоякісні клітини медулобластоми, раку передміхурової залози, легенів і вилочкової залози, що викликало інтерес до цієї сигнальної системи як мішені для пошуку підходів у лікуванні раку. Ген Hedgehog ідентифікований під час дослідження генів плодової мушки. Оскільки ембріон мав зубці, що нагадували їжака, його назвали Hedgehog. Основні компоненти сигнального шляху включають ліганд Sonic Hedgehog, рецептор – рецептороподібний семиспиральний трансмембранний білок, який належить до G-білків, і фактори транскрипції. Існує три основні фактори транскрипції, один із яких асоційований із глюкозою.

Ключовим для трансдукції сигналу є білок Smo, функція якого інгібується за відсутності SHH – трансмембранного білка Patched. У разі зв'язування з ним SHH інгібування знімається, що дає Smo змогу сигналізувати активніше. Загалом активована сигналізація Hh шляху з передачею мітогенних сигналів проявляється в гіперекспресії основних ланок передачі мітогенних сигналів за пухлинного росту, що зумовлює пошук засобів лікування хворих на злоякісні новоутворення. Зараз визначено більше ніж 200 сполук, які можуть впливати на цей сигнальний шлях як антагоністи (Шарикіна, Пуськов та ін., 2020).

Останніми десятиріччями широко вивчається система внутрішньоклітинної сигналізації: від взаємодії з ліганд-рецептором до трансляції та посттрансляційних процесів. Саме порушення регуляції цих шляхів є основою низки патологічних станів людини, у тому числі злоякісних новоутворень. Онкофармакологічні дослідження присвячені дисфункції головних сигнальних шляхів, які беруть участь у контролі клітинної проліферації, диференціації, міграції, дефегуляції клітин та апоптозу: ErbB, EGFR, каскад трансдукції Hedgehog, Wnt, TGF- β , HFS тощо.

Механізм дії таргетних препаратів визначається з урахуванням установаження взаємодії сигнальних шляхів. Зараз показано, що похідні гіпозоліну за протипухлинною дією не поступаються, а іноді перевищують активність світового стандарту при недрібноклітинному раку легенів – ерлотиніб, похідного хіназоліну таргетного типу. Нові сполуки, як і попередні препарати, здатні блокувати каскад продукції EGF (епідермальний фактор росту) на рівні його рецептора – EGFR.

Дослідження сигналізації Hedgehog (Hh) дало змогу отримати сполуки, що на рівні каскаду Smo блокують сигнали, не поступаючись дії сполуки-стандарту Cycloamine. Сигнальний шлях Wnt також контролює багато клітинних процесів; дисфункція цього шляху пов'язана з широким спектром патологій людини, зокрема розвитком і прогресуванням злоякісних пухлин, таких як рак легенів, товстої кишки, медулобластоми, мультиформні гліобластоми. Назва каскаду Wnt походить від поєднання назви гена Wingless (Wg) у плодової мушки *Drosophila* та Int-1 у миші – скорочено Wnt.

Для передачі сигналів Wnt всередину клітини Wnt-ліганд зв'язується з відповідним рецептором чи групою рецепторів – Frizzled (Fz). Білки Fz становлять велику групу рецепторів, пов'язаних із G-білком (GPCR). Крім Fz-рецепторів, на поверхні клітин розташовані й інші білки, здатні зв'язуватися з білком Wnt, серед них – родина рецепторів LRP, що здійснюють передачу Wnt сигналу всередину клітини. До Wnt зв'язуються також антагоністи й агоністи, що стимулюють або пригнічують Wnt-сигналізацію. Зараз відомі три сигнальні каскади, що активуються сигналами Wnt: канонічний (β -катиніновий) шлях і два неканонічні шляхи, до яких належать Wnt/ Ca^{2+} сигнальний шлях і шлях клітинної поляризації PCP.

Канонічний шлях Wnt задіяний у широкому спектрі патологічних процесів, регуляції проліферації та диференціації, а також підтримці популяції стовбурових клітин. Порушення активності канонічного Wnt-сигнального шляху спостерігається при бага-

тьох онкологічних захворюваннях. Ключовими учасниками канонічного Wnt/ β -катинінового каскаду є протоонкопротеїни, що беруть участь у β -катиніновій сигналізації. За відсутності активного сигналу концентрація β -катиніну в ядрі та цитоплазмі залишається низькою завдяки спеціальному білковому комплексу деструкції, який включає білки Axin, APC та GSK-3 β (гілікогенсинтаз-кіназу 3 β). У складі деструкційного комплексу β -катинін фосфорилується з такою деградацією. Коли клітина отримує сигнал Wnt-ліганд, він зв'язує сигнальний рецептор Fz, що активує Dishevelled та інгібує деструктивний комплекс Axin, який у нормі контролює рівень β -катиніну в клітині. Зазначені відхилення Wnt-сигналізації при пухлинному рості стосуються й стовбурових пухлинних клітин. Орієнтуючись на сигнал Wnt, його патогенний шлях у разі злоякісних новоутворень дає можливість розробки таргетних підходів, що мають вирішальне значення для контролю росту злоякісних пухлин (Шарикіна, Пуськов та ін., 2020).

Тривалий оксидативний стрес може супроводжуватися не тільки психічними розладами, а й серйозними проблемами з фізичним здоров'ям: не лише появою метаболічного синдрому, а й розладами серцево-судинної та травної систем. Він впливає на фактор некрозу пухлин (TNF- α) і С-реактивний білок. Система відповіді організму співіснує з внутрішньоклітинними структурними розладами, що має значення в їхньому розвитку. Транскрипційні фактори стимулюють експресію генів, пов'язаних з оксидативним стресом у тонкій кишці.

Відомо, що при стресі спостерігається розвиток оксидативного стресу. Це супроводжується зростанням вільних радикалів, аніон-радикалів, збільшенням активності монооксигеназ і NO-синтази, порушенням роботи дихального ланцюга мітохондрій і змінами концентрації НАДН. Знижується антиоксидантна активність і підвищується прооксидантна активність, що пов'язано з дисбалансом у регуляції NO-синтаз та індексом їхнього співвідношення. Здатність пропілгалату й сульфасалазину обмежувати оксидативний стрес не тільки в організмі щурів, а й у тканинах тонкої кишки за умов оксидативного стресу свідчить про можливість використання модуляторів сигнальних шляхів NF- κ B та Nrf2 для профілактики ускладнень у тонкій кишці (Mukvich та ін., 2022; Рябушко та ін., 2023).

При ювенільному артриті спостерігається поліморфізм генів (зміни нуклеотидної послідовності), що пов'язано з розладами вроджених та адаптивних імунних реакцій. Це, у свою чергу, змінює функціонування внутрішньоклітинних компонентів сигнальних систем JAK, які забезпечують активацію

ліганд-залежного шляху JAK-STAT та родини цистеїнових протеаз – каспаз. Внутрішньоклітинні сигнальні шляхи опосередковують активацію каспаз, центральних регуляторів генів, що беруть участь у контролі запальних процесів та імунних функцій. До цього ж комплексу належать і шляхи активації NF- κ B, що регулюється через кінази у складі мультимолекулярних комплексів.

Сигнальний шлях NF- κ B (ядерного фактора каппа-В, активованого в В-клітинах) діє як ключовий внутрішньоклітинний регулятор, що бере участь у виникненні й розвитку імунзапальних хвороб. У процесі його активації задіюються внутрішньоклітинні фактори, такі як фактор некрозу пухлин α (TNF- α), інтерлейкіни IL-1 β та IL-6, а також матричні металопротеїнази. Активація NF- κ B сприяє проліферації клітин і підвищує експресію маркерів запальної реакції, зокрема молекул адгезії (ICAM), а також стимулює активність фібробластів і фібробластоподібних синовіоцитів, що підтримують патологічний процес. Це супроводжується зниженням апоптозу й посиленням інвазивності клітин, що сприяє прогресуванню запального ураження. Стимуляція абераційного сигнального шляху Hedgehog пов'язана з розвитком різних злоякісних пухлин, включаючи гліоми. Нарингенін проявляє протипухлинний ефект, зокрема завдяки впливу на сигнальні шляхи, модулюванню активності фібробластів й зниженню експресії пухлинних клітин гліоми (Sargazi et al., 2021). Фактор росту ендотелію судин (VEGF) є ключовою сигнальною системою, пов'язаною з ростом пухлини. Саме тому протипухлинні препарати й імунотерапія повинні впливати на цю сигнальну систему (Niu et al., 2022).

Нині виділяють нову систему біорегуляторів – газові сигнальні молекули. До них зараховують оксид азоту, монооксид вуглецю, сірководень, а також обговорюється сигнальна роль діоксиду сірки й активних форм кисню, зокрема пероксиду водню (Sukmansky, 2019). Оксид азоту впливає на активність NO-синтази: нейрональної (I тип), індукційної (II тип) та ендотеліальної (III тип). Він може змінювати функціонування гемоглобіну, міоглобіну, цитохром-с-оксидази й цитохрому P450. Субстратом для утворення NO є L-аргінін і його похідні (Sukmansky, Reutov, 2016). Оксид вуглецю утворюється внаслідок катаболізму гему під дією гемоксигенази: індукційної та конститутивної. Субстратами є гем у складі гемоглобіну й інших гемумісних білків. Сірководень синтезується з L-цистеїну та D-цистеїну за участю ферментів цистатионін- β -синтази, цистатионін- γ -ліази, 3-меркаптопіруват-сульфуртрансферази у взаємодії

з цистеїнамінтрансферазою. D-цистеїн може метаболізуватися за участі D-амінооксидази. Полісульфіди синтезуються за участі 3-меркаптопіруват-сульфуртрансферази в присутності 3-меркаптопірувату, який утворюється з L-цистеїну або D-цистеїну. Діоксид сірки утворюється за допомогою ферментів, що беруть участь у метаболізмі сірки, зокрема цистеїн-діоксигенази, сульфітоксидази й тіосульфатредуктази. Опосередковано в синтезі можуть брати участь трансамінази, такі як аспартатамінотрансфераза та глутамат-оксоацетат-трансаміназа, через обмін сірковмісними метаболітами. Основними субстратами для синтезу полісульфідів і діоксиду сірки є L-цистеїн і похідні сірковмісних амінокислот; субстратами для синтезу є L-цистеїн (Sukmansky & Reutov, 2016; Sukmansky, 2017).

Підсумовуючи роль газових сигнальних систем у фізіології та фармакології людини й ссавців, варто підкреслити, що вони здійснюють нейропротекторну дію та сприяють пошуку методів усунення порушень пам'яті. Газоподібні сигнальні системи розширюють судини, інгібують агрегацію тромбоцитів і тромбоутворення, а також гальмують розвиток атеросклерозу й артеріальної гіпертензії. Вони мають виражений вплив на захисну функцію лейкоцитів і регуляцію запальних процесів.

Оскільки ферменти синтезу присутні в багатьох органах і системах, газові сигнальні молекули беруть участь у патогенезі органів дихальної, травної, нервової, репродуктивної й інших систем. Їх вплив на розвиток новоутворень є істотним, проте менш вираженим (Sukmansky, 2017).

Дані літератури свідчать, що газові сигнальні системи є загальнобіологічною системою біорегуляторів, властивих усім живим організмам. Визначення їхньої ролі може бути корисним для виявлення нових сигнальних шляхів і їх використання в прикладних, медичних і суміжних галузях. Вивчення функцій газових сигнальних систем у патогенезі патологічних процесів підвищує можливості лікування захворювань і запобігання їм шляхом застосування газових сигнальних систем, їх донорів, попередників та інгібіторів. Субстратом для цих систем є сірковмісні амінокислоти, найчастіше L-цистеїн. Полісульфіди синтезуються із сірководню, тоді як діоксид сірки є ангідридом сульфату, що утворюється при окисненні H₂S. Кінцевим продуктом окиснення останнього є сульфат, який мікрофлора кишечника може відновлювати до сірководню. Загалом в організмі існує цикл H₂S.

Відома сигнальна функція H₂S полягає в сприянні індукції довготривалої потенціації в гіпокампі

щурів через підвищення активності NMDA-рецепторів. Порівняно з NO, H₂S має значно вищу розчинність. Молекулярна будова H₂S подібна до H₂O, але, на відміну від води, він не проходить через водні канали й здатний долати ліпідний бішар клітинних мембран. Сірководень, подібно до інших сірковмісних сполук, є токсичним газом, його токсичність у 5 разів вища, ніж у CO.

Ендогенний H₂S в організмі людей і тварин синтезується із сірковмісних амінокислот, передусім L-цистеїну та його окисленої форми – цистину. За участі D-аміноацидоксидази H₂S є нейромодулятором і проявляє потужну нейропротекторну дію. H₂S сприяє індукції довготривалої потенціації в гіпокампі в результаті активації глутаматних рецепторів. Цей ефект пов'язаний із Ca²⁺-каналами й відіграє важливу роль у процесах пам'яті та навчання. Порушення продукції H₂S спостерігається при нейродегенеративних захворюваннях, таких як хвороба Альцгеймера й Паркінсона.

Інгаляції H₂S можуть гальмувати гематорозлади, проникаючи крізь гематоенцефалічний бар'єр і зменшувати розвиток набряку мозку. Серцево-судинна система є важливим об'єктом для H₂S. Місцем вазорелаксуючої дії H₂S є блокада кальцієвих (Ca²⁺) каналів і підвищення продукції NO ендотелієм. Механізм вазодилатуючої дії H₂S складний і пов'язаний з утворенням нітритно-міоалдів, відкриттям калієвих каналів, зменшенням умісту АТФ, гальмуванням метаболізму, регуляцією ангиогенезу й іншими процесами.

Тромбоцити, як частина стінок судин, продукують H₂S. Є дані про позитивний вплив H₂S при захворюваннях легень: він гальмує гостру гіпертоксичність. Важливе значення H₂S має в нирках і сечовивідних шляхах. Ферменти синтезу H₂S виявлені також у печінці. H₂S застосовують у санаторно-курортних умовах, зокрема для сульфідних ванн. Оксид сірки (SO₂), як газова сигнальна система, є токсичним газом, відомим забруднювачем довкілля. При вдиханні він може викликати кашель. SO₂ добре розчиняється у воді, у плазмі крові може перетворюватися на деривати сульфату й сульфиду. Подібно до NO та H₂S, SO₂ може покращувати кров'яний тиск, змінювати ритм серця та брати участь у запальних реакціях. Ендогенний SO₂ синтезується в багатьох органах і тканинах. Метаболічні ефекти H₂S включають регуляцію вмісту реніну, інгібування ангиотензин-перетворюючого ферменту, стимуляцію ангиогенезу й гальмування розвитку атеросклерозу. У взаємодії з NO та SO₂ H₂S діє протективно на міокард. При експериментальному атеросклерозі порушувався обмін ліпідів і синтез SO₂. SO₂ залучений також у патогенезі

незі неврологічних розладів. Оптимальна функція полісульфідів і H_2S простягається на багато систем організму, найкраще вивчена в нервовій системі. Установлено, що три- і тетрасульфіди викликають сигнальний вхід Ca^{2+} у клітини нервової та серцево-судинної системи. Полісульфіди є типовою формою зв'язаної сірки в системі редокс-регуляції. Зв'язана сірка H_2S інкорпорується в білки як персульфід чи полісульфід. Механізм підвищення входу кальцію полісульфідами пов'язаний з активацією TRPA1-рецепторів у гастроцитах і може гальмуватися їхніми ефективними інгібіторами. Полісульфіди виконують нейро- й кардіопротективну функцію. Вони підвищують проникність ендотелію та альбуміну. Донори полісульфідів можуть знижувати вміст серотоніну, а головне, мають нейротропну й кардіотропну дію (Sukmansky, Reutov, 2016).

Пероксид водню й інші активні форми кисню можуть утворюватися в багатьох типах клітин під час фагоцитозу в нейтрофілах, моноцитах і макрофагах, а також у процесі стимуляції й проліферації клітин кісткового мозку, лімфоцитів, астроцитів, нейронів, фібробластів і клітин ендотелію. При різних патологічних станах ці процеси можуть або інтенсифікуватися або інгібуватися. Відмічено порушення балансу між оксидантами й антиоксидантами у відповідь клітин при пухлиноутворенні, аутоімунних, алергічних і прозапальних захворюваннях, інтоксикаціях, захворюваннях судин і печінки. Активні форми кисню, що генеруються в процесі стимуляції клітин, можуть впливати на продукуючі їх клітини. У нормі та при патології клітини людини й тварин можуть підлягати дії пероксиду водню. З огляду на те що для реактивації потрібні цитокіни й NO, досліджували вплив оксиду азоту на H_2O_2 та на рівень NO. Установлено, що рівень інтерлейкіну-1 β й сумарний вихід нітратів – кінцевих продуктів перетворення NO – через 24 години після стимуляції становить приблизно 10^4 мікромоль, а підвищення NO досягає близько двох разів. Таким чином, пероксид водню є одним із продуктів метаболізму в органах і тканинах і бере участь у внутрішньоклітинній сигналізації, виконуючи функцію сигнальної молекули в імунних клітинах (Kulahava та ін., 2007).

Гліома є однією з найнебезпечніших пухлин. Незважаючи на застосування протипухлинної терапії, уважалося доцільним знайти препарат, що впливає на сигнальний шлях Hedgehog. Нарингенін (Naringenin) володіє антипроліферативною та протипухлинною дією. Відомо, що він має протипухлинну, антипроліферативну й антигіпертензивну активність, впливає на $S6$ і $\beta3$ фібробласти. Він

впливає на міграцію $S6$ клітин. Препарат Нарингенін має значний токсичний ефект, впливає на $S6$ клітини й викликає апоптоз. Уважають доцільним використовувати Нарингенін у схемі лікування гліобластоми (Sargazi та ін., 2021).

Традиційно в Китаї застосовують відвар рослини Jiao-Tai-Wan. Як установлено, відвар впливає на сигнальні шляхи та має імунорегулюючий ефект. Цей засіб поліпшує підвищену експресію макрофагів, понижує рівень IL-1 β , IL-6, TNF- α , P6S2, VE6P. Отримані дані свідчать про протипухлинну дію відвару (You et al., 2023). Китайську рослину Pai Nong Sang здавна застосовували для лікування колітів і колоректального раку. Ця рослина має протизапальну й імуностимулюючу дію. Крім того, її екстракт впливає на Wnt-сигнальні шляхи. Завдяки імуномодулюючій дії препарат відновлює вміст інтерлейкінів, поліпшує фактор некрозу пухлин і стан мікробіому кишечника (Yang et al., 2014).

Останніми роками значна увага приділяється можливості впливу рослинних компонентів або фітопрепаратів загалом на сигнальні шляхи клітини. Найбільш відомі дослідження в цьому напрямі проведені з використанням рослинних засобів традиційної китайської медицини. З'ясовано, що ці засоби містять активні речовини, зокрема фосфатидилінозитол-3-протеїнкіназу (PI3K) та протеїнкіназу B (Akt), які можуть впливати на субстрати сигнальних шляхів, такі як транскрипційний фактор FOXO3, глікогенсинтазна кіназа-3 β (GSK-3 β) і каспаза-9. Це пояснює нейропротекторну дію активних речовин рослин і дає підстави включати їх у комплексну фармакотерапію хвороби Альцгеймера й Паркінсона (Long et al., 2021).

На моделі скополамінового порушення діяльності нервової системи встановлено нейропротекторну активність комбінованого фітопрепарату, що включає екстракти *Gastrodia elata* Blume, *Polygala tenuifolia* Willd., *Cistanche deserticola* Ma, *Rehmannia glutinosa*, *Acorus gramineus* Aiton і *Curcuma longa* L. Цей фітопрепарат може моделювати допамінергічні синапси й апоптоз сигнальних шляхів гіпокампу. Дається рекомендація включення цього фітозасобу в лікування хвороби Альцгеймера (Huang et al., 2022).

У зв'язку з тим що при нейродегенеративних захворюваннях може бути включений механізм нейрозапалення, установили вплив рослинного екстракту з 32 компонентів на сигнальний шлях NF- κ B, що зумовлює пониження запальних процесів у нервовій системі (Bai et al., 2021; Kamenshchuk et al., 2024; Belenichev et al., 2025). Хворобу Паркінсона

лікують із включенням фітозасобів, що отримані з Китаю та Індії й можуть впливати на топомінергічні нейрони й на такі сигнальні шляхи, як PI3K, NF-κB, AMPK (Yin et al., 2021). Традиційні фітопрепарати призначають хворим із підвищеною збудливістю, а також симптомами депресії, що пов'язано з впливом на такі сигнальні шляхи, як AKT1, IL-6, TNF, PTGS2, JUN, CASP3, MAPK8, PPARγ, NOS3 (Pan et al., 2022). Лікування депресії рослинними екстрактами пов'язано з впливом на рівень прозапальних цитокінів і ГАМК-ергічну систему та сигнальні шляхи GAD-1, VGAT тощо (Zhang et al., 2021). Значною мірою позитивна дія китайських фітопрепаратів на ЦНС пов'язана зі зменшенням нейротоксичності й оксидативного стресу у зв'язку з впливом на сигнальні шляхи PI3K/Akt/Nrf2 та TLR4/NF-κB, що супроводжується зниженням рівнів прозапальних цитокінів IL-1β, IL-6, TNF-α й активацією антиоксидантних механізмів. Зменшення нейротоксичності й оксидативного стресу пов'язано також з впливом екстрактів китайських рослин на сигнальні шляхи JAK2/STAT3 (Lv et al., 2021).

Екстракти китайських рослин допомагають запобігти виникненню інсульту й лікувати його, впливаючи на сигнальні шляхи PI3K/Akt (Liu et al., 2022). Можливий вплив при запобіганні випадкам інсульту здійснюється через сигнальні шляхи JAK/STAT, NF-κB, MAPK, Notch, Nrf2 (Li et al., 2022). Є посилення на рекомендації включати екстракти китайських рослин у схему лікування атеросклерозу, особливо при наявності *Salvia miltiorrhiza* (Yang et al., 2023). В експериментах на щурах зі змодельованим інфарктом міокарду встановлено протекторні властивості відвару з китайських рослин, нормалізуючий вплив на активність протеїнкінази та показники оксидативного стресу, а також вплив на сигнальні шляхи (Yu et al., 2023).

Екстракти китайських рослин застосовують при лікуванні захворювань органів травлення. Невідома їх ефективність при лікуванні виразкового коліту. При цьому діючі речовини впливають на такі сигнальні шляхи, як PI3K/AKT, NF-κB, JAK/STAT, MAPK і Notch (Zheng et al., 2022). Рослинні екстракти призначають при різних запальних захворюваннях, у тому числі травного каналу, завдяки впливу на сигнальні шляхи JAK/STAT (Chen et al., 2022). Сапоніни, що містяться в екстрактах лікарських рослин, можуть мати протипухлинну дію при різній локалізації пухлин (Zhu et al., 2023). Екстракти китайських рослин рекомендують включати при запальних захворюваннях печінки, що пов'язано з рецепторним впливом і дією на сигнальні шляхи NLRP3, ефек-

тивні при хворобах печінки (M.-x. Pan et al., 2021). Рослинні екстракти ефективні при ураженні тканин шротадріаміцином. Їхній ефект також пов'язаний із сигнальними шляхами SAMKK2/AMPK (Zhang et al., 2023). Включають екстракти китайських рослин у комплексне лікування раку підшлункової залози. При цьому зазначається вплив на сигнальні шляхи JAK-STAT, NF-κB, MAPK, PI3K-AKT (M. Li et al., 2022). Рослинні препарати також застосовували для лікування обструктивних захворювань легенів. Їх ефект пов'язаний з впливом на протеїнкіназу, сигнальний шлях TNF та МРКА (J. Li et al., 2021). При фіброзному захворюванні нирок також випробували китайські фітопрепарати. Їх ефективність пов'язана з впливом на сигнальний шлях MAPK, PI3K-AKT, TNF. При хронічних бронхітах рекомендують відвари китайських фітопрепаратів. Їх ефективність стверджується впливом на сигнальні шляхи TNF, MAPK, PI3K-AKT (Yuan et al., 2020).

Ефективність китайських рослинних екстрактів при бронхітах реалізується завдяки сигнальним шляхам JAK-STAT (Ding et al., 2025). Через здатність фітопрепаратів зменшувати оксидативні пошкодження, викликані стресом, рекомендують ці препарати при впливі екзогенних токсинів, пов'язаних із сигнальним фактором Nrf2 (Molaei et al., 2021). Завдяки впливу на епідермальний фактор росту, фітозасоби призначають у комплексному лікуванні раку легенів, при цьому вони впливають на EGFR-тирозинкіназу (Lee et al., 2021). Фітофармакологічні агенти з успіхом включають у фармакотерапію раку легенів з урахуванням цілеспрямованого впливу на апоптоз, micro RNA, ген BRCA-1, білок P53, сигнальний шлях PI3K/Akt/mTOR, сигнальний шлях Notch, сигнальний шлях Hedgehog/Gli-1, інгібітори poly-ADP ribose polymerase й інгібітори MAPK (Singh et al., 2021). Для лікування колоректального раку рекомендують витяг із рослини Qi-Qin-hu-chang (Wu et al., 2023).

Засоби китайської медицини застосовують для лікування гепатиту В, звертаючи увагу на сигнальні шляхи, такі як JAK/STAT, PI3K/Akt, NF-κB, MAPK (Zheng, Qi, et al., 2024). Витяг із китайських рослин призначають при наявності андрогенної алопеції (Jinjin et al., 2022). Він є дуже корисним при неалкогольних захворюваннях печінки. При цьому беруться до уваги сигнальні шляхи NAFLD, PPAR, AMPK, NF-κB (Zhang et al., 2024). Особливо корисними в китайських рослинах для лікування гострих захворювань нирок є алкалоїди. Саме вони активують сигнальний шлях Nrf2/HO-1 (Rui et al., 2022).

Уважається доцільним включати рослинні препа-

рати китайської медицини для лікування хронічних запальних захворювань кишечника, у тому числі при хворобі Крона (S. Yuan et al., 2022). Терапія раку шлунка може включати рослинний препарат із *Rabdosia rubescens*, впливаючи на сигнальні шляхи TNF- α , TGF- β , рецептор андрогену (Gao et al., 2023).

Засоби китайської медицини володіють значною протизапальною активністю, що є підставою для створення нових ліків. Крім того, вони мають нейрорегенеративну дію, гальмуючи запалення й оксидативний стрес. Це дає змогу включати їх у схеми лікування фіброзу легенів, впливаючи на сигнальні шляхи TGF- β (Wu et al., 2022).

Усе більше створюється протипухлинних засобів рослинного походження. Особливе значення при цьому

надають поліфенолам. Вони впливають на атеросклероз і ключові сигнальні шляхи (Jenča et al., 2024). При травмах хребта рекомендують приймати витяг із китайських рослин, які поліпшують обмін у навколишніх тканинах і впливають на сигнальні шляхи mTOR, SCI, MIPOR (Ding & Chen, 2022). Антиоксидантні рослинні препарати рекомендують включати в схеми лікування при фіброзі печінки завдяки впливу на сигнальний шлях β -катенін (Cheng et al., 2023).

Висновки. Таким чином, різноманітні сигнальні шляхи не тільки забезпечують життєдіяльність органів і систем, а і відіграють важливу роль у механізмах розвитку патологічних процесів, вплив на які обумовлює таргетну дію сучасних лікарських засобів.

ЛІТЕРАТУРА

- Сгорова О. В., Максимюк О. П. P2X-рецептори як новітня перспективна фармакологічна мішень для лікування розладів центральної нервової системи. *Physiological journal/fiziologichnyi zhurnal*. 2024. Т. 70, № 3. С. 79–87.
- Зміст спонтанної синаптичної активності та характеристик кальцієвих сигналів у культивованих нейронах дорсального рогу спинного мозку щурів за умов короточасної гіперглікемії / М. С. Шипшина та ін. *Фізіологічний журнал*. 2019. Т. 65, № 3. С. 21.
- Настенко А. О., Веселовський М. С. Механізми довготривалої потенціації в нейронах гіпокампа. *Фізіол. журн.* 2021. Т. 67, № 6. С. 74–83.
- Рябушко Р. М., Рябушко М. М., Костенко В. О. Вплив модуляторів сигнальних шляхів NF- κ B і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів за умов хірургічної травми після одноразового тривалого стресу. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 6. С. 412–419. DOI: 10.33250/17.06.412.
- Сигнальний шлях Hedgehog: від механізмів трансдукції до пошуку протипухлинних засобів / Н. І. Шарикіна та ін. *Pharmacology and drug toxicology*. 2019. Т. 13, № 3. С. 159–165. DOI: 10.33250/10.33250/vol13iss3pp159-165.
- Сигнальний шлях Wnt за пухлинного росту, можливості фармакологічної корекції / Н. І. Шарикіна та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020. Т. 14, № 2. DOI: 10.33250/14.02.083.
- Трансдукція мітогенних сигналів як основа створення протипухлинних таргетних препаратів (частина II) / Н. І. Шарикіна та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 6. С. 19–26.
- Acutissimalignan B from traditional herbal medicine *Daphne kiusiana* var. *atrocaulis* (Rehd.) F. Maekawa inhibits neuroinflammation via NF- κ B Signaling pathway / Z. Bai et al. *Phytomedicine*. 2021. Vol. 84. P. 153508. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153508.
- Kamenshchuk A., Belenichev I., Oksenyich V., Kamyshnyi O. Combined Pharmacological Modulation of Translational and Transcriptional Activity Signaling Pathways as a Promising Therapeutic Approach in Children with Myocardial Changes. *Biomolecules*. 2024. Apr 13. № 14(4). P. 477. DOI: 10.3390/biom14040477
- Belenichev I., Popazova O., Bukhtiyarova N., Savchenko D., Oksenyich V., Kamyshnyi O. Modulating Nitric Oxide: Implications for Cytotoxicity and Cytoprotection. *Antioxidants (Basel)*. (2024) Apr 23. № 13(5). P. 504. DOI: 10.3390/antiox13050504.
- Belenichev I., Ryzhenko V., Popazova O., Bukhtiyarova N., Gorchakova N., Oksenyich V., Kamyshnyi O. Optimization of the Search for Neuroprotectors among Bioflavonoids. *Pharmaceuticals (Basel)*. (2024) Jul 3. № 17(7). P. 877. DOI: 10.3390/ph17070877.
- A network pharmacology approach and experimental validation to investigate the anticancer mechanism of Qi-Qin-Hu-Chang formula against colitis-associated colorectal cancer through induction of apoptosis via JNK/p38 MAPK signaling pathway / Y. Wu et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2023. P. 117323. DOI: 10.1016/j.jep.2023.117323.
- A network pharmacology approach to predict potential targets and mechanisms of “*Ramulus Cinnamomi (cassiae)* – *Paeonia lactiflora*” herb pair in the treatment of chronic pain with comorbid anxiety and depression / H.-T. Pan et al. *Annals of medicine*. 2022. Vol. 54, № 1. P. 413–425. DOI: 10.1080/07853890.2022.2031268.
- A new therapeutic trend: natural medicine for ameliorating ischemic stroke via pi3k/akt signaling pathway / X. Liu et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27, № 22. P. 7963. DOI: 10.3390/molecules27227963.
- Apoptosis triggering, an important way for natural products from herbal medicines to treat pancreatic cancers / M. Li et al. *Frontiers in pharmacology*. 2022. Vol. 12. DOI: 10.3389/fphar.2021.796300.
- Beamer E., Conte G., Engel T. ATP release during seizures – A critical evaluation of the evidence. *Brain research bulletin*. 2019. Vol. 151. P. 65–73. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.12.021.
- Berntson G. G., Khalsa S. S. Neural circuits of interoception. *Trends in neurosciences*. 2021. Vol. 44, № 1. P. 17–28. DOI: 10.1016/j.tins.2020.09.011.
- CD150 and CD180 are involved in regulation of transcription factors expression in chronic lymphocytic leukemia cells / I. Gordiienko et al. *Experimental oncology*. 2017. Vol. 39, № 4. P. 291–298.
- Chinese herbal decoction astragalus and angelica exerts its therapeutic effect on renal interstitial fibrosis through the inhibition of MAPK, PI3K-Akt and TNF signaling pathways / H. Yuan et al. *Genes & diseases*. 2020. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.06.001.

- Chinese herbal extracts exert neuroprotective effect in alzheimer's disease mouse through the dopaminergic synapse/apoptosis signaling pathway / Q. Huang et al. *Frontiers in pharmacology*. 2022. Vol. 13. DOI: 10.3389/fphar.2022.817213.
- Chinese herbal formula Regan Saibisitan alleviates airway inflammation of chronic bronchitis via inhibiting the JAK2/STAT3 pathway / X.-r. Ding et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2025. Vol. 341. P. 119336. DOI: 10.1016/j.jep.2025.119336.
- Chinese medicine in the treatment of chronic hepatitis B: the mechanisms of signal pathway regulation / S. Zheng et al. *Heliyon*. 2024. Vol. 10, № 20. P. e39176. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e39176.
- Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis: the mechanisms of signaling pathway regulations / S. Zheng et al. *The american journal of chinese medicine*. 2022. P. 1–18. DOI: 10.1142/s0192415x22500756.
- Chorny S. A., Parkhomenko Y. M. Comparative characteristic of thiamine antagonists on apoptosis induction in different types of nerve cell lines. *Ukr biokhim zh*. 2008. Vol. 80, № 5. P. 76–84.
- Ding Y., Chen Q. MTOR pathway: a potential therapeutic target for spinal cord injury. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2022. Vol. 145. P. 112430. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112430.
- Effects of saponins from Chinese herbal medicines on signal transduction pathways in cancer: a review / M. Zhu et al. *Frontiers in pharmacology*. 2023. Vol. 14. DOI: 10.3389/fphar.2023.1159985.
- Ephedra Herb extract ameliorates adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats via the CAMKK2/AMPK/mTOR signaling pathway / Y. Zhang et al. *Chinese journal of natural medicines*. 2023. Vol. 21, № 5. P. 371–382. DOI: 10.1016/s1875-5364(23)60454-6.
- Exploration of therapeutic applicability and different signaling mechanism of various phytopharmacological agents for treatment of breast cancer / V. Singh et al. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2021. Vol. 139. P. 111584. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111584.
- Exploring the effects of Chinese herbal ingredients on the signaling pathway of alopecia and the screening of effective Chinese herbal compounds / D. Jinjin et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2022. P. 115320. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115320.
- Gandouling inhibits hepatic fibrosis in Wilson's disease through Wnt-1/ β -catenin signaling pathway / C. Cheng et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2023. Vol. 311. P. 116445. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116445.
- Gao S., Tan H., Li D. Oridonin suppresses gastric cancer SGC-7901 cell proliferation by targeting the TNF-alpha/androgen receptor/TGF-beta signalling pathway axis. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2023. DOI: 10.1111/jcmm.17841.
- Hepatic protective effects of Shenling Baizhu powder, a herbal compound, against inflammatory damage via TLR4/NLRP3 signalling pathway in rats with nonalcoholic fatty liver disease / M.-x. Pan et al. *Journal of integrative medicine*. 2021. DOI: 10.1016/j.joim.2021.07.004.
- Heppner F. L., Ransohoff R. M., Becher B. Immune attack: The role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature reviews neuroscience*. 2015. Vol. 16, № 6. P. 358–372. DOI: 10.1038/nrn3880.
- Herbal formula Huangqi Guizhi Wuwu decoction attenuates paclitaxel-related neurotoxicity via inhibition of inflammation and oxidative stress / Z. Lv et al. *Chinese medicine*. 2021. Vol. 16, № 1. DOI: 10.1186/s13020-021-00488-1.
- Herbal therapies for cancer treatment: a review of phytotherapeutic efficacy / A. Jenča et al. *Biologics: targets and therapy*. 2024. Volume 18. P. 229–255. DOI: 10.2147/btt.s484068.
- Hypothalamic detection of macronutrients via multiple gut-brain pathways / N. Goldstein et al. *Cell metabolism*. 2021. Vol. 33, № 3. P. 676–687.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.12.018.
- Inflammatory bowel disease: an overview of Chinese herbal medicine formula-based treatment / S. Yuan et al. *Chinese medicine*. 2022. Vol. 17, № 1. DOI: 10.1186/s13020-022-00633-4.
- Integrated analysis of the chemical-material basis and molecular mechanisms for the classic herbal formula of Lily Bulb and Rehmannia Decoction in alleviating depression / H. Zhang et al. *Chinese medicine*. 2021. Vol. 16, № 1. DOI: 10.1186/s13020-021-00519-x.
- Integrated network pharmacology, metabolomics, and transcriptomics of Huanglian-Hongqu herb pair in non-alcoholic fatty liver disease / X. Zhang et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2024. P. 117828. DOI: 10.1016/j.jep.2024.117828.
- Jiao-tai-wan and its effective component-berberine improve diabetes and depressive disorder through the cAMP/PKA/CREB signaling pathway / Y. Tang et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2024. Vol. 324. P. 117829. DOI: 10.1016/j.jep.2024.117829.
- Jiawei Yanghe Decoction suppresses breast cancer by regulating immune responses via JAK2/STAT3 signaling pathway / Y. You et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2023. P. 116358. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116358.
- Lingguai Zhugan Decoction activates the SIRT1-AMPK-PGC1 α signaling pathway to improve mitochondrial and oxidative damage in rats with chronic heart failure caused by myocardial infarction / S. Yu et al. *Frontiers in pharmacology*. 2023. Vol. 14. DOI: 10.3389/fphar.2023.1074837.
- Luo L. Architectures of neuronal circuits. *Science*. 2021. Vol. 373, № 6559. DOI: 10.1126/science.abg7285.
- Maliha S.T., Fatemi R., Araf Y. COVID-19 and the brain: understanding the pathogenesis and consequences of neurological damage. *Molecular biology reports*. 2024. Vol. 51, № 1. P. 318. DOI: 10.1007/s11033-024-09279-x.
- Medicinal herbs and bioactive compounds overcome the drug resistance to epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer (Review) / H. Lee et al. *Oncology letters*. 2021. Vol. 22, № 3. DOI: 10.3892/ol.2021.12907.
- Naringenin attenuates cell viability and migration of C6 glioblastoma cell line: a possible role of hedgehog signaling pathway / M. L. Sargazi et al. *Molecular biology reports*. 2021. Vol. 48, № 9. P. 6413–6421. DOI: 10.1007/s11033-021-06641-1.
- Nephroprotective activity of natural products against chemical toxicants: The role of Nrf2/ARE signaling pathway / E. Molaei et al. *Food science & nutrition*. 2021. Vol. 9, № 6. P. 3362–3384. DOI: 10.1002/fsn3.2320.
- Neural signatures of hyperdirect pathway activity in Parkinson's disease / A. Oswal et al. *Nature communications*. 2021. Vol. 12, № 1. DOI: 10.1038/s41467-021-25366-0.
- P2X4 receptor participates in autophagy regulation in Parkinson's disease / X. Zhang et al. *Neural regeneration research*. 2021. Vol. 16, № 12. P. 2505–2511. DOI: 10.4103/1673-5374.313053.
- P2X7 antagonists for CNS indications: recent patent disclosures / P. Pevarello et al. *Pharm pat anal*. 2017. Vol. 6, № 2. P. 61–76. DOI: 10.4155/ppa-2016-0044.

P2X7 receptor upregulation in huntington's disease brains / I. Ollà et al. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2020. Vol. 13. P. 567430. DOI: 10.3389/fnmol.2020.567430.

Perspectives of herbs and their natural compounds, and herb formulas on treating diverse diseases through regulating complicated JAK/STAT signaling / J.-Y. Chen et al. *Frontiers in pharmacology*. 2022. Vol. 13. DOI: 10.3389/fphar.2022.993862.

PI3K/AKT signal pathway: a target of natural products in the prevention and treatment of alzheimer's disease and parkinson's disease / H.-Z. Long et al. *Frontiers in pharmacology*. 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fphar.2021.648636.

Polymorphisms of genes associated with intracellular signaling pathways in juvenile idiopathic arthritis / O. M. Mukvich et al. *Cytology and genetics*. 2022. Vol. 56, № 3. P. 226–235. DOI: 10.3103/s0095452722030070.

Protective effects of panax notoginseng saponins on cardiovascular diseases: a comprehensive overview of experimental studies / X. Yang et al. *Evidence-Based complementary and alternative medicine*. 2014. Vol. 2014. P. 1–13. DOI: 10.1155/2014/204840.

Regulation of morphological and functional properties of astrocytes by hydrogen peroxide / T. A. Kulahava et al. *Cell and tissue biology*. 2007. Vol. 1, № 1. P. 8–13. DOI: 10.1134/s1990519x07010026.

Schisandrol A, the main active ingredient of Schisandrae Chinensis Fructus, inhibits pulmonary fibrosis through suppression of the TGF- β signaling pathway as revealed by UPLC-Q-TOF/MS, network pharmacology and experimental verification / Z. Wu et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2022. Vol. 289. P. 115031. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115031.

Several alkaloids in chinese herbal medicine exert protection in acute kidney injury: focus on mechanism and target analysis / Y. Rui et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2022. Vol. 2022. P. 1–16. DOI: 10.1155/2022/2427802.

Shkryl V.M., Ganzha V.V., Lukyanetz E.A. Effect of memantine on calcium signaling in hippocampal neurons cultured with β -amyloid. *Fiziologichnyi zhurnal*. 2021. T. 67, № 2. P. 1–8.

Signaling pathways and targeted therapies in lung squamous cell carcinoma: mechanisms and clinical trials / Z. Niu et al. *Signal transduction and targeted therapy*. 2022. Vol. 7, № 1. DOI: 10.1038/s41392-022-01200-x.

Sukmansky O. Gaseous signaling molecules (GSM): evolution, biological role and involvement in the pathogenesis of diseases (literature review). *Journal of the national academy of medical sciences of ukraine*. 2019. P. 373–382. DOI: 10.37621/jnamsu-2019-4-373-382.

Sukmansky O. I., Reutov V. P. Gasotransmitters: physiological role and involvement in the pathogenesis of the diseases. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2016. Vol. 47, № 3. P. 30–58.

Sukmansky O. I. Sulfur-containing gaseous signaling molecules. *Fiziologichnyi zhurnal*. 2017. Vol. 63, № 6. P. 106–117. DOI: 10.15407/fz63.06.106.

Tanshinone IIA: a Chinese herbal ingredient for the treatment of atherosclerosis / C. Yang et al. *Frontiers in pharmacology*. 2023. Vol. 14. DOI: 10.3389/fphar.2023.1321880.

The anti-inflammatory effect of a combination of five compounds from five chinese herbal medicines used in the treatment of COPD / J. Li et al. *Frontiers in pharmacology*. 2021. Vol. 12. DOI: 10.3389/fphar.2021.709702.

The P2X4 receptor is required for neuroprotection via ischemic preconditioning / T. Ozaki et al. *Scientific reports*. 2016. Vol. 6. № 1. DOI: 10.1038/srep25893.

The positive role and mechanism of herbal medicine in parkinson's disease / R. Yin et al. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021. Vol. 2021. P. 1–23. DOI: 10.1155/2021/9923331.

The signaling pathways and targets of natural compounds from traditional chinese medicine in treating ischemic stroke / X.-H. Li et al. *Molecules*. 2022. Vol. 27, № 10. P. 3099. DOI: 10.3390/molecules27103099.

REFERENCES

Yehorova, O.V., & Maksymiuk, O.P. (2024). P2X receptors as a novel prominent pharmacological target for various cns disorders. *Physiological Journal/Fiziologichnyi Zhurnal*, 70(3), 79–87.

Shypshyna, M.S., Maslov, V.Yu., Veselovskyi, M.S., & Fedulova, S.A. (2019). Zmist spontannoi synaptychnoi aktyvnosti ta kharakterystyk kaltsiievkykh syhnaliv u kultyvovanykh neuronakh dorsalnogo rohu spynnoho mozku shchuriv za umovy korotkochasnoi hiperhlikemii [Changes in spontaneous synaptic activity and characteristics of calcium signaling in cultured neurons of the dorsal horn of the rat spinach brain under conditions of short-term hyperglycemia]. *Fiziologichnyi zhurnal*, 65(3), 21 [in Ukrainian].

Nastenka, A.O., & Veselovskyi, M.S. (2021). Formation mechanisms of long-term potentiation in the hippocampus neurons. *Fiziol. zhurn*, 67(6), 74–83.

Riabushko, R.M., Riabushko, M.M., & Kostenko, V.O. (2023). Influence of NF κ B and Nrf2 signaling pathway modulators on oxidativenitrosative stress indicators in small intestine tissues of rats exposed to surgical trauma after single prolonged stress. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 17(6), 412–419. DOI: 10.33250/17.06.412.

Sharykina, N.I., Radivoievych, A.H., Munko, M.A., Maksiuta, S.V., & Bukhtiarova, T.A. (2019). Hedgehog signaling pathways: A view of transduction mechanisms to the release of antitumor agents. *Pharmacology and Drug Toxicology*, 13(3), 159–165. DOI: 10.33250/10.33250/vol13iss3pp159-165.

Sharykina, N.I., Puskov, O.M., Khavych, O.O., Radivoievych, A.H., Munko, M.A., & Bukhtiarova, T.A. (2020). The Wnt signaling pathway in tumor development, possibilities of pharmacological correction. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 14(2). DOI: 10.33250/14.02.083.

Sharykina, N.I., Mieshkova, N.O., Mishchenko, O.V., Khavych, O.O., Kudriavtseva, I.H., & Pendeliuk, S.I. (2014). Transduction of mitogenic signals as a basis for the creation of anticancer targeted agents (part II). *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, (6), 19–26.

Bai, Z., Liu, J., Mi, Y., Zhou, D., Chen, G., Liang, D., Li, N., & Hou, Y. (2021). Acutissimalignan B from traditional herbal medicine *Daphne kiusiana* var. *atrocaulis* (Rehd.) F. Maekawa inhibits neuroinflammation via NF- κ B Signaling pathway. *Phytomedicine*, 84, 153508. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153508.

Kamenshchik, A. Belenichev, I., Oksenysh, V., Kamyshnyi, O. (2024). Combined Pharmacological Modulation of Translational and Transcriptional Activity Signaling Pathways as a Promising Therapeutic Approach in Children with Myocardial Changes. *Biomolecules*, 14(4), 477. DOI: 10.3390/biom14040477.

Belenichev, I., Popazova, O., Bukhtiyarova, N., Savchenko, D., Oksenysh, V., Kamyshnyi, O. (2024). Modulating Nitric Oxide: Implications for Cytotoxicity and Cytoprotection. *Antioxidants (Basel)*, 13(5), 504. DOI: 10.3390/antiox13050504.

Belenichev, I., Ryzhenko, V., Popazova, O., Bukhtiyarova, N., Gorchakova, N., Oksenysh, V., & Kamyshnyi, O. (2024). Optimization of the Search for Neuroprotectors among Bioflavonoids. *Pharmaceuticals (Basel)*, 17(7), 877. DOI: 10.3390/ph17070877.

Wu, Y., Fang, Y., Li, Y., Au, R., Cheng, C., Li, W., Xu, F., Cui, Y., Zhu, L., & Shen, H. (2023). A network pharmacology approach and experimental validation to investigate the anticancer mechanism of Qi-Qin-Hu-Chang formula against colitis-associated colorectal cancer through induction of apoptosis via JNK/p38 MAPK signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 117323. 10.1016/j.jep.2023.117323.

Pan, H.-T., Xi, Z.-Q., Wei, X.-Q., & Wang, K. (2022). A network pharmacology approach to predict potential targets and mechanisms of “*Ramulus Cinnamomi (cassiae) – Paeonia lactiflora*” herb pair in the treatment of chronic pain with comorbid anxiety and depression. *Annals of Medicine*, 54(1), 413–425. 10.1080/07853890.2022.2031268.

Liu, X., Xiao, X., Han, X., Yao, L., & Lan, W. (2022). A new therapeutic trend: Natural medicine for ameliorating ischemic stroke via pi3k/akt signaling pathway. *Molecules*, 27(22), 7963. 10.3390/molecules27227963.

Li, M., Tang, D., Yang, T., Qian, D., & Xu, R. (2022). Apoptosis triggering, an important way for natural products from herbal medicines to treat pancreatic cancers. *Frontiers in Pharmacology*, 12. 10.3389/fphar.2021.796300.

Beamer, E., Conte, G., & Engel, T. (2019). ATP release during seizures – A critical evaluation of the evidence. *Brain Research Bulletin*, 151, 65–73. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.12.021.

Berntson, G.G., & Khalsa, S.S. (2021). Neural circuits of interoception. *Trends in Neurosciences*, 44(1), 17–28. DOI: 10.1016/j.tins.2020.09.011.

Gordiienko, I., Shlapatska, L., Kholodniuk, V.M., Kovalevska, L., Ivanivskaya, T.S., & Sidorenko, S.P. (2017). CD150 and CD180 are involved in regulation of transcription factors expression in chronic lymphocytic leukemia cells. *Experimental Oncology*, 39(4), 291–298.

Yuan, H., Wu, X., Wang, X., & Yuan, C. (2020). Chinese herbal decoction astragalus and angelica exerts its therapeutic effect on renal interstitial fibrosis through the inhibition of MAPK, PI3K-Akt and TNF signaling pathways. *Genes & Diseases*. 10.1016/j.gen-dis.2020.06.001.

Huang, Q., Zhang, C., Qu, S., Dong, S., Ma, Q., Hao, Y., Liu, Z., Wang, S., Zhao, H., & Shi, Y. (2022). Chinese herbal extracts exert neuroprotective effect in alzheimer’s disease mouse through the dopaminergic synapse/apoptosis signaling pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 13. 10.3389/fphar.2022.817213.

Ding, X.-r., Zheng, R.-f., Kaderyea, K., Han, Y.-l., Wang, S.-b., Xu, L., Zeng, X., Su, W.-l., Wu, L.-h., & Xing, J.-g. (2025). Chinese herbal formula Regan Saibisitan alleviates airway inflammation of chronic bronchitis via inhibiting the JAK2/STAT3 pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 341, 119336. 10.1016/j.jep.2025.119336.

Zheng, S., Qi, W., Xue, T., Zao, X., Xie, J., Zhang, P., Li, X., Ye, Y., & Liu, A. (2024). Chinese medicine in the treatment of chronic hepatitis B: The mechanisms of signal pathway regulation. *Heliyon*, 10(20), Article e39176. 10.1016/j.heliyon.2024.e39176.

Zheng, S., Xue, T., Wang, B., Guo, H., & Liu, Q. (2022). Chinese medicine in the treatment of ulcerative colitis: The mechanisms of signaling pathway regulations. *The American Journal of Chinese Medicine*, 1–18. 10.1142/s0192415x22500756.

Chorny, S.A., & Parkhomenko, Y.M. (2008). Comparative characteristic of thiamine antagonists on apoptosis induction in different types of nerve cell lines. *Ukr biokhim zh*, 80(5), 76–84.

Ding, Y., & Chen, Q. (2022). MTOR pathway: A potential therapeutic target for spinal cord injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 145, 112430. 10.1016/j.biopha.2021.112430.

Zhu, M., Sun, Y., Bai, H., Wang, Y., Yang, B., Wang, Q., & Kuang, H. (2023). Effects of saponins from Chinese herbal medicines on signal transduction pathways in cancer: A review. *Frontiers in Pharmacology*, 14. 10.3389/fphar.2023.1159985.

Zhang, Y., Zeng, M., Li, B., Zhang, B., Cao, B., Wu, Y., Ye, S., Xu, R., Zheng, X., & Feng, W. (2023). Ephedra Herb extract ameliorates adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats via the CAMKK2/AMPK/mTOR signaling pathway. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 21(5), 371–382. 10.1016/s1875-5364(23)60454-6.

Singh, V., Kumar, K., Purohit, D., Verma, R., Pandey, P., Bhatia, S., Malik, V., Mittal, V., Rahman, M.H., Albadrani, G.M., Arafah, M.W., El-Demerdash, F.M., Akhtar, M.F., Saleem, A., Kamel, M., Najda, A., Abdel-Daim, M.M., & Kaushik, D. (2021). Exploration of therapeutic applicability and different signaling mechanism of various phytopharmacological agents for treatment of breast cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139, 111584. 10.1016/j.biopha.2021.111584.

Jinjin, D., Zhiming, Z., Xianrong, X., & Xiwu, Z. (2022). Exploring the effects of Chinese herbal ingredients on the signaling pathway of alopecia and the screening of effective Chinese herbal compounds. *Journal of Ethnopharmacology*, 115320. 10.1016/j.jep.2022.115320.

Cheng, C., Wang, Q., Huang, Y., Xue, Q., Wang, Y., Wu, P., Liao, F., & Miao, C. (2023). Gandouling inhibits hepatic fibrosis in Wilson’s disease through Wnt-1/β-catenin signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 311, 116445. 10.1016/j.jep.2023.116445.

Gao, S., Tan, H., & Li, D. (2023). Oridonin suppresses gastric cancer SGC-7901 cell proliferation by targeting the TNF-alpha/androgen receptor/TGF-beta signalling pathway axis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 10.1111/jcmm.17841.

Pan, M.-x., Zheng, C.-y., Deng, Y.-j., Tang, K.-r., Nie, H., Xie, J.-q., Liu, D.-d., Tu, G.-f., Yang, Q.-h., & Zhang, Y.-p. (2021). Hepatic protective effects of Shenling Baizhu powder, a herbal compound, against inflammatory damage via TLR4/NLRP3 signalling pathway in rats with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Integrative Medicine*. 10.1016/j.joim.2021.07.004.

Heppner, F. L., Ransohoff, R. M., & Becher, B. (2015). Immune attack: The role of inflammation in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(6), 358–372. DOI: 10.1038/nrn3880.

- Lv, Z., Shen, J., Gao, X., Ruan, Y., Ling, J., Sun, R., Dai, J., Fan, H., Cheng, X., & Cao, P. (2021). Herbal formula Huangqi Guizhi Wuwu decoction attenuates paclitaxel-related neurotoxicity via inhibition of inflammation and oxidative stress. *Chinese Medicine*, 16(1). 10.1186/s13020-021-00488-1.
- Jenča, A., Mills, D., Ghasemi, H., Saberian, E., Jenča, A., Karimi Forood, A. M., Petrášová, A., Jenčová, J., Jabbari Velisdeh, Z., Zare-Zardini, H., & Ebrahimifard, M. (2024). Herbal therapies for cancer treatment: A review of phytotherapeutic efficacy. *Biologics: Targets and Therapy*, Volume 18, 229–255. 10.2147/btt.s484068.
- Goldstein, N., McKnight, A.D., Carty, J.R.E., Arnold, M., Betley, J.N., & Alhadeff, A.L. (2021). Hypothalamic detection of macronutrients via multiple gut-brain pathways. *Cell Metabolism*, 33(3), 676–687.e5. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.12.018.
- Yuan, S., Wang, Q., Li, J., Xue, J.-C., Li, Y., Meng, H., Hou, X.-T., Nan, J.-X., & Zhang, Q.-G. (2022). Inflammatory bowel disease: An overview of Chinese herbal medicine formula-based treatment. *Chinese Medicine*, 17(1). 10.1186/s13020-022-00633-4.
- Zhang, H., Xue, X., Pan, J., Song, X., Chang, X., Mao, Q., Lu, Y., Zhao, H., Wang, Y., Chi, X., Wang, S., & Ma, K. (2021). Integrated analysis of the chemical-material basis and molecular mechanisms for the classic herbal formula of Lily Bulb and Rehmannia Decoction in alleviating depression. *Chinese Medicine*, 16(1). 10.1186/s13020-021-00519-x.
- Zhang, X., Zhang, J., Zhou, Z., Xiong, P., Cheng, L., Ma, J., Wen, Y., Shen, T., He, X., Wang, L., Zhang, Y., & Xiao, C. (2024). Integrated network pharmacology, metabolomics, and transcriptomics of Huanglian-Hongqu herb pair in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Ethnopharmacology*, 117828. 10.1016/j.jep.2024.117828.
- Tang, Y., Gao, Y., Nie, K., Wang, H., Chen, S., Su, H., Huang, W., & Dong, H. (2024). Jiao-tai-wan and its effective component-berberine improve diabetes and depressive disorder through the cAMP/PKA/CREB signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 324, 117829. DOI: 10.1016/j.jep.2024.117829.
- You, Y., Chen, X., Chen, X., Li, H., Zhou, R., Zhou, J., Chen, M., Peng, B., Ji, S., Kwan, H. Y., Zou, L., Yu, J., Liu, Y., Wu, Y., & Zhao, X. (2023). Jiawei Yanghe Decoction suppresses breast cancer by regulating immune responses via JAK2/STAT3 signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 116358. DOI: 10.1016/j.jep.2023.116358.
- Yu, S., Qian, H., Tian, D., Yang, M., Li, D., Xu, H., Chen, J., Yang, J., Hao, X., Liu, Z., Zhong, J., Yang, H., Chen, X., Min, X., & Chen, J. (2023). Linggui Zhugan Decoction activates the SIRT1-AMPK-PGC1 α signaling pathway to improve mitochondrial and oxidative damage in rats with chronic heart failure caused by myocardial infarction. *Frontiers in Pharmacology*, 14. 10.3389/fphar.2023.1074837.
- Luo, L. (2021). Architectures of neuronal circuits. *Science*, 373(6559). DOI: 10.1126/science.abg7285
- Maliha, S. T., Fatemi, R., & Araf, Y. (2024). COVID-19 and the brain: Understanding the pathogenesis and consequences of neurological damage. *Molecular Biology Reports*, 51(1), 318. DOI: 10.1007/s11033-024-09279-x.
- Lee, H., Meng, M., Liu, Y., Su, T., & Kwan, H. (2021). Medicinal herbs and bioactive compounds overcome the drug resistance to epidermal growth factor receptor inhibitors in non-small cell lung cancer (Review). *Oncology Letters*, 22(3). 10.3892/ol.2021.12907.
- Sargazi, M.L., Juybari, K.B., Tarzi, M.E., Amirhosravi, A., Nematollahi, M.H., Mirzamohammadi, S., Mehrbani, M., Mehrabani, M., & Mehrabani, M. (2021). Naringenin attenuates cell viability and migration of C6 glioblastoma cell line: A possible role of hedgehog signaling pathway. *Molecular Biology Reports*, 48(9), 6413–6421. DOI: 10.1007/s11033-021-06641-1.
- Molaei, E., Molaei, A., Abedi, F., Hayes, A.W., & Karimi, G. (2021). Nephroprotective activity of natural products against chemical toxicants: The role of Nrf2/ARE signaling pathway. *Food Science & Nutrition*, 9(6), 3362–3384. 10.1002/fsn3.2320.
- Oswal, A., Cao, C., Yeh, H., Neumann, J., Gratwicke, J., Akram, H., Horn, A., Li, D., Zhan, S., Zhang, C., Wang, Q., Zrinzo, L., Foltyniec, T., Limousin, P., Bogacz, R., Sun, B., Husain, M., Brown, P., & Litvak, V. (2021). Neural signatures of hyperdirect pathway activity in Parkinson's disease. *Nature Communications*, 12(1). DOI: 10.1038/s41467-021-25366-0.
- Zhang, X., Wang, J., Gao, Z., Zhang, N., Dou, X., Shi, D., & Xie, M. (2021). P2X4 receptor participates in autophagy regulation in Parkinson's disease. *Neural Regeneration Research*, 16(12), 2505–2511. DOI: 10.4103/1673-5374.313053.
- Pevarello, P., Bovolenta, S., Tarroni, P., Za, L., Severi, E., Torino, D., & Vitalone, R. (2017). P2X7 antagonists for CNS indications: Recent patent disclosures. *Pharm Pat Anal*, 6(2), 61–76. DOI: 10.4155/ppa-2016-0044.
- Ollà, I., Santos-Galindo, M., Elorza, A., & Lucas, J.J. (2020). P2X7 receptor upregulation in huntington's disease brains. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 13, 567430. DOI: 10.3389/fnmol.2020.567430.
- Chen, J.-Y., Xiao-Yun Tian, Wei, S.-S., Yang, Y.-J., Deng, S., Jiao, C.-J., Wang, C.-J., Chu, K.-D., Ma, X.-Q., & Xu, W. (2022). Perspectives of herbs and their natural compounds, and herb formulas on treating diverse diseases through regulating complicated JAK/STAT signaling. *Frontiers in Pharmacology*, 13. 10.3389/fphar.2022.993862.
- Long, H.-Z., Cheng, Y., Zhou, Z.-W., Luo, H.-Y., Wen, D.-D., & Gao, L.-C. (2021). PI3K/AKT signal pathway: A target of natural products in the prevention and treatment of alzheimer's disease and parkinson's disease. *Frontiers in Pharmacology*, 12. 10.3389/fphar.2021.648636.
- Mukvich, O.M., Telegeev, G.D., Matskevych, A.M., & Gilfanova, A.M. (2022). Polymorphisms of genes associated with intracellular signaling pathways in juvenile idiopathic arthritis. *Cytology and Genetics*, 56(3), 226–235. DOI: 10.3103/s0095452722030070.
- Yang, X., Xiong, X., Wang, H., & Wang, J. (2014). Protective effects of panax notoginseng saponins on cardiovascular diseases: A comprehensive overview of experimental studies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 1–13. DOI: 10.1155/2014/204840.
- Kulahava, T.A., Semenikova, G.N., Kvacheva, Z.B., & Cherenkevich, S.N. (2007). Regulation of morphological and functional properties of astrocytes by hydrogen peroxide. *Cell and Tissue Biology*, 1(1), 8–13. DOI: 10.1134/s1990519x07010026.
- Wu, Z., Jia, M., Zhao, W., Huang, X., Yang, X., Chen, D., Qiaolongbatu, X., Li, X., Wu, J., Qian, F., Lou, Y., & Fan, G. (2022). Schisandrol A, the main active ingredient of Schisandrae Chinensis Fructus, inhibits pulmonary fibrosis through suppression of the TGF- β signaling pathway as revealed by UPLC-Q-TOF/MS, network pharmacology and experimental verification. *Journal of Ethnopharmacology*, 289, 115031. 10.1016/j.jep.2022.115031.
- Rui, Y., Li, S., Luan, F., Li, D., Liu, R., & Zeng, N. (2022). Several alkaloids in chinese herbal medicine exert protection in acute kidney injury: Focus on mechanism and target analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 1–16. 10.1155/2022/2427802.

- Shkryl, V.M., Ganzha, V.V., & Lukyanetz, E.A. (2021). Effect of memantine on calcium signaling in hippocampal neurons cultured with β -amyloid. *Fiziologichnyi Zhurnal*, 67(2), 1–8.
- Niu, Z., Jin, R., Zhang, Y., & Li, H. (2022). Signaling pathways and targeted therapies in lung squamous cell carcinoma: Mechanisms and clinical trials. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1). DOI: 10.1038/s41392-022-01200-x.
- Sukmansky, O. (2019). Gaseous signaling molecules (GSM): Evolution, biological role and involvement in the pathogenesis of diseases (literature review). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*, 373–382. DOI: 10.37621/jnamsu-2019-4-373-382.
- Sukmansky, O.I., & Reutov, V.P. (2016). Gasotransmitters: Physiological role and involvement in the pathogenesis of the diseases. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, 47(3), 30–58.
- Sukmansky, O.I. (2017). Sulfur-containing gaseous signaling molecules. *Fiziologichnyi zhurnal*, 63(6), 106–117. DOI: 10.15407/fz63.06.106.
- Yang, C., Mu, Y., Li, S., Zhang, Y., Liu, X., & Li, J. (2023). Tanshinone IIA: A Chinese herbal ingredient for the treatment of atherosclerosis. *Frontiers in Pharmacology*, 14. 10.3389/fphar.2023.1321880.
- Li, J., Zhao, P., Tian, Y., Li, K., Zhang, L., Guan, Q., Mei, X., & Qin, Y. (2021). The anti-inflammatory effect of a combination of five compounds from five chinese herbal medicines used in the treatment of COPD. *Frontiers in Pharmacology*, 12. 10.3389/fphar.2021.709702.
- Ozaki, T., Muramatsu, R., Sasai, M., Yamamoto, M., Kubota, Y., Fujinaka, T., Yoshimine, T., & Yamashita, T. (2016). The P2X4 receptor is required for neuroprotection via ischemic preconditioning. *Scientific Reports*, 6(1). DOI: 10.1038/srep25893.
- Yin, R., Xue, J., Tan, Y., Fang, C., Hu, C., Yang, Q., Mei, X., & Qi, D. (2021). The positive role and mechanism of herbal medicine in parkinson's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 1–23. 10.1155/2021/9923331.
- Li, X.-H., Yin, F.-T., Zhou, X.-H., Zhang, A.-H., Sun, H., Yan, G.-L., & Wang, X.-J. (2022). The signaling pathways and targets of natural compounds from traditional chinese medicine in treating ischemic stroke. *Molecules*, 27(10), 3099. 10.3390/molecules27103099.

Стаття надійшла до редакції 22.08.2025

Стаття прийнята до друку 30.10.2025

Опублікована: 29.12.2025

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Горчакова Н.О. – збір та аналіз даних, написання статті, критичний огляд, остаточне затвердження статті;

Гарник Т.П. – концепція й оформлення роботи, коректування статті, критичний огляд;

Беленічев І.Ф. – збір та аналіз даних, коректування статті, висновки;

Гнатюк В.В. – збір та аналіз даних, коректування статті, висновки;

Клименко О.В. – збір та аналіз даних, анотації, участь у написанні статті;

Горова Е.В. – збір та аналіз даних, коректування статті, висновки;

Шумейко О.В. – збір та аналіз даних, резюме, участь у написанні статті;

Романова К.Б. – збір та аналіз даних, резюме, участь у написанні статті.

Електронна адреса для листування з авторами: gorchakovan1941@gmail.com