

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЧОРНОМОРСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ПЕТРА МОГИЛИ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Френкель Юрій Давидович

УДК 612.015.3:612.08

ДИСЕРТАЦІЯ
МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ,
ЗАЛЕЖНІ ВІД ФОТОПЕРІОДУ,
ТА ЇХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА КОРЕКЦІЯ

14.03.04 – патологічна фізіологія

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Ю.Д. Френкель

Науковий консультант:

Черно Валерій Степанович

доктор медичних наук, професор

Миколаїв – 2024

АНОТАЦІЯ

Френкель Ю.Д. Механізми розвитку метаболічного синдрому, залежні від фотоперіоду, та їх експериментальна корекція. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 «Патологічна фізіологія». – Чорноморський національний університет імені Петра Могили МОН України, Миколаїв, 2024; Харківський національний медичний університет МОЗ України, Харків, 2025.

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і розв’язання наукової проблеми, що полягає у з’ясуванні механізмів розвитку метаболічного синдрому за умов різного фотоперіоду та визначенні ролі мелатоніну, специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2, а також поліфенолів (куркуміноїдів, флавоноїдів і стильбенів), як перспективних засобів патогенетичної терапії цієї патології.

Експерименти виконані на 105 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar масою 212–255 г.

У роботі використано експериментальні методи дослідження (відтворення метаболічного синдрому, зміни фотоперіоду, модуляція сигнальних шляхів NF-κB і Nrf2); імуноферментний метод визначення концентрації мелатоніну, інсуліну, фактора некрозу пухлини-α, С-реактивного білка у сироватці крові; біохімічні методи (спектрофотометричне визначення вмісту глюкози в сироватці крові, ліпідного спектру крові, вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, швидкості продукування супероксидного аніон-радикала, активності NO-синтази, концентрації пероксинітритів лужних і лужно-земельних металів); морфологічні (гістологічні та морфометричні) методи, а також математико-статистичні методи дослідження (обробка цифрових даних із застосуванням варіаційної статистики).

Виявлено, що призначення щурам висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти вірогідно зменшує концентрацію мелатоніну, але значно меншою мірою, ніж це відбувається при постійній світловій експозиції. Концентрація мелатоніну у сироватці крові щурів, що зазнавали цілодобове освітлення на тлі призначення щурам відповідної дієти, істотно не відрізняється від значення групи з окремою дією світлового чинника.

Показано, що цілодобове освітлення щурів протягом 30 діб, на відміну від їх утримання у постійній темряві, вірогідно впливає на показники вуглеводного і ліпідного обміну, викликаючи гіперінсулінемією, зростання індексу інсулінорезистентності НОМА-IR (на 56.3%, $P < 0.05$), гіпер-пре β -ліпопротеїнемію, гіпертриацилгліцеролемію. Проте такі коливання не супроводжуються суттєвими змінами індексу атерогенності, індексу маси тіла та маси вісцерального жиру. Постійне освітлення викликає розвиток системної запальної відповіді, на що вказує збільшення у крові щурів концентрації фактора некрозу пухлини- α (на 70.6%, $P < 0.01$) та гострофазного С-реактивного білка (на 63.2%, $P < 0.01$), а також маркерів декомпенсованого пероксидного окиснення ліпідів.

Поєднаний вплив цілодобового освітлення щурів і їх утримання на висококалорійній вуглеводно-ліпідній дієті є ефективним засобом моделювання метаболічного синдрому, оскільки супроводжується більш значними проявами головних метаболічних ознак цього синдрому: гіперінсулінемії, дисліпопротеїнемії, гіпо- α -ліпопротеїнемії, гіпертриацилгліцеролемії, а також вірогідним зростанням індексу атерогенності, індексу маси тіла і маси вісцерального жиру порівняно з результатами груп з окремим впливом світла та дієти. Вміст маркерів системної запальної відповіді (фактора некрозу пухлини- α , С-реактивного білка, вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів) за цих умов значно перевищує відповідні значення при окремому впливі цих чинників.

Показано, що утримання тварин у постійній темряві на тлі призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти на 33.0% ($P < 0.001$) зменшує

концентрацію глюкози у сироватці крові порівняно з групою, що отримує дієту за нормального світлового режиму, але суттєво не впливає на концентрацію в ній інсуліну, індекс інсулінорезистентності НОМА-IR, показники ліпідного спектра крові та маркери системної запальної відповіді.

Вперше виявлено, що застосування екзогенного мелатоніну за умов відтворення нової моделі метаболічного синдрому (призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти та цілодобового освітлення) сприяє нормалізації концентрації глюкози у сироватці крові, зменшує прояви дисліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, обмежує індекс атерогенності (на 57.6%, $P < 0.01$) та показники системної запальної відповіді у крові тварин – вміст фактора некрозу пухлини- α (на 41.0%, $P < 0.01$), С-реактивного білка (на 41.7%, $P < 0.001$), вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (на 28.7%, $P < 0.02$), підвищує її загальний антиоксидантний потенціал.

Набуло подальшого розвитку уявлення щодо суттєвої ролі активації транскрипційних факторів NF- κ B і Nrf2 у патогенезі експериментального метаболічного синдрому. Показано, що пригнічення активації NF- κ B піролідидитіокарбаматом амонію й активація Nrf2 диметилфумаратом за цих умов вірогідно обмежують розвиток гіпомелатонінемії, сприяють нормалізації концентрації глюкози у сироватці крові, зменшують гіперінсулінемію, інсулінорезистентність, прояви дисліпопротеїнемії, гіпо- α -ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, концентрації в крові маркерів системної запальної відповіді відповіді (фактора некрозу пухлини- α , С-реактивного білка, вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів), підвищують загальний антиоксидантний потенціал крові. За здатністю коригувати ці показники специфічні модулятори транскрипційних факторів NF- κ B і Nrf2 утворюють такий ряд: диметилфумарат > піролідидитіокарбамат амонію.

Гальмування активації NF- κ B піролідидитіокарбаматом амонію й активація Nrf2 диметилфумаратом за умов цілодобового освітлення щурів і призначення їм висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти вірогідно

обмежують ознаки оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах печінки, скелетних м'язів і великих півкуль головного мозку щурів, зменшують у них продукцію супероксидного аніон-радикала різними джерелами, активність NO-синтази за рахунок її індукційної ізоформи та концентрацію пероксинітритів. Істотних відмінностей у дії специфічних модуляторів транскрипційних факторів NF- κ B і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в зазначених органах не виявлено.

Вперше виявлено, що збагачення раціону поліфенолами куркуміном, галатом епігалокатехіну, кверцетином і ресвератролом за умов цілодобового освітлення щурів та призначення їм висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти суттєво стримує розвиток гіпомелатонінемії, але не є ефективним засобом нормалізації концентрації цього гормону в сироватці крові. Застосування цих поліфенолів за умов експерименту обмежує гіперглікемію, гіперінсулінемію та інсулінорезистентність, прояви дисліпопротеїнемії, гіпо- α -ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, вміст маркерів системної запальної відповіді в крові (вміст фактора некрозу пухлини- α , C-реактивного білка, вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів), покращує індекс атерогенності. Найбільшу здатність коригувати показники системної запальної відповіді виявляють куркумін і кверцетин. Окрім того куркумін, галат епігалокатехіну та ресвератрол за умов експерименту ефективно посилюють загальний антиоксидантний потенціал крові.

Введення куркуміну, галату епігалокатехіну, кверцетину та ресвератролу за умов цілодобового освітлення щурів і призначення їм висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти вірогідно обмежує ознаки оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах печінки, скелетних м'язів і великих півкуль головного мозку щурів, зменшує у них продукцію супероксидного аніон-радикала різними джерелами, активність NO-синтази за рахунок її індукційної ізоформи та концентрацію пероксинітритів. Істотних відмінностей у дії поліфенолів на показники оксидативно-нітрозативного стресу в зазначених органах не виявлено.

Показано, що корекція метаболічного синдрому, модельованого шляхом утримання щурів за умов цілодобового освітлення щурів і призначення їм висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти, кверцетином знижує ознаки запального процесу в тканинах печінки, сприяє нормалізації кровотоку в кровоносних судинах портальних трактів і у синусоїдах печінки.

Вперше виявлено, що поєднаний вплив мелатоніну та кверцетину за умов цілодобового освітлення щурів і призначення їм висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти суттєво покращує показники системної запальної відповіді, вуглеводного та ліпідного метаболізму, що підтверджується більш істотним порівняно з окремим застосуванням мелатоніну та кверцетину зменшенням у сироватці крові вмісту фактора некрозу пухлини- α , С-реактивного білка, інсуліну, підвищенням концентрації холестеролу ліпопротеїнів високої щільності, а також зниженням індексу інсулінорезистентності НОМА-IR.

Вперше виявлено, що поєднаний вплив мелатоніну і ресвератролу за умов цілодобового освітлення щурів і призначення їм висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти суттєво покращує вміст білків гострої фази запалення, вуглеводного та ліпідного метаболізму, що підтверджується більш істотним порівняно з окремим застосуванням мелатоніну та ресвератролу зменшенням у сироватці крові вмісту С-реактивного білка, інсуліну, холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності та триацилгліцеролів, підвищенням концентрації холестеролу ліпопротеїнів високої щільності, а також зниженням індексу інсулінорезистентності НОМА-IR.

Отримані результати підтверджують доцільність перегляду принципів нормування тривалості і інтенсивності штучного освітлення, особливо у вечірній і нічний час, для профілактики метаболічних порушень у людей.

З огляду на позитивний вплив екзогенного мелатоніну на розвиток метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення і висококалорійної дієти, можна рекомендувати проведення подальших доклінічних і клінічних досліджень щодо доцільності використання мелатоніну як додаткового

терапевтичного засобу у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Отримані результати підтверджують доцільність застосування специфічних модуляторів транскрипційних факторів NF- κ B і Nrf2 як потенційних терапевтичних засобів для корекції метаболічних порушень у осіб, прихильників дієти «західного типу», чиє життя та професійна діяльність пов'язані з порушеннями фотоперіоду.

У роботі обґрунтовано необхідність збагачення раціону поліфенолами, такими як куркумін, галат епігалокатехіну, кверцетин і ресвератрол, для профілактики і лікування метаболічного синдрому. Введення цих речовин у дієту за умов порушень світлового режиму і вживання дієти «західного типу» може сприяти зниженню гіперглікемії, гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, дисліпопротеїнемії та системної запальної відповіді.

Результати дослідження діють підставу рекомендувати проведення подальших доклінічних і клінічних досліджень щодо можливості комбінованого застосування мелатоніну та кверцетину, а також мелатоніну та ресвератролу, для зниження запальних маркерів та покращення вуглеводного і ліпідного обміну у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Разом зі співавторами розроблено спосіб експериментального відтворення метаболічного синдрому (патент України на корисну модель №122249).

Ключові слова: метаболічний синдром, фотоперіод, мелатонін, цілодобове освітлення, висококалорійна вуглеводно-ліпідна дієта, транскрипційні фактори NF- κ B і Nrf2, поліфеноли, куркумін, епігалокатехін-3-галат, кверцетин, ресвератрол, вуглеводний і ліпідний обмін, системна запальна відповідь, пероксидне окиснення ліпідів, оксидативно-нітрозативний стрес.

SUMMARY

Frenkel Yu.D. Mechanisms of metabolic syndrome development depending on photoperiod and their experimental correction. – Manuscript.

Dissertation submitted for the Degree of Doctor of Medical Sciences in the Specialty 14.03.04 “Pathological Physiology”. – Petro Mohyla Black Sea National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Mykolaiv, 2024; Kharkiv National Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2025.

This thesis presents the theoretical generalization and solutions related to metabolic syndrome development under varying photoperiods. It investigates the role of melatonin, specific modulators of transcription factors NF- κ B and Nrf2, and polyphenols (curcuminoids, flavonoids, and stilbenes) as potential therapeutic interventions for this condition.

The experiments were performed on 105 white mature male Wistar rats weighing 212-255 g. The experimental methods used in the study included the reproduction of metabolic syndrome, alterations in photoperiod, and modulation of NF- κ B and Nrf2 signaling pathways; enzyme-linked immunosorbent assays were employed to determine concentrations of melatonin, insulin, tumor necrosis factor- α , and C-reactive protein in blood serum; biochemical methods involved spectrophotometric measurement of glucose content, blood lipid spectrum, secondary products of lipid peroxidation, rate of superoxide anion radical production, NO synthase activity, and concentrations of alkaline and alkaline-earth metal peroxynitrites. Morphological methods (histological and morphometric), and mathematical and statistical research methods (processing of digital data using variation statistics) were applied as well.

The study has demonstrated administering a high-calorie carbohydrate-lipid diet to rats significantly reduces melatonin concentration. This reduction, however, was less pronounced than that observed under constant light exposure. The melatonin concentration in the blood serum of rats exposed to continuous lighting,

while being fed the corresponding diet, does not differ significantly from that in the group exposed solely to the light factor.

Exposing rats to constant light for 30 days, compared to constant darkness, significantly altered carbohydrate and lipid metabolism indicators that was evident in hyperinsulinemia, an increase in the HOMA-IR index by 56.3% ($P < 0.05$), hyper-pre- β -lipoproteinemia, and hypertriglyceridemia. However, these changes were not accompanied by significant alterations in the atherogenicity index, body mass index, or visceral fat mass. Constant light exposure also induced a systemic inflammatory response evidenced by increased concentrations of tumor necrosis factor- α (by 70.6%, $P < 0.01$) and acute-phase C-reactive protein (by 63.2%, $P < 0.01$), as well as markers of decompensated lipid peroxidation in the blood of rats.

The combined effects of constant light exposure and a high-calorie carbohydrate-lipid diet is an effective method for modeling of metabolic syndrome in test animals that is evident in the more pronounced manifestations of the key metabolic hallmarks of this syndrome: hyperinsulinemia, dyslipoproteinemia, hypo- α -lipoproteinemia, hypertriglyceridemia, as well as a probable increase in the atherogenicity index, body mass index, and visceral fat mass compared to the groups with separate exposure to light or diet. The levels of systemic inflammatory response markers (tumor necrosis factor- α , C-reactive protein, secondary lipid peroxidation products) under these conditions significantly exceed the corresponding values under the separate influence of these factors.

It has been shown that keeping rats in constant darkness while on a high-calorie carbohydrate-lipid diet reduced serum glucose concentration by 33.0% ($P < 0.001$) compared to the group fed the same diet under normal light conditions. However, this did not significantly affect insulin concentration, the HOMA-IR insulin resistance index, blood lipid profile, and markers of systemic inflammatory response.

This study presents the first evidence that exogenous melatonin administration in a new model of metabolic syndrome (combining a high-calorie

carbohydrate-lipid diet with constant light exposure) contributes to normalizing blood serum glucose concentration, reduces manifestations of dyslipoproteinemia and hypertriglyceridemia, limits the atherogenicity index (by 57.6%, $P < 0.01$). Melatonin treatment also reduces markers of systemic inflammatory response in the blood of animals, including tumor necrosis factor- α (by 41.0%, $P < 0.01$), C-reactive protein (by 41.7%, $P < 0.001$), and secondary lipid peroxidation products (by 28.7%, $P < 0.02$), and increases the overall antioxidant potential.

This research further explored the idea that activation of transcription factors NF- κ B and Nrf2 plays a significant role in the development of experimental metabolic syndrome. It was shown that inhibiting NF- κ B activation with ammonium pyrrolidinium dithiocarbamate and activating Nrf2 with dimethyl fumarate significantly limited the development of hypomelatoninemia in this model, promoted normalization of serum glucose concentration, reduced hyperinsulinemia and insulin resistance, lessened dyslipoproteinemia manifestations (including hypo- α -lipoproteinemia and hypertriglyceridemia), decreased blood concentrations of systemic inflammatory response markers (tumor necrosis factor- α , C-reactive protein, secondary lipid peroxidation products), and increased the overall blood antioxidant potential. By the ability to regulate these parameters, specific modulators of the transcription factors NF- κ B and Nrf2 form the following series: dimethyl fumarate > ammonium pyrrolidine dithiocarbamate

Inhibition of NF- κ B activation by ammonium pyrrolidinium dithiocarbamate and Nrf2 activation by dimethyl fumarate under conditions of round-the-clock illumination and administration of a high-calorie carbohydrate-lipid diet significantly limit the signs of oxidative-nitrosative stress in liver tissues, skeletal muscle and cerebral cortex of rats, reduce the production of superoxide anion radical by various sources, the activity of NO synthase due to its inducible isoform and the concentration of peroxynitrite. No significant differences were found in the effect of specific modulators of the transcription factors NF- κ B and Nrf2 on the indicators of oxidative-nitrosative stress in these organs.

This study is the first to demonstrate that dietary enrichment with polyphenols – curcumin, epigallocatechin gallate, quercetin, and resveratrol – significantly inhibits the development of hypomelatoninemia in rats exposed to round-the-clock illumination and fed a high-calorie carbohydrate-lipid diet. However, this approach has been found not sufficient to fully normalize blood serum melatonin concentration. The use of these polyphenols under experimental conditions restrains hyperglycemia, hyperinsulinemia, insulin resistance, and manifestations of dyslipoproteinemia (including hypo- α -lipoproteinemia and hypertriglyceridemia), as well as decreases blood concentrations of systemic inflammatory response markers (tumor necrosis factor- α , C-reactive protein, secondary lipid peroxidation products) and improves the atherogenicity index. Among the tested polyphenols, curcumin and quercetin display the greatest effectiveness in correcting systemic inflammatory response parameters. Furthermore, curcumin, epigallocatechin gallate, and resveratrol effectively enhance the overall blood antioxidant potential.

The administration of curcumin, epigallocatechin gallate, quercetin, and resveratrol under conditions of round-the-clock illumination and a high-calorie carbohydrate-lipid diet significantly restrains the signs of oxidative-nitrosative stress in liver tissues, skeletal muscle, and the cerebrum of rats, reduces the production of superoxide anion radicals by various sources, and lessens the activity of NO synthase due to its inducible isoform, and the concentration of peroxynitrite. No significant differences have been found in the effect of polyphenols on the indicators of oxidative and nitrosative stress in these organs.

It has been shown that the quercetin administration in a rat model of metabolic syndrome induced by constant light exposure and a high-calorie carbohydrate-lipid diet significantly reduces inflammatory signs in the liver tissues and promotes normalization of blood flow in both portal tracts and liver sinusoids.

This study is the first to demonstrate that the combined administration of melatonin and quercetin under conditions of the round the clock light exposure and a high-calorie carbohydrate-lipid diet significantly improves the markers of

systemic inflammatory response, as well as carbohydrate, and lipid metabolism markers. Compared to the administration of melatonin or quercetin alone, the combined approach results in a more pronounced decrease in serum levels of tumor necrosis factor- α , C-reactive protein, and insulin, and leads to an increased concentration of high-density lipoprotein cholesterol and a decrease in the HOMA-IR index of insulin resistance.

This study is the first to demonstrate that the combined effect of melatonin and resveratrol under conditions of the round-the-clock light exposure of rats and a high-calorie carbohydrate-lipid diet significantly improves the content of proteins of the acute phase of inflammation, carbohydrate and lipid metabolism, as evidenced by a more significant decrease in serum levels of C-reactive protein, insulin, very low-density lipoprotein cholesterol and triacylglycerols, an increase in high-density lipoprotein cholesterol concentration, as well as a decrease in the HOMA-IR insulin resistance index compared with the use of melatonin and resveratrol alone.

Our findings strongly support the necessity to re-evaluate principles for regulating artificial lighting, particularly evening and nighttime light exposure, to mitigate the risks of metabolic disorders.

The positive influence of exogenous melatonin on the development of metabolic syndrome in a model with round-the-clock light exposure and a high-calorie diet warrants further preclinical and clinical investigations on the potential of melatonin as a complementary therapeutic means for patients with metabolic syndrome.

The results obtained confirm the potential of applying specific modulators of the transcription factors NF- κ B and Nrf2 as therapeutic agents for correcting metabolic disorders in individuals adhering Western-style diets and who experience photoperiod disruptions due to lifestyle or occupational factors.

This research highlights the potential benefits of enriching the diet with specific polyphenols such as curcumin, epigallocatechin gallate, quercetin, and resveratrol for preventing and treating metabolic syndrome. In a model simulating

light disturbances and a Western-style diet, these substances have shown promise in reducing hyperglycemia, hyperinsulinemia, insulin resistance, dyslipoproteinemia, and systemic inflammatory response.

The results of this research provide a basis for further preclinical and clinical investigations into the combined use of melatonin and quercetin, as well as melatonin and resveratrol for reducing inflammatory markers and improving carbohydrate and lipid metabolism in individuals with metabolic syndrome.

The author along with their colleagues, has developed a method for experimental simulation of metabolic syndrome (Ukrainian utility model patent No. 122249).

Key words: metabolic syndrome, photoperiod, melatonin, round-the-clock lighting, high-calorie carbohydrate-lipid diet, transcription factors NF- κ B and Nrf2, polyphenols, curcumin, epigallocatechin-3-gallate, quercetin, resveratrol, carbohydrate and lipid metabolism, systemic inflammatory response, lipid peroxidation, oxidative-nitrosative stress.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Белікова ОІ, Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив інгібітора ядерного чинника κ B на біохімічні маркери синдрому інсулінорезистентності в умовах гіпопінеалізму та призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. Світ медицини та біології. 2017;(3):80-82. (**Web of Science**) (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

2. Белікова ОІ, Черно ВС, Френкель ЮД, Костенко ВО. Вплив хронічної гіпомелатоніємії на вуглеводний і ліпідний обмін за умов призначення щурам «дієти західного типу». Фізіол. журн. 2018;64(3):52-60.

(Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

3. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив піролідиндитіокарбамату амонію на утворення активних форм кисню та азоту в печінці щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2021;21(3):214-218. DOI: 10.31718/2077-1096.21.3.214 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

4. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Поліфеноли як засоби корекції оксидативно-нітрозативного стресу в скелетних м'язах щурів за умов експериментального метаболічного синдрому. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2021;21(4):164-168. DOI: 10.31718/2077-1096.21.4.164 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

5. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив біофлавоноїдів на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в головному мозку щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2021;15(6):406-413. DOI: 10.33250/15.06.406 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

6. Френкель ЮД, Зюзін ВО, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив епігалокатехін-3-галату та кверцетину на утворення активних форм кисню та азоту в печінці щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті. *Фізіол. журн.* 2022; 68(1):20-27. DOI: 10.15407/fz68.01.020 (**Scopus, Q4**) (Особистий внесок здобувача – аналіз

літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

7. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Індукція транскрипційного фактора Nrf2 пригнічує продукцію активних форм кисню і азоту в печінці щурів при моделюванні метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2022;22(1):129-133. DOI: 10.31718/2077-1096.22.1.129 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

8. Frenkel YD, Chernov VS, Kostenko VO. Nrf2 induction alleviates metabolic disorder and systemic inflammatory response in rats under a round-the-clock lighting and high-carbohydrate-lipid diet. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. 2022;29(2):194-201. DOI: 10.46389/rjd-2022-1092 (**Scopus, Q4**) (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

9. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив куркуміну на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах печінки щурів при моделюванні метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2022;22(2):81-85. DOI: 10.31718/2077-1096.22.2.81 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

10. Frenkel YuD, Chernov VS, Kharchenko OV, Larycheva OM, Chebotar LD, Pshychenko VV, Kostenko VO. Main pathomorphological changes of liver tissues in experimental metabolic syndrome. *Світ медицини та біології*. 2022;(2):242-247. DOI: 10.26724/2079-8334-2022-2-80-242-247 (**Web of Science**) (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних,

організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

11. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив куркуміну на систему оксиду азоту в скелетних м'язах щурів за умов експериментального метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(3-4):173-176. DOI: 10.31718/2077-1096.22.3.4.173 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

12. Frenkel Y, Chernov V, Kostenko H, Chopra H, Gautam RK, Kostenko V. Dietary Supplementation with Resveratrol Attenuates Serum Melatonin Level, Pro-Inflammatory Response and Metabolic Disorder in Rats Fed High-Fructose High-Lipid Diet under Round-the-Clock Lighting. *Pathophysiology*. 2023 Feb; 30(1):37-47. DOI: 10.3390/pathophysiology30010005 (**Scopus, Q2**) (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

13. Frenkel Y, Chernov V, Kostenko H, Kostenko V. Resveratrol attenuates the development of nitro-oxidative stress in the liver of rats under a round-the-clock lighting and high-carbohydrate-lipid diet. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. 2023;30(1):48-54. DOI: 10.46389/rjd-2023-1217 (**Scopus, Q4**) (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

14. Frenkel YD, Chernov VS, Zyuzin VO, Pshychenko VV, Starchenko II, Kostenko VO, Stepanchuk AP. Pathomorphological state of liver tissues in rats with experimental metabolic syndrome with quercetin correction. *Світ медицини та біології*. 2023;(1):242-247. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-243-247 (**Web of Science**) (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

15. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив модуляторів факторів транскрипції NF-κB і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в скелетних м'язах щурів за умов хронічної гіпомелатоніемії та вуглеводно-ліпідної дієти. Фізіол. журн. 2023;69(2): 11-18. DOI: 10.15407/fz69.02.011 (**Scopus, Q4**) (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

16. Френкель ЮД, Зюзін ВО, Черно ВС. Вплив куркуміну на перекисне окиснення ліпідів у головному мозку щурів за умов цілодобового освітлення та висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(2,ч.2):55-58. DOI: 10.31718/2077-1096.23.2.2.55 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

17. Френкель ЮД, Зюзін ВО, Черно ВС. Куркумін відновлює баланс NO-синтаз у півкулях головного мозку щурів на тлі цілодобового освітлення за умов дієти з високим вмістом фруктози та жирів. Проблеми екології та медицини. 2023;27(3-4):32-34. DOI: 10.31718/mer.2023.27.3-4.06 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

18. Френкель ЮД, Черно ВС. Епігалокатехін-3-галат полегшує метаболічні розлади в організмі щурів за умов цілодобового освітлення на тлі призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(3):151-154. DOI: 10.31718/2077-1096.23.3.151 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

19. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Ефективність комбінованого застосування мелатоніну та ресвератролу за умов цілодобового освітлення на тлі висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти.

Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):257-260. DOI: 10.31718/2077-1096.23.4.257 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

20. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Дія мелатоніну та кверцетину на запалення та метаболізм за умов цілодобового освітлення та висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. Фізіол. журн. 2024;70(1):43-51. DOI: 10.15407/fz70.01.043 (**Scopus, Q4**) (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

2) *які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

21. Белікова ОІ, Френкель ЮД, Костенко ВО. Роль активації транскрипційного чинника кВ у патогенезі метаболічних розладів за умов дефіциту утворення мелатоніну. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: ІХ науково-практична конференція (Тернопіль, 29-30 вересня 2016 р.): мат. Тернопіль; 2016. С. 5-6. (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, підготовка тез доповіді).

22. Костенко ВО, Белікова ОІ, Богданов ОВ, Ковальова ІО, Соловійова НВ, Френкель ЮД, Хміль ДО, Черно ВС, Шаталін БО. Механізми дизрегуляції системи оксиду азоту в організмі ссавців за умов надмірного надходження його донаторів. Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції: VII національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю (5-7 жовтня 2016 р.): тези доп. Харків: Вид-во НФаУ; 2016. С. 119. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо утворення активних форм

нітрогену в чутливих до змін фотоперіоду органах при відтворенні метаболічного синдрому).

23. Єлінська АМ, Френкель ЮД, Коваль МС, Ковальова ІО, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Роль редокс-чутливих транскрипційних чинників у механізмах окисно-нітрозативного стресу. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: X науково-практична конференція з міжнародною участю (Тернопіль, 5-6 жовтня 2017 р.): мат. Тернопіль; 2017. С. 16. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу інгібіторів NF-κB на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу за умов експериментального метаболічного синдрому).

24. Єлінська АМ, Френкель ЮД, Белікова ОІ, Коваль МС, Ковальова ІО, Костенко ВО. Роль інгібіторів та індукторів редокс-чутливих транскрипційних чинників у фармакологічній регуляції окисно-нітративного стресу. Національний з'їзд фармакологів України (Запоріжжя, 18-20 жовтня 2017 року): тези доп. Запоріжжя; 2017. С.42. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу модуляторів редокс-чутливих транскрипційних факторів на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу за умов експериментального метаболічного синдрому).

25. Єлінська АМ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив індукторів системи Keap1 / Nrf2 / ARE на продукцію активних форм кисню і азоту за умов системної запальної відповіді. Multilevel Prevention and Diagnosis in Oncology: Ukraine Pathophysiology and Biobank Conference (Харків, 1-2 лютого 2018 р.). Харків; 2018. С. 29. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу індукторів системи Keap1 / Nrf2 / ARE на продукцію активних форм кисню і нітрогену за умов експериментального метаболічного синдрому).

26. Костенко ВО, Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Інгібітори активації транскрипційних чинників NF-κB та AP-1 як засоби профілактики та патогенетичної терапії окисно-нітрозативного стресу. Бюлл. XVII чтений

им. В.В. Подвысоцкого (г. Одесса, 24–25 мая 2018 г.). Одесса; 2018. С. 110-111. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу специфічних і природних інгібіторів активації NF-κB на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу за умов експериментального метаболічного синдрому).

27. Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Роль редоксчутливих чинників транскрипції в механізмах деструкції сполучної тканини. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: XI науково-практична конференція з міжнародною участю (Тернопіль, 4–5 жовтня 2018 р.): мат. Тернопіль; 2018. С. 43- 44. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу специфічних і природних інгібіторів активації NF-κB на метаболізм за умов експериментального метаболічного синдрому).

28. Козаєва РС, Багмут ІЮ, Єлінська АМ, Швайковська ОО, Френкель ЮД, Черно ВС. Протективна роль сигнальної системи Nrf2/ARE за умов інтоксикацій та системної запальної відповіді. Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики: VII пленум Укр. наук. тов. патофізіологів та наук.-практ. конф., присвячені 110-річчю з дня народження чл.-кор. АМН СРСР, проф. М.Н. Зайка: мат. доп. (Полтава, 11-12 жовтня 2018 р.). Полтава; 2018. С. 35. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу індукторів системи Nrf2 / ARE на маркери запалення за умов експериментального метаболічного синдрому).

29. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Соловйова НВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Модулятори редоксчутливих транскрипційних чинників як засоби контролю формування патологічної системи на молекулярному рівні. Бюл. XVIII читань ім. В.В. Підвисоцького (м. Одеса, 21-22 травня 2019 р.). Одеса; 2019. С. 100-101. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу модуляторів редоксчутливих транскрипційних факторів на механізми патологічного системогенезу за умов експериментального метаболічного синдрому).

30. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Роль редоксчутливих чинників транскрипції в патогенезі дизрегуляторної патології. Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми»: науково-практична конференція з міжнародною участю» (м. Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р.). Івано-Франківськ; 2019. С. 28-29. (Безпосередньо здобувачем обґрунтовано погляд на метаболічний синдром як дизрегуляторну патологію, пов'язану з порушеннями активації редокс-чутливих транскрипційних факторів).

31. Костенко ВО, Єлінська АМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Редоксчутливі транскрипційні фактори як детермінанти патологічного системогенезу. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: II науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю (Харків, 21 листопада 2019 р.): тези доп. Харків: Вид-во НФаУ; 2019. С. 149-150. (Безпосередньо здобувачу належать результати щодо ролі редокс-чутливих факторів транскрипції у формуванні патологічної системи при цілодобовому освітленні щурів).

32. Костенко ВО, Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Дизрегуляторні механізми окисно-нітрозативного стресу в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доп. VIII національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (13-15 травня 2020 р.). Одеса; 2020. Т.1. С. 255-256. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо дизрегуляторних механізмів окислативно-нітрозативного стресу за умов призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти та цілодобового освітлення).

33. Костенко ВО, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Шапошніков ЄС, Швайковська ОО. Роль перманентної активації редоксчутливих транскрипційних факторів у патогенезі системної запальної

відповіді. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: III науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 19 листопада 2020 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 147-148. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу модуляторів редокс-чутливих транскрипційних факторів на розвиток системної запальної відповіді за умов призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти та цілодобового освітлення).

34. Frenkel Yu, Chernov V, Kostenko V. Complex effects of round-the-clock light and high-calorie carbohydrate-lipid diet on carbohydrate and lipid metabolism in rats. Abstracts from the 18th Annual World Congress on Insulin Resistance, Diabetes & Cardiovascular Disease (Los Angeles, California, USA, Dec. 3-5, 2020). *Metab Clin Exp*. 2021; 116 (Suppl.): 154617. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154617 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, підготовка тез доповіді).

35. Костенко ВО, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Поліфенол епігалокатехін-3-галат як засіб корекції метаболічних наслідків системної запальної відповіді. Перші читання, присвячені Д.О. Альперну «Актуальні питання патологічної фізіології» (Харків, 26 березня 2021 р.): матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (до 150-річчя кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д.О. Альперна). Харків: ХНМУ; 2021. С. 74. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу епігалокатехін-3-галату на маркери системної запальної відповіді за умов експериментального метаболічного синдрому).

36. Френкель ЮД, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС. Перспективи застосування біофлавоноїдів – модуляторів транскрипційних факторів як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: III науково-практичної конференції з міжнародною

участю: тези доп. (Харків, 12 травня 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 168-169. (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, підготовка тез доповіді).

37. Френкель ЮД, Гутнік ОМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС, Костенко ВО. Поліфеноли як засоби корекції системної запальної відповіді в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.). Одеса; 2021. Т.2. С. 207-208. (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, підготовка тез доповіді).

38. Френкель ЮД, Черно ВС, Гаврилюк ІМ, Пшиченко ВВ. Патоморфологія печінки щурів при експериментальному утриманні на вуглеводно-ліпідній дієті. Могилянські читання – 2022: Досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні: глобальний, національний та регіональний аспекти. XXV Всеукраїнська науково-практична конференція. Актуальні питання медицини та фармації (Миколаїв, 7-11 листопада 2022 р.). Миколаїв: ЧНУ ім. Петра Могили; 2022. С. 1-4. (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, підготовка тез доповіді).

39. Френкель ЮД, Рябушко РМ, Черно ВС, Костенко ВО. Поєднана дія мелатоніну та поліфенолів на маркери запалення та метаболічні розлади за умов експериментального відтворення різних моделей гіпомелатонінемії та системної запальної відповіді. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: VI науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 16 листопада 2023 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2023. С. 492-493. (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, підготовка тез доповіді).

3) які додатково відображають наукові результати дисертації:

40. Френкель ЮД, Белікова ОІ, Черно ВС, Ларичева ОМ, Чеботар ЛД, винахідники; Френкель ЮД, заявник і патентовласник. Спосіб моделювання метаболічного синдрому. Патент України 122249; заявл. 24.07.2017, опубл. 26.12.2017, бюл. № 24. (Дисертант є заявником цього документу та патентовласником, безпосередньо здобувачу належать дані щодо дослідження біохімічних маркерів метаболічного синдрому при відтворенні експериментальної моделі).

41. Чеботар ЛД, Цвях ОО, Ларичева ОМ, Пшиченко ВВ, Френкель ЮД, Анасевич ЯМ, Соловйов ВВ, Кузнецова ТЮ, Костенко ВО, Соловйова НВ. Органні ефекти мелатоніну: монографія. Миколаїв: Іліон; 2018. 236 с. (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних та інтерпретація результатів щодо антиоксидантної та протизапальної дії мелатоніну).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	29
ВСТУП	32
РОЗДІЛ 1. МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ЦИРКАДІАННИХ РИТМІВ, СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	44
1.1. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез метаболічного синдрому: роль транскрипційних чинників	44
1.2. Порухення циркадіанного годинника: ключ до розуміння патогенезу метаболічного синдрому	65
1.3. Поліфеноли як засоби патогенетичної терапії розладів вуглеводного та ліпідного обміну, хронічного дифузного запалення та оксидативно-нітрозативного стресу	82
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	92
2.1. Схема експерименту	92
2.2. Біоетичні, правові та метрологічні аспекти дослідження	95
2.3. Режим харчування експериментальних тварин	96
2.4. Світловий режим утримання експериментальних тварин	97
2.5. Дози та режими введення щурам фізіологічно активних сполук	98
2.6. Імуноферментні та біохімічні методи дослідження	99
2.7. Морфологічні методи дослідження	102
2.8. Статистична обробка результатів експерименту	102
РОЗДІЛ 3. ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО І ЛІПІДНОГО ОБМІНУ, СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ ТА ОКСИДАТИВНО-НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА РІЗНОГО ФОТОПЕРІОДУ	104

3.1. Зміни концентрації мелатоніну у сироватці крові за умов експериментального метаболічного синдрому та різного фотоперіоду	104
3.2. Зміни показників вуглеводного обміну за умов експериментального метаболічного синдрому та різного фотоперіоду	105
3.3. Зміни показників ліпідного обміну за умов експериментального метаболічного синдрому та різного фотоперіоду	109
3.4. Зміни показників системної запальної відповіді за умов експериментального метаболічного синдрому та різного фотоперіоду	117
3.5. Зміни показників прооксидантно-антиоксидантного стану крові за умов експериментального метаболічного синдрому та різного фотоперіоду	119
РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА МЕТАБОЛІЧНІ ТА ЗАПАЛЬНІ РОЗЛАДИ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ЦІЛОДОБОВОГО ОСВІТЛЕННЯ	
4.1. Оцінка адекватності режиму призначення мелатоніну за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення	124
4.2. Вплив екзогенного мелатоніну на показники вуглеводного та ліпідного обміну за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення	125
4.3. Вплив екзогенного мелатоніну на показники системної запальної відповіді за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення	130
4.4. Вплив екзогенного мелатоніну на показники прооксидантно-антиоксидантного стану крові за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення	132
РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ СПЕЦИФІЧНИХ МОДУЛЯТОРІВ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ЧИННИКІВ NF- κ B І Nrf2 НА МЕТАБОЛІЧНІ ТА ЗАПАЛЬНІ РОЗЛАДИ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ЦІЛОДОБОВОГО ОСВІТЛЕННЯ	
	134

- 5.1. Вплив специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на концентрацію мелатоніну в сироватці крові за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення 134
- 5.2. Вплив специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники вуглеводного обміну за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення 135
- 5.3. Вплив специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники ліпідного обміну за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення 137
- 5.4. Вплив специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на маркери системної запальної відповіді за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення 142
- 5.5. Вплив специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники прооксидантно-антиоксидантного стану крові за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення 143
- 5.6. Вплив специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на маркери оксидативно-нітрозативного стресу в чутливих до змін фотоперіоду органах за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення 145
- РОЗДІЛ 6. ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛІВ НА МЕТАБОЛІЧНІ ТА ЗАПАЛЬНІ РОЗЛАДИ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ЦІЛОДОБОВОГО ОСВІТЛЕННЯ 156
- 6.1. Вплив поліфенолів на концентрацію мелатоніну в сироватці крові за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення 156
- 6.2. Вплив поліфенолів на показники вуглеводного обміну за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення 157
- 6.3. Вплив поліфенолів на показники ліпідного обміну за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення 161
- 6.4. Вплив поліфенолів на маркери системної запальної відповіді за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення 167

6.5. Вплив поліфенолів на показники прооксидантно-антиоксидантного стану крові за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення	169
6.6. Вплив поліфенолів на маркери оксидативно-нітрозативного стресу в чутливих до змін фотоперіоду органах за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення	172
РОЗДІЛ 7. ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТКАНИН ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ ЗА УМОВ ЦІЛОДОБОВОГО ОСВІТЛЕННЯ І ЗБАГАЧЕННЯ РАЦІОНУ КВЕРЦЕТИНОМ	183
РОЗДІЛ 8. МЕТАБОЛІЧНІ ТА ПРОЗАПАЛЬНІ ЗМІНИ В КРОВІ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ВВЕДЕННІ МЕЛАТОНІНУ ТА ПОЛІФЕНОЛІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ПОСТІЙНОГО ОСВІТЛЕННЯ	198
8.1. Поєднана дія мелатоніну та кверцетину на метаболізм і запалення за умов цілодобового освітлення та висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти	198
8.2. Поєднана дія мелатоніну та ресвератролу на запалення і запалення за умов цілодобового освітлення та висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти	203
РОЗДІЛ 9. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	209
ВИСНОВКИ	230
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	234
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	236
ДОДАТКИ	297

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АО	антиоксидант, антиоксидантний
АТ	артеріальний тиск
ВЖК	вільні жирні кислоти
ВКВЛД	висококалорійна вуглеводно-ліпідна дієта
ЖК	жирні кислоти
ІМТ	індекс маси тіла
ІР	інсулінорезистентність
МС	метаболический синдром
ОТ	обхват талії
ПОЛ	пероксидне окиснення ліпідів
СЗВ	системна запальна відповідь
ССЗ	серцево-судинні захворювання
СХЯ	супрахіазматичне ядро
ЦД	цукровий діабет
ЦО	цілодобове освітлення
Akt (PKB)	протеїнкіназа В
AMPK	AMP-активована протеїнкіназа
AP-1	транскрипційний фактор із сімейства білків AP-1 (англ. Activator Protein 1)
ARE	антиоксидант-респонсивний елемент (англ. Antioxidant Response Element)
АТР, АDP, АМР	аденозинтри -, ди -, монофосфат
cAMP, cGMP	циклічний аденозин-, гуанозинмонофосфат
COX	циклооксигеназа
CUR	куркумін
Сур	цитохром P ₄₅₀
DMF	диметилфумарат

EGCG	епігалокатехін-3-галат
ERK	позаклітинна сигнал-регульована протеїнкіназа
ETC (ETCs)	електронно-транспортний ланцюг (и)
GLUT	глюкозний транспортер
HDL	ліпопротеїни високої щільності
HOMA-IR	індекс інсулінорезистентності (англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)
IκB	білок-інгібітор κB
IKK	IκB-кіназний комплекс
IL	інтерлейкін
INS	інсулін
IRAK	цитозольна кіназа (англ. Interleukin-1 receptor-associated kinase)
IRS	субстрат інсулінового рецептору
LDL	ліпопротеїни низької щільності
LOX	ліпоксигеназа
LPS	ліпополісахарид
MAPK	мітоген-активована протеїнкіназа
MEK	MAPK/ERK кіназа
MT	мелатонін
NADH	нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений
NADPH	нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений
NEMO (IKKγ)	субодиниця IκB-кіназного комплексу (англ. NF-κB essential modulator)
NF-κB	транскрипційний ядерний фактор κB (англ. Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
Nrf2	транскрипційний фактор із сімейства білків Nrf2 (англ. Nuclear factor erythroid 2–related factor 2)
•OO ⁻	супероксидний аніон-радикал

PDTC	піролідиндитіокарбамат амонію
PI	фосфатидилінозитол
PI-3-K	фосфатидилінозитол-3-кіназа
PPAR	пероксисом проліфератор-активуючий рецептор
RNS	активні форми нітрогену
PNTAAEMs	пероксинітрити лужних та лужно-земельних металів (англ. Peroxynitrites of alkaline and alkaline-earth metals)
QUE	кверцетин
RES	ресвератрол
ROS	активні форми кисню
SIRT	сиртуїн
SHC	адаптерний білок, який бере участь у перенесенні сигналу від активованих рецепторів факторів росту
SOD	супероксиддисмутаза
STAT	сигнальний білок і активатор транскрипції із сімейства білків STAT (англ. Signal transducer and activator of transcription)
TBA	тіобарбітурова кислота
TAG	триацилгліцероли
TAK	TGF- β -активована кіназа
TF (TFs)	транскрипційний (і) фактор (и)
TGF	трансформуючий фактор росту
TLR	Toll-подібний рецептор
TRAF	цитозольний адаптерний білок (англ. TNF receptor-associated factor)
TNF	фактор некрозу пухлини
Ub	убіквітин
VLDL	ліпопротеїни дуже низької щільності

ВСТУП

Актуальність теми. На сьогодні метаболічний синдром (МС), від якого у світі страждає понад мільярд людей, є однією з найбільших проблем охорони здоров'я як у розвинених країнах, так і в країнах, що розвиваються [275, 333, 383, 385, 437]. Він значно підвищує ризик розвитку ЦД 2-го типу, ССЗ і передчасної смерті [357, 386]. МС – це комплекс взаємопов'язаних кардіометаболічних порушень, що включає вісцеральне ожиріння, ІР, підвищений артеріальний тиск, знижений рівень HDL холестеролу та підвищений рівень TAG у сироватці крові [43, 49, 48, 216, 261, 279, 421].

Дослідження показали, що на розвиток МС можуть впливати зміни фотоперіоду, які насамперед визначають циркадіанні ритми організму, включаючи ритми гормональної секреції та активності [352, 377, 511, 544]. Наразі підтверджено, що нічне використання візуальних дисплеїв, смартфонів та світлодіодного освітлення призводить до дезорганізації циркадіанної системи, маркером якої є зменшення пінеальної продукції МТ [148, 156, 158, 414]. Відомо, що короткий світловий день і брак природного світла взимку сприяють погіршенню глікемічного контролю, збільшенню апетиту і розвитку ожиріння. При цьому спостерігається розвиток таких компонентів МС (частково або в поєднанні), як ІР, порушена толерантність до глюкози, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, збільшення окружності талії, надлишкова маса тіла або ожиріння [246, 326, 371-373, 509].

Зовнішні впливи, такі як позмінна робота і джетлаг, порушують світлові та темнові цикли, що призводить до порушення генів *Bmal1*, *Clock*, *Cry* та *Per*, викликаючи зміни в $ROR\alpha$, $Rev-Erba$, кіназах, фосфатазах та убіквітинових лігазах. Ці порушення впливають на функціональний стан організму. Крім ожиріння, опосередковані зовнішніми факторами порушення викликають аномальний глюконеогенез, гормональну дисрегуляцію, ССЗ, ЦД 2-го типу, розлади сну, депресію тощо [289, 290].

За даними метааналізу M. Sun et al. [472], що включає 28 досліджень, у осіб, які працюють у нічну зміну, підтверджується підвищений ризик надлишкової маси тіла або ожиріння, що на 29% перевищує результат тих, хто працює позмінно з ротацією денних і нічних змін. Цей метааналіз показує, що робота вночі пов'язана з підвищеним ризиком абдомінального ожиріння. Встановлено, що зміни фотоперіоду сприяють підвищенню артеріального тиску та концентрації маркерів запалення (С-реактивного білка, IL-6, TNF- α та резистину), модифікують ритм секреції кортизолу та зменшують варіабельність частоти серцевих скорочень і чутливість до INS у здорових дорослих [371, 373, 509].

Численні експериментальні та клінічні дослідження доводять, що дисрегуляція СХЯ гіпоталамуса (центрального циркадіанного осцилятора) та зменшення пінеального продукування МТ (особливо при порушенні світлового режиму) супроводжується розладами вуглеводного та ліпідного метаболізму, розвитком хронічного дифузного запалення, артеріальної гіпертензії, ендотеліальної дисфункції й оксидативного стресу [70, 287]. Всі ці порушення є компонентами МС.

Показано, що гіпопінеалізм, індукований тривалим цілодобовим освітленням, викликає у кролів розвиток ІР, артеріальної гіпертензії, гіперінсулінемії та дисліпідемії [70].

У літературі наводяться дані щодо позитивних ефектів екзогенного МТ, який протидіє розвитку ІР, коригує обмін речовин, забезпечує баланс секреції INS, інактивує ROS / RNS, в тому числі утворені при порушення обміну ліпопротеїнів [171, 172].

Нещодавно показано, що дієта може модулювати коливання рівня МТ, але цей вплив поступається дії циклу «світло-темрява» [407]. Зменшення концентрації МТ викликає системні метаболічні розлади – ІР, що призводить до розвитку ЦД 2-го типу [260, 287]. Дослідження взаємодії МТ і INS при моделюванні ІР в експерименті на щурах виявило зворотний зв'язок: збільшення рівня МТ призводить до зниження секреції INS та навпаки [405].

Нині відомо, що провідним молекулярним механізмом, відповідальним за розвиток усіх головних компонентів МС, може бути тривала активація NF-κB [43, 48, 197, 240]. Цей чинник зумовлює фосфорилування IRS-1 за залишками серину, внаслідок чого пригнічується передавання інсулінового сигналу [233]. Показано, що у скелетних м'язах хворих на ЦД 2-го типу значно зменшений вміст інгібіторного білка IκB, що свідчить про активацію NF-κB [49].

Раніше нами повідомлялося, що за умов хронічної гіпомелатоніемії активація NF-κB суттєво впливає на окисний метаболізм у тканині головного мозку. Введення інгібітора ядерної транслокації цього TF 4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензол-1,2-діаміну обмежує продукування ROS / RNS, рівень ПОЛ, підвищує АО захист та відновлює пул макроергічних сполук у великих півкулях [101, 102]. Примітно, що пригнічення NF-κB-сигналізації збільшує як пінеальний, так і екстрапінеальний синтез МТ [353].

Останнім часом також показана роль інших сигнальних шляхів (Nrf2 / ARE, JAK / STAT, PPARγ та ін.), які тим чи іншим способом пов'язані з NF-κB-сигналізацією, у патогенезі ІР, ожиріння та інших компонентів МС [207, 433, 462, 551].

Найбільш ефективними шляхами корекції деяких компонентів МС, зокрема системної запальної відповіді, вважається одночасний вплив на декілька TFs, наприклад, NF-κB і AP-1 (кверцетин + SR 11302), або NF-κB і Nrf2 (кверцетин + галат епігалокатехіну) [28, 29, 531, 532]. Тому перспективними засобами терапевтичної дії на розвиток МС можуть вважатися рослинні поліфеноли, здатні впливати на активність сигнальних шляхів, асоційованих з NF-κB та/або іншими TFs, а також системою сиртуїнів [114, 122, 303, 365, 380, 431]. Примітно, що поряд з епігеномним впливом на запальні та оксидантні механізми в організмі ссавців поліфеноли змінюють експресію генів циркадіанного осцилятора [431, 487].

Незважаючи на численні дослідження, роль змін фотоперіоду в розвитку компонентів МС, таких як ІР, дисліпідемія та артеріальна

гіпертензія, залишається недостатньо вивченою. Необхідним є проведення подальших досліджень, які б пояснили механізми взаємодії порушень циклу «світло-темрява» з метаболічними, прозапальними та прооксидантними розладами, опосередкованими зміною активності певних TFs, наслідком чого є МС. Вирішення цієї проблеми дозволить розширити уявлення про механізми розвитку МС за різного фотоперіоду та з'ясувати ефективність застосування МТ і поліфенолів для їх корекції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана як самостійний фрагмент науково-дослідницьких тем Миколаївського національного університету імені В.О. Сухомлинського «Особливості метаболізму та морфо-функціонального стану вісцеральних систем за умов впливу екологічно небезпечних чинників» (державний реєстраційний номер 0118U003395), а також Чорноморського національного університету імені Петра Могили «Роль екологічно небезпечних чинників у механізмах розвитку хвороб цивілізації» (державний реєстраційний номер 0120U002026) і «Вплив екологічно небезпечних чинників на механізми розвитку хвороб цивілізації та їх корекція фізіологічно активними речовинами» (державний реєстраційний номер 0122U002033). Автор був співвиконавцем цих тем.

Мета дослідження. Метою роботи було з'ясування механізмів розвитку метаболічного синдрому за умов різного фотоперіоду та визначення ролі мелатоніну, специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2, а також поліфенолів (куркуміноїдів, флавоноїдів і стильбенів) як перспективних засобів патогенетичної терапії цієї патології.

Завдання дослідження:

1. Дослідити зміни концентрації мелатоніну в сироватці крові щурів, показники в ній вуглеводного і ліпідного обміну, системної запальної відповіді та пероксидного окиснення ліпідів за умов призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти та різного фотоперіоду.

2. З'ясувати вплив екзогенного мелатоніну на показники вуглеводного

та ліпідного обміну, системної запальної відповіді та пероксидного окиснення ліпідів у крові щурів за умов відтворення нової моделі метаболічного синдрому (висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти та цілодобового освітлення).

3. Вивчити механізми дії специфічних модуляторів сигнальних шляхів NF-κB і Nrf2 на концентрацію мелатоніну в сироватці крові, показники в ній вуглеводного і ліпідного обміну, системної запальної відповіді та пероксидного окиснення ліпідів за умов відтворення нової моделі метаболічного синдрому (висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти та цілодобового освітлення).

4. Дослідити вплив специфічних модуляторів сигнальних шляхів NF-κB і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в чутливих до змін фотоперіоду органах (печінці, скелетних м'язах, великих півкулях головного мозку) за умов відтворення нової моделі метаболічного синдрому (висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти та цілодобового освітлення).

5. Вивчити вплив поліфенолів куркуміну, біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату, кверцетину) та ресвератролу на концентрацію мелатоніну в сироватці крові, показники в ній вуглеводного і ліпідного обміну, системної запальної відповіді та пероксидного окиснення ліпідів за умов відтворення нової моделі метаболічного синдрому (висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти та цілодобового освітлення).

6. Дослідити дію поліфенолів куркуміну, біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату, кверцетину) та ресвератролу на показники оксидативно-нітрозативного стресу в чутливих до змін фотоперіоду органах (печінці, скелетних м'язах, великих півкулях головного мозку) за умов відтворення нової моделі метаболічного синдрому (висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти та цілодобового освітлення).

7. Зіставити патоморфологічну картину печінки за умов відтворення нової моделі метаболічного синдрому (висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти та цілодобового освітлення) та при експериментальній терапії

кверцетином.

8. Порівняти терапевтичну ефективність поліфенолів при їх окремому та поєднаному з мелатоніном впливі на розлади вуглеводного та ліпідного обміну, системної запальної відповіді та та пероксидного окиснення ліпідів у крові щурів за умов відтворення нової моделі метаболічного синдрому (висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти та цілодобового освітлення).

Об'єкт дослідження – патогенез МС.

Предмет дослідження – механізми розвитку МС, залежні від фотоперіоду, та їх експериментальна корекція специфічними та природними модуляторами сигнальних шляхів NF-κB і Nrf2.

Методи дослідження. У роботі використано експериментальний метод (відтворення МС, зміни фотоперіоду, модуляція сигнальних шляхів NF-κB і Nrf2); імуноферментний метод визначення концентрації мелатоніну, інсуліну, фактора некрозу пухлини-α, С-реактивного білка у сироватці крові; біохімічні методи (спектрофотометричне визначення вмісту глюкози в сироватці крові, ліпідного спектру крові, вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, швидкості продукування супероксидного аніон-радикала, активності NO-синтази, концентрації пероксинітритів лужних і лужно-земельних металів); морфологічні (гістологічні та морфометричні) методи, математико-статистичні методи дослідження (обробка цифрових даних із застосуванням варіаційної статистики).

Наукова новизна отриманих результатів. Виявлено, що призначення щурам висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти вірогідно зменшує концентрацію мелатоніну, але значно меншою мірою, ніж це відбувається при постійній світловій експозиції. Поєднаний вплив 30-денного цілодобового освітлення тварин інтенсивністю 1500 лк за умов цієї дієти супроводжується вираженішими порушеннями вуглеводного і ліпідного метаболізму, системної запальної відповіді та пероксидного окиснення ліпідів.

Показано, що утримання тварин у постійній темряві на тлі призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти вірогідно зменшує концентрацію глюкози у сироватці крові, але суттєво не впливає на концентрацію в ній інсуліну, індекс інсулінорезистентності НОМА-IR, показники ліпідного спектра крові та маркери системної запальної відповіді.

Вперше виявлено, що застосування екзогенного мелатоніну за умов відтворення нової моделі метаболічного синдрому (призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти та цілодобового освітлення) сприяє нормалізації концентрації глюкози у сироватці крові, зменшує прояви дисліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, обмежує індекс атерогенності та показники системної запальної відповіді у крові тварин, підвищує її загальний антиоксидантний потенціал.

Набуло подальшого розвитку уявлення щодо суттєвої ролі активації транскрипційних факторів NF-κB і Nrf2 у патогенезі експериментального метаболічного синдрому. Показано, що пригнічення активації NF-κB та / або активація Nrf2 за умов відтворення нової моделі цього синдрому (призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти та цілодобового освітлення) вірогідно обмежують розвиток гіпомелатонінемії, сприяють нормалізації концентрації глюкози у сироватці крові, зменшують гіперінсулінемію, інсулінорезистентність, порушення ліпідного спектру крові та концентрації в ній маркерів системної запальної відповіді відповіді, підвищують загальний антиоксидантний потенціал крові, стримують розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах печінки, скелетних м'язів і великих півкуль головного мозку щурів.

Вперше виявлено, що збагачення раціону поліфенолами куркуміном, галатом епігалокатехіну, кверцетином і ресвератролом за умов цілодобового освітлення щурів та призначення їм висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти суттєво стримує розвиток обмежує розвиток гіпомелатонінемії, гіперглікемії, гіперінсулінемії й інсулінорезистентності, зменшує прояви дисліпопротеїнемії, гіпо-α-ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, вміст

маркерів системної запальної відповіді в сироватці крові, покращує індекс атерогенності, ознаки оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах печінки, скелетних м'язів і великих півкуль головного мозку щурів.

Показано, що корекція метаболічного синдрому, модельованого шляхом утримання щурів за умов цілодобового освітлення щурів і призначення їм висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти, кверцетином знижує ознаки запального процесу в тканинах печінки, сприяє нормалізації кровотоку в кровоносних судинах портальних трактів і у синусоїдах печінки.

Вперше виявлено, що поєднаний вплив мелатоніну та кверцетину, а також мелатоніну і ресвератролу, за умов відтворення нової моделі метаболічного синдрому (призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти та цілодобового освітлення) суттєво покращує показники системної запальної відповіді, вуглеводного та ліпідного метаболізму.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати підтверджують доцільність перегляду принципів нормування тривалості і інтенсивності штучного освітлення, особливо у вечірній і нічний час, для профілактики метаболічних порушень у людей.

З огляду на позитивний вплив екзогенного мелатоніну на розвиток метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення і висококалорійної дієти, можна рекомендувати проведення подальших доклінічних і клінічних досліджень щодо доцільності використання мелатоніну як додаткового терапевтичного засобу у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Отримані результати підтверджують доцільність застосування специфічних модуляторів транскрипційних факторів NF- κ B і Nrf2 як потенційних терапевтичних засобів для корекції метаболічних порушень у осіб, прихильників дієти «західного типу», чиє життя та професійна діяльність пов'язані з порушеннями фотоперіоду.

У роботі обґрунтовано необхідність збагачення раціону поліфенолами, такими як куркумін, галат епігалокатехіну, кверцетин і ресвератрол, для профілактики і лікування метаболічного синдрому. Введення цих речовин у

дієту за умов порушень світлового режиму і вживання дієти «західного типу» може сприяти зниженню гіперглікемії, гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, дисліпопротеїнемії та системної запальної відповіді.

Результати дослідження діють підставу рекомендувати проведення подальших доклінічних і клінічних досліджень щодо можливості комбінованого застосування мелатоніну та кверцетину, а також мелатоніну та ресвератролу, для зниження запальних маркерів та покращення вуглеводного і ліпідного обміну у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Разом зі співавторами розроблено спосіб експериментального відтворення метаболічного синдрому (патент України на корисну модель № 122249).

Результати роботи впроваджено у науково-педагогічний процес на кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України, на кафедрі патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології Дніпровського державного медичного університету МОЗ України, на кафедрі патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України, на кафедрі патофізіології Івано-Франківського національного медичного університету МОЗ України, на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету МОЗ України, на кафедрі патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто підібрано та проаналізовано наукову літературу з проблеми, що вивчається, на підставі чого сформульовану мету та завдання дисертаційної роботи, розроблено програму досліджень, обґрунтовано методологічні принципи та методичні підходи до вирішення поставлених завдань. Дисертантом самостійно поставлено експеримент, здійснено аналіз отриманого фактичного матеріалу, проведено його математико-статистичну обробку та інтерпретацію. За

безпосередньої участі здобувача здійснено забір біологічного матеріалу для імуноферментних, біохімічних і патоморфологічних досліджень. Дисертантом особисто або у співавторстві підготовлено до друку наукові праці, у яких викладені основні положення дисертації, самостійно сформульовано основні положення та висновки, підготовлено текст дисертаційної роботи та реферату. Частина дослідів проведено разом із співавторами статей та / або тез доповідей, які досліджували інші органи або процеси. Проведення патоморфологічних досліджень виконано за допомогою наукового консультанта, д-ра мед. наук, професора В.С. Черна.

Апробація результатів роботи. Основні положення дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на ІХ науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» (Тернопіль, 29-30 вересня 2016 р.), VII національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції» (Харків, 5-7 жовтня 2016 р.), X науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» (Тернопіль, 5-6 жовтня 2017 р.), V національному з'їзді фармакологів України (Запоріжжя, 18-20 жовтня 2017 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Багаторівнева профілактика та діагностика в онкології», присвяченій 95-річчю з дня заснування Харківської медичної академії післядипломної освіти (Харків, 1-2 лютого 2018 р.), XVII читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 24-25 травня 2018 р.), XI науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» (Тернопіль, 4-5 жовтня 2018 р.), VII пленумі Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практичній конференції «Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики», присвячених 110-річчю з дня народження члена-кореспондента АМН СРСР, професора М.Н. Зайка (Полтава, 10-12 жовтня 2018 р.), XVIII читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 21-22 травня 2019 р.), науково-практичній

конференції з міжнародною участю Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми» (Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р.), II науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 21 листопада 2019 р.), VIII національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 13-15 травня 2020 р., 6-8 жовтня 2021 р.), III науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 19 листопада 2020 р.), VIII щорічному Всесвітньому конгресі з інсулінорезистентності, діабету та серцево-судинних захворювань (Лос-Анджелес, Каліфорнія, США, 3-5 грудня 2020 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції Перші читання, присвячені Д.О. Альперну «Актуальні питання патологічної фізіології» (Харків, 26 березня 2021 р.), III науково-практичній конференції з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 12 травня 2021 р.), XXV Всеукраїнській науково-практичній конференції «Могилянські читання – 2022: Досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні: глобальний, національний та регіональний аспекти. Актуальні питання медицини та фармації» (Миколаїв, 7-11 листопада 2022 р.), VI науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 16 листопада 2023 р.).

Публікації. Результати дослідження опубліковано в 41 друкованій праці, з яких – 20 статей, а саме 11 статей у фахових журналах України категорії Б, 6 статей у фахових журналах України категорії А, що реферуються міжнародними наукометричними базами *Scopus* або *Web of Science Core Collection*; 3 статті у іноземних періодичних виданнях, що реферуються міжнародною наукометричною базою *Scopus*, з яких 1 наукова

публікація у виданні, віднесеному до 2-го квартилю (Q2) відповідно до класифікації *SCImago Journal and Country Rank*, що прирівнюється до 3-х публікацій (згідно із наказом МОН України № 1220 від 23.09.2019 р.). Окрім того, опубліковано 1 наукову монографію, 19 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, одержано 1 патент України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 317 сторінках комп'ютерного тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 8-ми розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, що становить 558 посилань (105 – кирилицею і 453 – латиницею) та додатків. Робота ілюстрована 20 таблицями та 81 рисунком.

РОЗДІЛ 1

МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ЦИРКАДІАННИХ РИТМІВ, СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез метаболічного синдрому: роль транскрипційних чинників

Метаболічний синдром (МС) являє собою комплекс метаболічних порушень, таких як ІР, атерогенна дисліпідемія, центральне ожиріння та артеріальна гіпертензія. Патогенез МС включає складну взаємодію численних генетичних і набутих чинників, що викликають розвиток ІР і хронічного низькоінтенсивного запалення [129, 216, 261, 271, 349]. Нині, як додаткові компоненти МС, називають ендотеліальну дисфункцію, оксидативно-нітрозативний стрес, тромбогенні порушення гемостазу [40, 67, 75, 79], гіперурикемію, гіперкортизолемію, дисбаланс гуморальних регуляторів харчової поведінки, статевих гормонів стероїдної природи тощо [36, 37, 155, 317, 495]. За відсутності лікування МС значно підвищує ризик розвитку ЦД 2-го типу та ССЗ, які залишаються основними причинами захворюваності та смертності в усьому світі.

Для постановки діагнозу МС оцінюються наведені у таблиці 1.1 критерії, які в історичному вимірі були запропоновані ВООЗ (1998), European group for study of insulin resistance (EGIR) (1999), National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (АТРІІІ) (2001), International Diabetes Federation (IDF) (2005) та American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute (АНА/ NHLBI) (2009) [43, 49, 48, 216, 261, 279, 421]. Слід зазначити, що в рекомендаціях Міжнародної діабетичної федерації (IDF) та Американської серцевої асоціації, розробленими спільно з Національним інститутом серця, легенів і крові (АНА/ NHLBI), існують відмінності щодо діагностичних параметрів обхвату талії. IDF при перегляді

критеріїв МС знизила вимоги ВООЗ щодо ІР та зробила акцент на вісцеральному (абдомінальному) ожирінні (у європеїдів ОТ ≥ 94 см у чоловіків та ≥ 80 см у жінок) як на обов'язковій характеристиці цього синдрому [356, 397]. Пізніше було показано, що відношення обхвату талії до зросту є кращим інструментом скринінгу, ніж ОТ [137].

Таблиця 1.1

**Виникнення та розвиток критеріїв діагностики метаболічного синдрому:
історичний аналіз (адаптовано за [216])**

Джерела	Критерії					Умови встановлення діагнозу
	Абдомінальне ожиріння	Гіперглікемія	Гіпертриацилгліцеролемія	Гіпо- α -ліпопротеїнемія	Артеріальна гіпертензія	
1	2	3	4	5	6	7
АНА/ NHLBI (2009)	Обхват талії (ОТ) >102 см (чоловіки), >88 см (жінки)	ЦД 2-го типу; \uparrow вміст глюкози натще	≥ 150 мг/дл (1.7 ммоль/л) або	<40 мг/дл (чоловіки), <50 мг/дл (жінки)	\uparrow АТ > 130 мм рт. ст. (систоличний) або >85 мм рт. ст. (діастолічний),	≥ 3 критеріїв
IDF (2005)	ОТ >94 см (чоловіки), >81 см (жінки) або ІМТ >30 кг/м ²	>110 мг/дл (6.11 ммоль/л); порушення толерантності до глюкози	використання препаратів для зниження цього показника	або медикamentозна терапія	або прийом антигіпертензивних препаратів	≥ 3 критеріїв, один з яких абдомінальне ожиріння

Продовження табл. 1.1

1	2	3	4	5	6	7
АТРІШ (2001)	ОТ >102 см (чоловіки), >88 см (жінки)	ЦД 2-го типу; ↑ вміст глюкози натще >110 мг/дл (6.11 ммоль/л); порушен- ня толе- рантності до глюкози	≥150 мг/дл (1.7 ммоль/л)	<40 мг/дл (чоло- віки), <50 мг/дл (жінки)	↑ АТ > 130 мм рт. ст. (систолич- ний) або >85 мм рт. ст. (діасто- лічний), або прийом антигіпер- тензивних препаратів	≥3 критерієв
EGIR (1999)	ОТ >94 см (чоловіки), >81 см (жінки)	↑ вміст глюкози натще; порушен- ня толеран- тності до глюкози		<39 мг/дл (чоло- віки та жінки)	↑ АТ > 140 мм рт. ст. (систо- лічний) або >90 мм рт. ст. (діасто- лічний), або прийом антигіпер- тензивних препаратів	≥3 критерієв, один з яких ІР

Закінчення табл. 1.1

1	2	3	4	5	6	7
ВООЗ (1998)	Співвідношення талії до стегон > 0.9 (чоловіки), > 0.85 (жінки) або ІМТ > 30 кг/м ²	ЦД 2-го типу; ↑ вміст глюкози натще; порушення толерантності до глюкози	≥150 мг/дл (1.7 ммоль/л)	<35 мг/дл (< 0.9 ммоль/л) у чоловіків або < 39 мг/дл (< 1.0 ммоль/л) у жінок	↑ АТ > 140 мм рт. ст. (систолический) або >90 мм рт. ст. (діастолічний), або прийом антигіпертензивних препаратів	≥3 критеріїв, один з яких ІР

Використання критеріїв IDF призводить до більшої поширеності МС порівняно з критеріями АТРІІІ, тоді як застосування критеріїв АТРІІІ для постановки діагнозу дозволяє ідентифікувати осіб з вищим серцево-судинним ризиком, ніж за рекомендаціями IDF [279].

Діагноз МС та розвиток його ускладнень можна виявити та контролювати за допомогою специфічних біомаркерів у сироватці крові, наприклад, показників ліпідного профілю (TAG, загальний холестерол, ліпопротеїни низької та високої щільності), концентрації глюкози натще та індексу НОМА-IR, вмісту протизапального адипонектину, С-реактивного білка та цитокінів (TNF- α , IL-1 β , IL-6 тощо) [270].

Подальший розвиток вчення про МС охоплює не лише взаємозв'язок між ОТ, метаболічним ризиком та серцево-судинними подіями, а й зосереджується на його етіології та патогенезі [43, 49, 48, 232, 249, 324, 534]. Досі триває дискусія щодо того, чи різні елементи МС самі по собі формують

окремі патології, чи підпадають під загальний, ширший патологічний процес. На розвиток МС впливають як генетичні та епігенетичні чинники [127, 165, 450, 355, 356, 416, 540], так і деякі характеристики способу життя та навколишнього середовища, такі як переїдання та недостатня фізична активність [261, 324]. У цьому контексті, споживання висококалорійної їжі вважається причинним фактором розвитку МС, оскільки вісцеральне ожиріння є ключовим тригером, що активує більшість механізмів його виникнення [211, 230, 322, 401, 466, 499]. Серед запропонованих механізмів ІР, хронічне низькоінтенсивне запалення та нейрогормональна активація, схоже, відіграють найважливішу роль у прогресуванні МС з подальшим розвитком ССЗ і ЦД 2-го типу [216] (рис. 1.1).

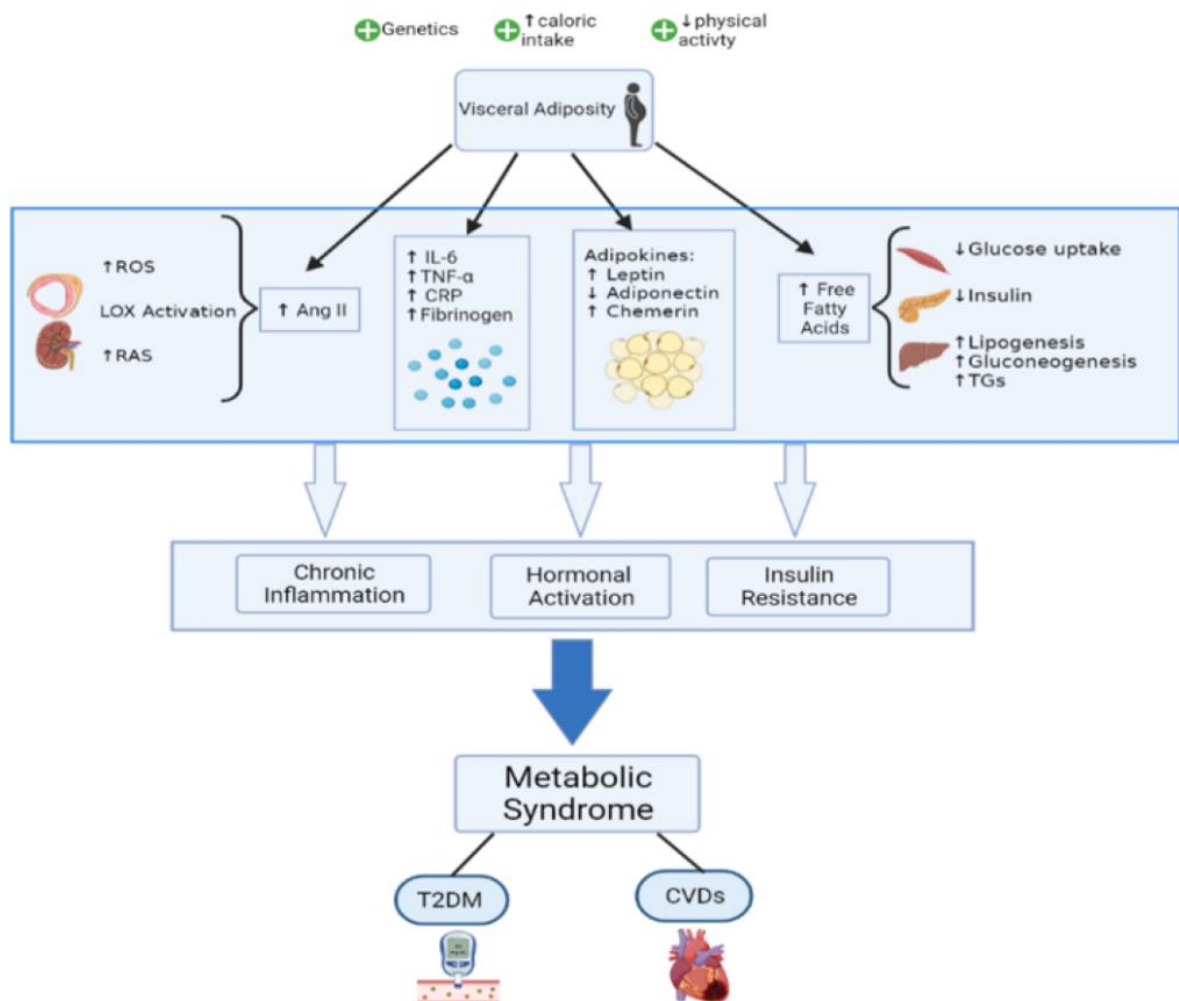


Рис. 1.1. Механізми прогресування метаболічного синдрому [216]

IP та супутня їй компенсаторна системна гіперінсулінемія вважаються ключовими компонентами МС [16, 49, 200, 279, 451]. На початку формування IP β -клітини підшлункової залози секретують більшу кількість INS, що є компенсаторним механізмом для підтримки еуглікемії. Зрештою відбувається декомпенсація. Враховуючи основні тканини, орієнтовані на INS, IP у скелетних м'язах призводить до зменшення синтезу глікогену та транспортування глюкози, тоді як IP у печінці супроводжується зниженням ефективності сигналізації INS. Проте остаточно наслідки IP залишаються нез'ясованими і дослідження в цій галузі тривають [356, 440].

Як відомо, головна фізіологічна функція INS зводиться до підтримки важливої гомеостатичної константи метаболізму людини – забезпечення нормального рівня глюкози в крові та адекватного її внутрішньоклітинного обміну як основного джерела енергії.

Для функціональної реалізації INS має зв'язатися зі своїми специфічними рецепторами на клітинній поверхні з наступною активацією через фосфорилування IRS-1 метаболічного та мітогенного сигнальних шляхів (рис. 1.2). Активується система вторинних месенджерів, які ініціюють каскад фосфорилування / дефосфорилування, що стимулює транспорт глюкози (через GLUT-4), фосфорилування глюкози (через гексокіназу II), глікогенсинтетазу (контролює синтез глікогену), фосфофруктокіназу та піруватдегідрогеназу (регулюють гліколіз та окиснення глюкози) [48].

У м'язах INS зв'язується зі своїм рецептором, що призводить до фосфорилування за тирозином IRS-1, який опосередковує вплив INS на обмін глюкози. У тканинах печінки ефекти INS опосередковуються IRS-2. IRS-1 активує PI-3-K, яка каталізує 3' фосфорилування PI, PI-4-фосфату та PI-4,5-дифосфату та посилює транспорт глюкози й активність глікогенсинтетази [162]. Інгібітори PI-3-K пригнічують транспорт глюкози, гексокіназу II та глікогенсинтетазу.

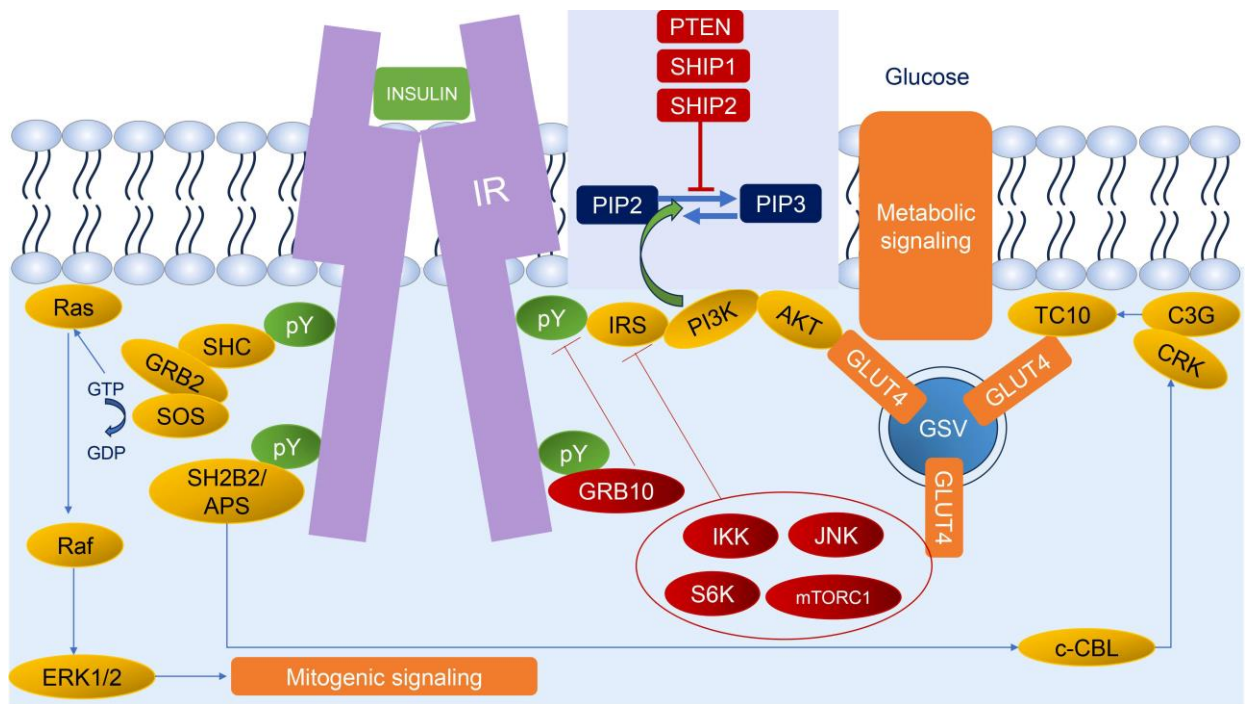


Рис. 1.2. Сигнальні шляхи інсуліну [316]. IRS-1 – субстрат інсулінового рецептора. Метаболічний шлях: PI3K – фосфатидилінозитол-3-кіназа; Akt – протеїнкіназа B; GLUT-4 – транспортер глюкози. Мітогенний шлях: Ras – GTP-зв’язувальний білок; Raf – серин / треонінова протеїнкіназа, що кодується генами c-raf; Erk (MAPK) – кіназа, що активується позаклітинним сигналом.

Так, інфузія ліпідів, що підвищує рівень ВЖК, викликає у пацієнтів з нормальною толерантністю до глюкози дозозалежне гальмування фосфорилування INS рецептора та IRS-1 за залишками тирозину, зниження активності PI-3-K [151]. Така дія ліпідів, на думку дослідників, може опосередковуватися низкою серинових протеїнкіназ, підвищеним рівнем ацил-CoAs або похідних ацил-CoA (через зниження активності Akt), деякими медіаторами запалення. Само собою накопичення ліпідів може бути наслідком збільшення надходження ВЖК у тканини, де споживання енергії перевищує місткість їхнього зберігання. Іншою гіпотезою є наявність мітохондріальної дисфункції, а саме дефекту в процесі окисного фосфорилування у мітохондріях [430, 440].

У скелетних м'язах ВЖК пригнічують INS-незалежне поглинання глюкози. В печінці вони сприяють підвищенню продукування глюкози, TAG та аро В-умісних TAG-збагачених VLDL. За даними дослідників, ВЖК головним чином походять від TAG жирової тканини, які вивільняються при дії cAMP під час ліполізу. У періоди голодування цей процес ініціюється катехоламінами. Постпрандіально він може гальмуватися INS через зниження аденілатциклазної активності. За умов IP швидкість ліполізу збільшується, внаслідок чого підвищується вироблення ВЖК. Це посилює негативний цикл пригнічення антиліполітичних властивостей INS, що призводить до подальшої активації ліполізу [188, 356].

Показано, що зниження рівня ВЖК у хворих на ЦД 2-го типу при призначенні гіполіпідемічного засобу аципімоксу призводило до зниження концентрації довголанцюгових ЖК, активованих CoA, що супроводжувалося посиленням захоплення глюкози м'язовою тканиною під дією INS [141].

Сигнальний шлях INS відіграє важливу роль в активації ендотеліальної ізоформи синтази монооксиду нітрогену, яка регулює продукування нітроген (II) оксиду (NO) [369]. Останній, як відомо, є потужним вазодилататором і антиатеросклеротичним чинником (у пікомолярних концентраціях) [272]. Тобто, порушення сигнального шляху INS може призводити не тільки до змін утилізації глюкози, а й викликати ендотеліальну дисфункцію, артеріальну гіпертензію та прискорювати атерогенез.

Показано, що за умов IP при утриманні щурів на висококалорійній дієті та тривалому введенні дексаметазону виявляється розвиток ендотеліальної дисфункції, що носить 2-фазний характер: спочатку відбувається вірогідне зростання рівня нітрат- і нітрит-іонів у крові, а згодом – вірогідне зниження вмісту стабільних активних метаболітів NO і збільшення вмісту ендотеліну-1 [17].

Ефекти INS як фактора росту опосередковуються через MAPK шлях. Після взаємодії між IRS-1 та SHC активується ERK, яка каталізує фосфорилування транскрипційних факторів, через що посилюється

проліферація та диференціювання клітин [480]. Блокада MAPK запобігає стимуляції мітогенних ефектів INS, але не впливає на його метаболічну активність [281]. Примітно, що IP при блокуванні PI-3-K шляху при неушкодженому MAPK каскаді сприяє реалізації прозапальних механізмів, пов'язаних з TFs AP-1 і NF-κB [182, 536]. Тож не дивно, що гіперінсулінемія активує велику кількість генів, продукти яких беруть участь у запаленні [182]. Розвиток оксидативного стресу за умов надмірної концентрації INS пов'язують також зі здатністю останнього активувати NADPH-залежні ETCs лейкоцитів, фібробластів і адипоцитів, що супроводжується виробленням ROS [16].

У печінці наслідком гіперінсулінемії є активація ліпогенезу, дисліпопротеїнемія, збільшення синтезу VLDL, підвищення чутливості рецепторів до LDL та активація колагеногенезу [44, 541]. Все це суттєво впливає на формування атерогенної дисліпідемії, підвищує ризик атерогенезу та сприяє розвитку неалкогольного стеатогепатиту [138, 286].

У літературі активно обговорюється питання про існування дефектів в рецепторі INS при ЦД 2-го типу. Показано зниження зв'язування INS з моноцитами і адипоцитами у хворих на ЦД 2-го типу. Проте у м'язовій тканині та печінці зв'язування INS з солубілізованими рецепторами є характерним як для опасистих пацієнтів з нормальною толерантністю до глюкози, так і для хворих на ЦД 2-го типу з низькою масою тіла [48]. У хворих на ЦД 2-го типу з нормальною та надмірною масою тирозинкіназна активність INS рецептора, стимульована цим гормоном, є зниженою. Коригування рівня глюкози натще та зниження маси тіла призводили до відновлення тирозинкіназної активності рецептора INS, що свідчить про надбану природу цього порушення [535].

За умов розвитку та прогресування ожиріння також різко знижується експресія гена рецептора INS, що призводить до зменшення щільності рецепторів на поверхні клітин і виникнення резистентності до INS, а одночасне підвищення рівня лептину може порушувати функціональний

зв'язок між гіпофізом і гонадами, що є патогенетичною основою формування та прогресування андрогенного дефіциту у чоловіків одночасно з прогресуванням ожиріння й ІР. Остання супроводжується гіперінсулінемією, яка в цьому випадку забезпечує підтримку ефективності вуглеводного обміну й адекватну мітогенну активність клітин. За цих умов, ІР викликає низку негативних системних реакцій, які порушують метаболізм і функції внутрішніх органів. Повідомляється про наявність спільних ланок розвитку ІР і неалкогольного стеатогепатиту [138, 286], хронічної хвороби нирок [463], хронічного пародонтиту [254], запально-дистрофічних захворювань слинних залоз [31].

Таким чином, молекулярні механізми виникнення ІР можна класифікувати за рівнем порушення передачі сигналу [196, 255, 356]:

- мутації та зниження тирозинкіназної активності INS рецептора;
- зниження активності IRS;
- зниження і порушення регуляції активності PI-3-K;
- порушення вбудовування транспортеру GLUT-4 у мембрану адипоцитів, кардіоміоцитів і клітин скелетних м'язів;
- мутації генів глікогенсинтетази, гормончутливої ліпази, β_3 -адрено-рецепторів, роз'єднувального протеїну, TNF- α та ін.

Генетичні дефекти, що призводять до синтезу неповноцінних INS рецепторів, є причинами таких спадкових захворювань, як синдром Рабсона-Менденхолла (Rabson-Mendenhall's syndrome), синдром Донохью (Donohue syndrome), ІР типу А, ліпоатрофічний діабет.

Модифікація та зниження тирозинкіназної активності INS рецептора під дією таких факторів, як РКС і TNF- α , вважається одним з найважливіших механізмів розвитку ІР [255]. Не менш поширеним шляхом формування цього стану є порушення активності PI-3-K при дисбалансі її субодиниць, що спостерігається при гіперкортицизмі, ожирінні та ЦД, а також вагітності (під дією плацентарного гормону росту), гіперсоматотропінемії, вживанні великої кількості жирної їжі [196, 255].

Дослідження жирової та м'язової тканин при ІР показали, що молекулярною основою цього процесу може бути первинний дефект транслокації GLUT-4 у плазматичну мембрану. При цьому відмічається накопичення транспортеру в щільних везикулах [255].

Результатом наведених молекулярних внутрішньоклітинних змін є зниження, або відсутність, ефектів INS як у INS-залежних тканинах (скелетних м'язах, жировій тканині, печінці), так і в цілому в організмі.

Порушення чутливості до INS жирової тканини проявляється зниженням антиліполітичної дії INS, що призводить до накопичення ВЖК і гліцеролу. Важливу роль у розвитку ІР відіграє продукування жировою тканиною прозапальних медіаторів. При ожирінні відбувається гіпертрофія адипоцитів, розвивається клітинна інфільтрація, фіброз, зміни мікроциркуляції, зсув у секреції адипокінів, підвищення в крові концентрації реактантів гострої фази (С-реактивного білка, фібриногену, церулоплазмину) та цитокінів (TNF- α , TNF- β , IL-6, IL-8). Окрім того жирова тканина продукує білки системи комплементу (C3, B і D), компоненти ренін-ангіотензинової системи (ангіотензиноген, ангіотензин II), інгібітор активатора плазміногену-1 тощо [169, 177, 273, 288].

Показано позитивні кореляції між рівнем останніх і маркерами ІР (індексом НОМА-ІР і гіперінсулінемією) [507]. У моделі мишей хронічна експозиція IL-6 призводила до розвитку ІР з гіперглікемією [145, 154].

Джерелом IL-6 є не тільки адипоцити, але і макрофаги, що інфільтрують жирову тканину. Прозапальний цитокін TNF- α , який утворюється головним чином моноцитами / макрофагами, гальмує експресію GLUT-4, внаслідок чого знижується утилізація глюкози. Повідомляється про прямий вплив TNF- α і IL-6 на рецептори INS і пригнічення фосфорилування їхніх тирозинових залишків, а також розвиток ІР при стимуляції цими цитокінами секреції кортизону та соматотропіну [508].

Ще однією ланкою в механізмі ІР може бути порушення секреції адипокінів: збільшення рівнів лептину, резистину, адипсину, білка,

стимулюючого ацетилювання, вісфатину та апеліну, а також зниження рівню адипонектину [235, 320]. Виявлено негативну кореляцію між рівнем адипонектину плазми та індексом маси тіла, окружністю талії, концентраціями глюкози та INS плазми натще, індексом HOMA-IR.

У формуванні IP також має значення гіперлептинемія. Існує думка, що лептин є сполучною ланкою між адипоцитами і клітинами підшлункової залози та стимулює секрецію INS при зниженні чутливості до нього [524]. У той же час є праці, що показують, що тривала гіперлептинемія пригнічує експресію мРНК INS, що в підсумку може служити пусковим механізмом при формуванні гіперглікемії і IP. Отримано позитивні кореляції рівня лептину з індексом HOMA-IR. Показано, що лептинорезистентність при MC призводить до патологічного підвищення апетиту та гіперфагії шляхом гальмування розпаду ендоканабіноїда анандаміду в гіпоталамусі [41].

Продемонстровано вплив резистину на розвиток IP у хворих на ЦД 2-го типу й ожиріння. Встановлено підвищення концентрації резистину у пацієнтів з ожирінням I ступеня порівняно з контролем, а у хворих на ожиріння II-III ступеня вміст резистину щодо контрольної групи зростав до статистично значимого [468].

Численні дослідники підтримують точку зору щодо наявності безпосереднього зв'язку між усіма компонентами MC [16, 43, 48, 78, 255]. Внаслідок цього для експериментального відтворення цієї патології можуть бути запропоновані різні методичні підходи, зокрема, надмірне вуглеводне та ліпідне навантаження («дієта західного типу») [40, 41, 81, 104, 395], моделювання LPS-індукованої СЗВ [82], введення з питною водою D-фруктози разом з ін'єкціями LPS [117, 119-121], збільшення концентрації в крові глюкокортикоїдів, дія стресорів різної природи [81], цілодобове освітлення тварин [14].

При цьому підтверджено роль статевих відмінностей у розвитку IP. Так, у хом'яків-самців розвиток IP пов'язаний, на думку дослідників, зі збільшенням продукування гуморальних факторів жирової тканини, а у самок –

зі зростанням секреції глюкокортикоїдів. Окрім того, у самок розвиток проатерогенних змін метаболізму за МС починається з прогресування ІР, яка запускає інші патогенетичні чинники [38, 41].

Дефект у сигнальному шляху INS здатний ініціювати цикли зворотного зв'язку, що багаторазово повторюються. Порушення утилізації глюкози викликає гіперглікемію, яка стимулює секрецію INS. Через дефектність шляху IRS-1 / PI-3-K надмірно стимулюється чутливий до INS MAPK шлях. Фосфорилування IRS-1 за залишками серину, що викликається різними метаболічними та запальними порушеннями [49, 233], ще більше порушує сигналізацію від INS через PI-3-K шлях. У хворих на ЦД 2-го типу та осіб з надмірною масою тіла тривала стимуляція MAPK каскаду викликає проліферацію гладеньких м'язів судин, збільшує продукування колагену, гіперпродукування факторів росту та прозапальних цитокінів, що сприяє атерогенезу та викликає СЗВ. Примітно, що більшість прозапальних цитокінів в свою чергу посилює експресію певних TFs (NF-κB, AP-1, STAT та ін.) і викликає подальшу активацію свого синтезу [47, 49, 167, 262]. NF-κB також призводить до фосфорилування IRS-1 за залишками серину, що пригнічує INS-сигнальну систему [233]. Показано, що у скелетних м'язах хворих на ЦД 2-го типу значно зменшується вміст інгібіторного білка IκB, що свідчить про активацію NF-κB [49].

TFs – це білки, що зв'язують послідовності ДНК, відіграють вирішальну роль не тільки в диференціації клітин, розвитку органів, імунній відповіді, циркадіанній регуляції, але й у підтримці метаболічного гомеостазу [527]. Більшість TFs зв'язує специфічні короткі послідовності на геномній ДНК, так звані «мотиви / цис-регуляторні елементи», які позитивно або негативно регулюють транскрипцію генів-мішеней [314, 482]. Регуляція генів за допомогою TFs може відрізнитися залежно від типу клітин і фізіологічних умов, таких як метаболічні сигнали. В органах, пов'язаних з метаболізмом, включаючи печінку, жирову тканину та скелетні м'язи, порушення регуляції мереж TFs погіршує здатність підтримувати

метаболический гомеостаз, индукуючи патологичні зміни в цих органах і в організмі в цілому.

TFs, як ключові регулятори експресії генів, здійснюють глибокий вплив на метаболічний гомеостаз, модулюючи експресію генів, що беруть участь у метаболізмі глюкози та ліпідів, адипогенезі та запаленні. Так, диференціювання адипоцитів є критично важливим процесом у розвитку та функціонуванні жирової тканини, порушення регуляції якого призводить до ожиріння та ІР, характерних ознак МС. TFs, такі як PPAR γ , C/EBPs (англ. CCAAT/enhancer binding proteins) і SREBPs (англ. Sterol regulatory element binding proteins), керують адаптивною генетичною програмою, що регулює диференціацію адипоцитів та метаболізм ліпідів [194, 195, 250, 295, 343, 470]. Порушення регуляції цих TFs призводить до дисфункції жирової тканини та сприяє патогенезу МС.

Такі TFs, як FoxO1 (англ. Class O of forkhead box transcription factor), NF- κ B і AP-1, опосередковують перехресні перешкоди між сигнальними шляхами INS та запальними реакціями, впливаючи таким чином на чутливість до INS і гомеостаз глюкози [431, 506]. Порушення регуляції цих TFs сприяє розвитку ІР та посилює метаболічні порушення, асоційовані з МС.

Порушення ліпідного обміну, що характеризується дисліпідемією та ектопічним відкладенням ліпідів, також пов'язані з активацією певних TFs, зокрема, SREBP-1c, LXR (англ. Liver X Receptor) і ChREBP (англ. Carbohydrate response element binding protein), регулюють експресію генів, що беруть участь у ліпогенезі, окисненні ЖК і гомеостазі холестеролу [206, 337]. Дисрегуляція TFs, пов'язаних з обміном ліпідів, призводить до розвитку дисліпідемії, печінкового стеатозу та атерогенних ліпідних профілів, тим самим підвищуючи серцево-судинний ризик у людей з МС [366, 527].

В останні роки показано, що розвиток хронічного низькоінтенсивного запалення за умов МС, ожиріння та ЦД 2-го типу індукується порушеннями метаболізму («метазапалення») [325, 329, 434, 491], коагуляційного гемостазу

(«тромбозапалення») [123, 157, 236] і розладами біологічного годинника [46, 544, 558]. Ці процеси формують низькоінтенсивний фенотип СЗВ, який сприяє тривалому запаленню без його повного розсмоктування, але з подальшим переходом у хронічну форму, і супроводжується довготривалими метаболічними порушеннями [50, 303]. Ключову роль у розвитку СЗВ відіграє транскрипційна активність генів [139, 358]. Координацію функцій у регуляції запальної відповіді забезпечують 4 класи TFs (наведено за [303]):

1) конститутивно експресовані TFs, такі як NF- κ B, STAT, інтерферон-регуляторні фактори (IRFs), що активуються шляхом сигнал-залежних посттрансляційних модифікацій, які впливають на їх активаційні властивості та ядерну локалізацію. Наприклад, цитоплазматичний NF- κ B швидко транслокується в ядро після стимуляції LPS і бере участь в індукції підконтрольних генів. До інших TFs цього класу належить латентний ядерний компонент AP-1, наприклад, c-Jun, який швидко фосфорилується після стимуляції LPS. Nrf2 виявляє потужний протизапальний ефект;

2) індуквані стимул-залежним чином TFs, наприклад, AP-1, C/EBP, ATF3 (англ. Activating transcription factor 3), які потребують синтезу білка *de novo* для LPS-залежної стимуляції. Поряд з індукцією вторинної пізньої експресії генів, ці TFs відіграють роль у визначенні залежних від часу рівнів експресії генів;

3) тканинно-обмежені та лінійно-специфічні TFs, такі як TF макрофагальної диференціації PU.1 та C/EBP β , які опосередковують індуквані клітинно-специфічні відповіді на стрес та запалення, генеруючи макрофагально-специфічні модифікації хроматинових доменів;

4) метаболічні сенсори сімейства ядерних рецепторів, наприклад, PPAR і LXR. Вони активуються ЖК та метаболітами холестеролу. Ці ліганд-залежні TFs проявляють протизапальну активність і забезпечують зв'язок між метаболізмом і запаленням у тканинах.

Зараз молекулярні механізми транскрипційного контролю СЗВ вже добре описані в літературі [139, 457]. Провідними кандидатами на роль

прозапальних TFs є члени родин NF-κB і AP-1. Сигнальні каскади, пов'язані з цими TFs, активуються низкою позаклітинних лігандів і мембранозв'язаних рецепторів, найчастіше представлених членами суперродин Toll-подібних рецепторів (TLRs), TNFR, IL-1R і антигенних рецепторів. Останнім часом відкрито нові сигнальні шляхи, які регулюють активність NF-κB і AP-1 у відповідь на зміни окисно-відновного потенціалу клітин та внутрішньоклітинні стреси, що супроводжуються пошкодженням ДНК, генерацією ROS / RNS, стресом ендоплазматичного ретикулума, дією внутрішньоклітинних патогенних факторів і опосередковуються білковими родинками RIG-I-подібних рецепторів (RLRs) і NOD-подібних рецепторів (NLRs) [241, 456]. Показано, що активація NF-κB цитокінами TNF та IL-1β вимагає NADPH-залежного утворення ROS [398, 435] та зниження рівня відновленого глутатіону [420].

Патерн-розпізнавальні рецептори (PRRs), такі як TLRs, NLRs і RLRs, активуються через адаптерні молекули кіназ – ІκB-кіназний комплекс (IKK), мітоген-активовані протеїнкінази (MAPK), TANK-зв'язувальну кіназу 1 (TBK1), рецептор-взаємодіючу протеїнкіназу 1 (RIP-1) [277]. Це призводить до активації прозапальних TFs (NF-κB, AP-1, IRF3), які продукують ефекторні прозапальні цитокіни, хемокіни та прооксидантні білки, такі як Cyp7b, Cyp2C11, Cyp2E1 та gp91 phox тощо [338, 485].

Таким чином, PRRs-опосередкована активація вищезазначених TFs супроводжується розвитком оксидативно-нітрозативного стресу, який змінює редокс-стан клітин і, крім того, активує редокс-чутливі TFs. Порочне коло, яке виникає при цьому, сприяє ще більшому утворенню прооксидантних білків і продукції ROS/RNS, що таким чином сприяє хронізації та / або агресивному характеру запалення [303, 530].

На рис. 1.3 показано взаємозв'язок між редокс-чутливими TFs (NF-κB, STAT3 і Nrf2) і ROS / RNS у залежній від дії TFs активації прозапальних, прооксидантних, АО та цитопротекторних генів [303].

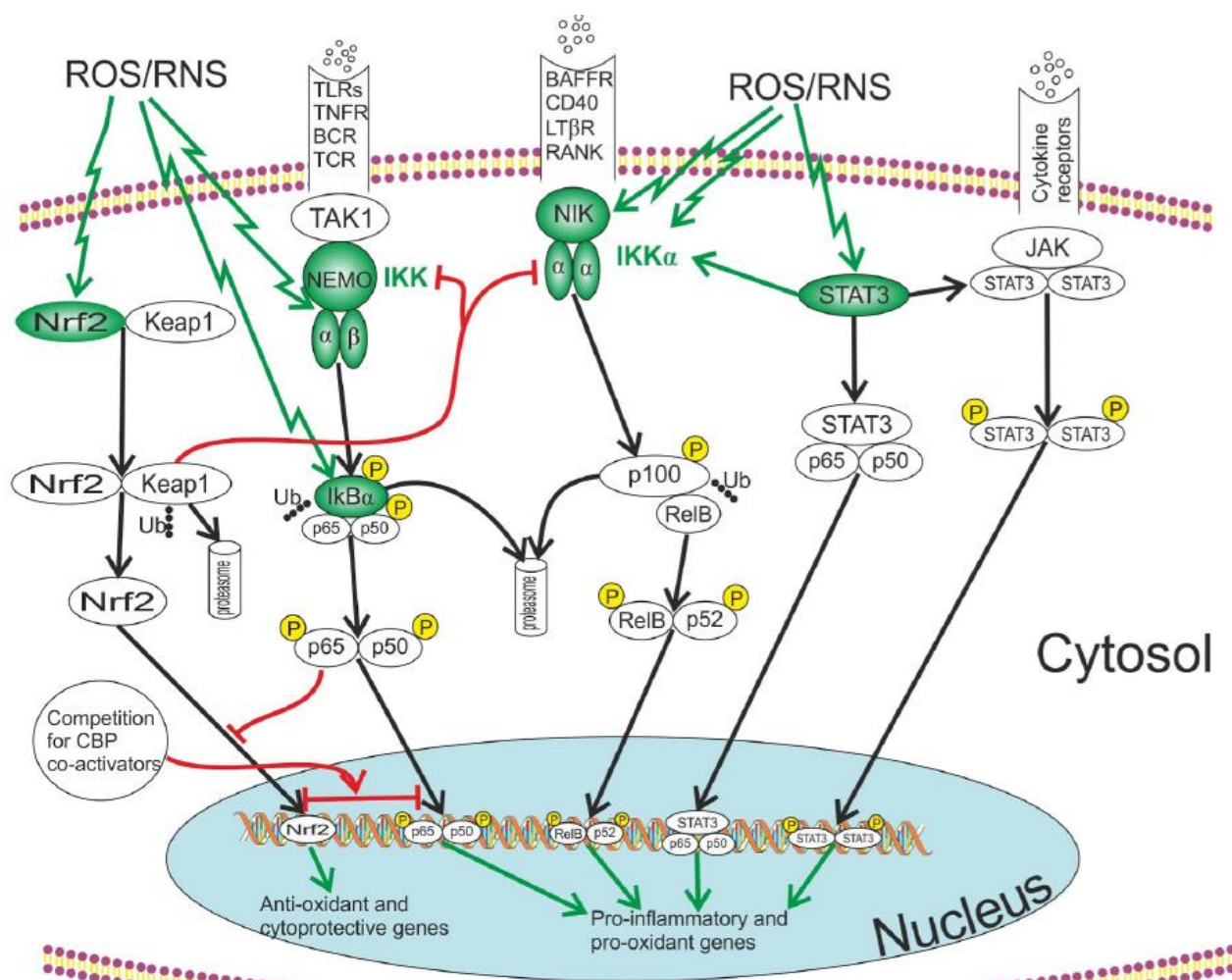


Рис. 1.3. Взаємозв'язок між редокс-чутливими TFs (NF-κB, STAT3 і Nrf2) (наведено за [303], пояснення у тексті).

ROS / RNS – це сполуки, які здатні тривалий час підтримувати активність редокс-чутливих TFs навіть за відсутності дії інших індукторів TFs (рецепторних стимулів). Показано, що ROS / RNS активують канонічні та неканонічні сигнальні шляхи NF-κB через фосфорилування IκBα та через активацію критичних редокс-чутливих кіназ (IKK, NIK). Nrf2 і STAT3 також активуються під впливом окисно-нітрозативного стресу та інших стимулів. Репресор Nrf2 – білок Keap1 – може запобігати активації NF-κB шляхом інгібування IKK. Окрім того, одночасна активація Nrf2 і NF-κB призводить до конкуренції за коактиватори білка CBP (англ. CREB Binding Protein) в

ядрі, внаслідок чого ці TFs пригнічують один одного. В свою чергу, STAT3 здатний активувати NF-κB через стабілізацію IKKα. Нефосфорильований STAT3 (після активації гена STAT3 у відповідь на дію лігандів, таких як IL-6) може утворювати комплекс STAT3 з нефосфорильованим гетеродимером p65 / p50, який активує промотори, що містять κB елементи. Наслідками окисно-нітрозативного стресу може бути експресія NF-κB і STAT3-залежних прозапальних і прооксидантних генів, а також експресія Nrf2-залежних АО і цитопротекторних генів. Автори припускають, що кожен патерн запальної відповіді (гостре запалення, низько- та високоінтенсивні фенотипи СЗВ) може характеризуватися різною виразністю ефектів, які залежать від активності редокс-чутливих TFs [303].

ROS також здатні активувати сигнальний шлях JAK2 / STAT3 через інгібування тирозинфосфатази [318, 461]. Цей процес індукується прозапальними цитокінами, зокрема IL-6 [537]. Водночас доведено, що STAT3, особливо білок «неканонічної» (мітохондріальної) локалізації, збільшує продукцію ROS [307].

Примітно, що STAT3 і NF-κB синергічно регулюють гени, що кодують цитокіни та хемокіни [125]. Члени родини NF-κB можуть взаємодіяти зі STAT3, що призводить до транскрипційної синергії або репресії генів, контрольованих NF-κB / STAT3 [245]. STAT3 є фактором позитивної регуляції NF-κB [176].

У численних повідомленнях підкреслюється важлива роль NF-κB у патогенезі різних захворювань, які, з одного боку, супроводжуються розвитком СЗВ, наприклад, МС [142], атеросклероз [159], ЦД 2-го типу [400, 310], остеопороз [107], остеоартрит [243, 310], ревматоїдний артрит [379], запальні захворювання кишечника [542], розсіяний склероз і автоімунний енцефаломієліт [539], бронхіальна астма та хронічні обструктивні захворювання легень [212], пародонтит [125], посттравматичний стресовий розлад [251] тощо. З іншого боку, дослідники вказують на роль активації NF-κB у механізмах хвороб, що пов'язані з формуванням високоінтенсивного

фенотипу СЗВ, зокрема, септичного шоку [342], синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [274], черепно-мозкової травми [283], опіків [238], цитокінового шторму при COVID-19 [248].

NF-κB-залежне формування низькоінтенсивного фенотипу СЗВ спостерігається при порушенні циклу «світло-темрява» [446, 464], висококалорійному харчуванні [184, 418], впливі іонізуючого випромінювання [454] та токсичних чинників [115]. Ідентифіковано низку генетичних порушень системи ІКК-ІКВ-NF-κB, які можуть спричиняти автоімунні та запальні захворювання, злоякісні пухлини, критичні зміни в морфогенезі та регенерації [474].

Нині тривала активація NF-κB розглядається як провідний біохімічний та молекулярно-біологічний механізм, відповідальний за розвиток усіх головних компонентів МС – IP, вісцерального ожиріння, дисліпопротеїнемії, системної запальної відповіді, артеріальної гіпертензії, ендотеліальної дисфункції, оксидативно-нітрозативного стресу та порушення коагуляційного гемостазу [43, 48, 197, 240],

Нещодавно показано, що введення щурам, що знаходилися на ВКВЛД, інгібіторів активації NF-κB, дія яких реалізується за участю різних механізмів (метформіну гідрохлорид пригнічує фосфорилування ІКК та деградацію ІκBα; 4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензол-1,2-діамін, або JSH-23, порушує процес ядерної транслокації димерів NF-κB без втручання у процес деградації ІκB) істотно впливає на показники метаболізму, окисно-нітрозативного стресу та згортання крові [80]. За цих умов обмежується гіперглікемія, підвищується чутливість тканин до INS, знижуються прояви дисліпопротеїнемії (зменшується вміст LDL і VLDL холестеролу в сироватці крові) та гіпертриацилгліцеролемії. Водночас знижується концентрація вторинних продуктів ПОЛ у крові, підвищується АО потенціал [80]. У клітинах аорти, слинних залоз і пародонта щурів зменшується нестимульоване продукування $\bullet\text{OO}^-$ та його генерування NADPH і NADH-

залежними ETCs, утворення RNS, деполімеризація білків сполучної тканини [31, 66, 68, 80].

Інгібітор активації NF-κB JSH-23 за умов експериментального МС також виявив здатність обмежувати процес гіперкоагуляції, коригувати час утворення фібрину та збільшувати фібринолітичну активність плазми [80]. Одержані авторкою результати обґрунтовують доцільність клінічного дослідження ефективності застосування інгібіторів активації NF-κB як коректорів метаболізму та ангіопротекторів, здатних попереджувати вільнорадикальні ушкодження артерій за умов МС [80].

О.А. Шликова та співавт. [104] у експерименті на мишах, що знаходились на дієті з високим вмістом фруктози (60 г фруктози/100 г корму), показали, що введення метформіну знижує у сироватці крові концентрацію TAG, нормалізує глюконеогенез у печінці тварин. Введення цього препарату знижує вміст церулоплазміну у сироватці крові та експресію мРНК TNF-α у тканинах печінки. Отримані результати, на думку авторів, свідчать про протективний ефект метформіну на ліпідний обмін, його здатність обмежувати експресію прозапальних чинників, залежних від NF-κB-сигналізації.

А.М. Єлінська та співавт. [35] дослідили вплив іншого інгібітора ядерної транслокації NF-κB – піролідиндитіокарбамату амонію (PDTC) – на джерела продукування ROS / RNS у тканинах пародонта та слинних залоз щурів за умов відтворення LPS-індукованого хронічного запалення низької інтенсивності, що використовується як модель IP [82]. За даними дослідників, застосування PDTC у дозі 76 мг/кг 3 рази на тиждень, починаючи з 30-ї доби експерименту з застосуванням LPS, обмежує прояви оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах пародонта: знижує генерування $\bullet\text{OO}^-$ мікросомами, мітохондріями та NADPH-оксидазою лейкоцитів, зменшує активність NOS та вміст пероксинітрит-іонів [35].

Таким чином, МС є складним багатофакторним розладом, на який впливають генетичні, екологічні фактори та спосіб життя. Центральне

ожиріння, ІР, дисліпідемія та артеріальна гіпертензія є взаємопов'язаними ознаками МС, зумовленими дисфункцією жирової тканини, порушенням ліпідного обміну, дисфункцією ендотелію та СЗВ. Сучасні літературні джерела вказують, що ключову роль у патогенезі МС відіграють TFs, що модулюють метаболічні шляхи, що беруть участь в адипогенезі, сигналізації INS та ліпідному обміні. Розуміння складної взаємодії TFs та їх наступних мішеней має вирішальне значення для розкриття патогенезу МС та розробки цілеспрямованих терапевтичних втручань. Вплив на транскрипційні регулятори, що беруть участь у ліпідному та вуглеводному обміні, розвитку оксидативно-нітрозативного стресу та СЗВ, є перспективним для обмеження метаболічних порушень, пов'язаних з МС. Подальші дослідження, спрямовані на з'ясування механізмів, за допомогою яких TFs сприяють патогенезу МС, необхідні для визначення нових терапевтичних мішеней та покращення результатів профілактики та терапії МС.

1.2. Порушення циркадіанного годинника: ключ до розуміння патогенезу метаболічного синдрому

Етіологія та патогенез МС поєднує дію генетичних, екологічних чинників та способу життя, серед яких розлади біологічних ритмів вважаються важливою детермінантою. Порушення циркадіанних ритмів, спричинені позмінною працею, змінами часових поясів та нерегулярним режимом сну, порушують залежну від часу організацію обміну речовин, що сприяє метаболічній дисрегуляції та розвитку МС [323, 544, 558].

Циркадіанна система складається з автономного 24-годинного генератора ритму, або осцилятора; таймерів (англ. *zeitgebers*), що зв'язують осцилятор із зовнішніми стимулами (наприклад, світлом) і слугують засобом уведення даних для осцилятора; вихідного механізму (гуморальна та нервова регуляція), що є механізмом виведення даних циркадіанного годинника, забезпечуючи реалізацію фізіологічних процесів у визначений час [27, 136, 160, 190, 191, 412]. Ця система у ссавців організована ієрархічно та складається з центрального та периферичних осциляторів, що координують часову експресію генів годинника і генів, що контролюються годинником (англ. *Clock-Controlled Genes, CCGs*), які беруть участь у регуляції метаболізму [191, 301]. На вершині циркадіанної часової системи ссавців розташовані супрахізматичні ядра (СХЯ), що складаються з щільно упакованих нейронів, які відрізняються самопідтримуваною ритмічною активністю. Примітно, що більшість тканин та периферичних органів експресують власні гени годинника. При цьому, ритмічність зберігається навіть на рівні однієї клітини, яка культивується *in vitro* [191].

Головні гени циркадіанного осцилятора формують транскрипційно-трансляційні петлі зворотного зв'язку, які регулюють ритмічну експресію генів, задіяних у метаболізмі (рис. 1.4) [191].

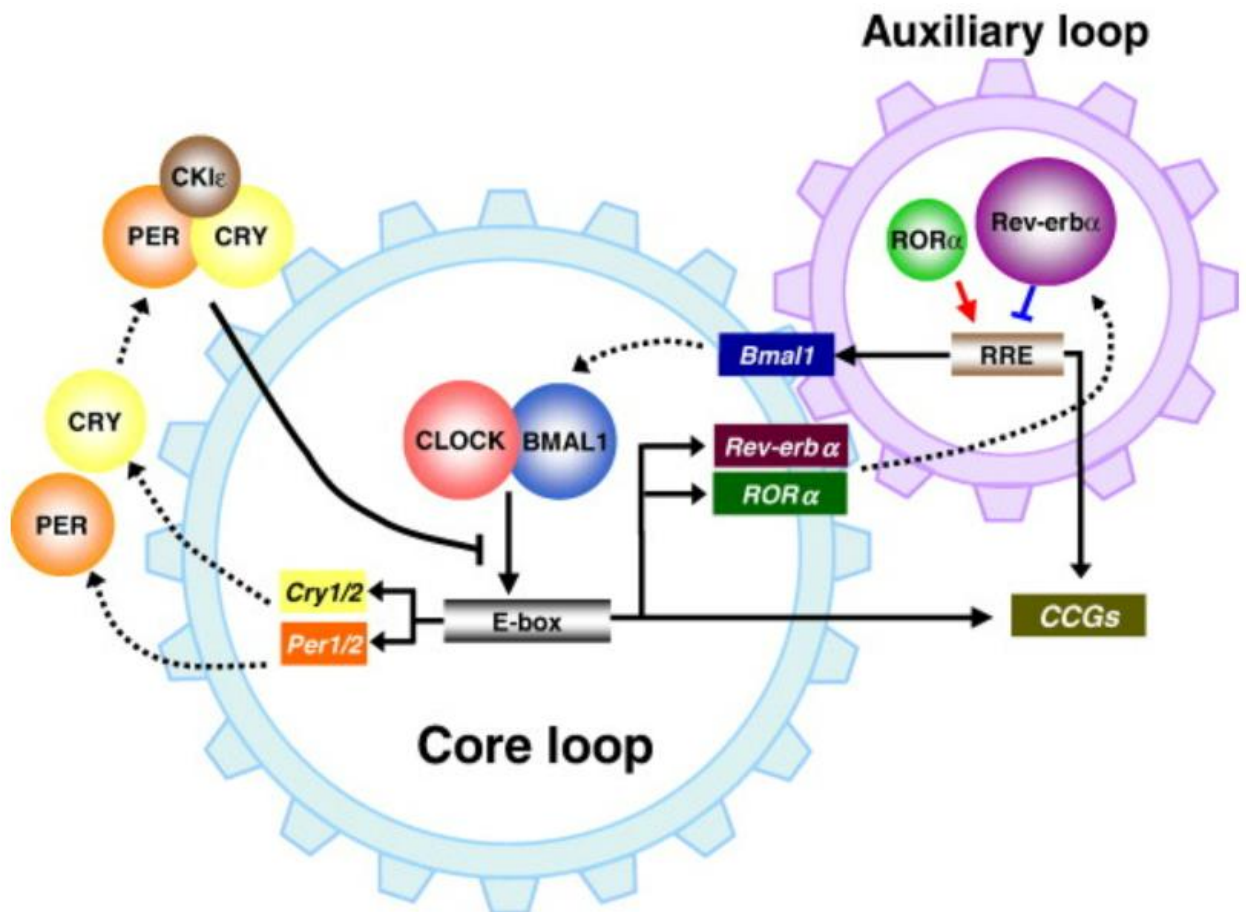


Рис. 1.4. Молекулярний циркадіанний годинниковий механізм [191].

Циркадіанний ритм використовує позитивні та негативні молекулярні петлі зворотного зв'язку як механізм регулювання їхньої експресії. Існує кілька ідентифікованих генів годинника: *Bmal1/Bmal2*, *Clock*, *Cry1 / Cry2* та *Per1 / Per2 / Per3*, які регулюють і контролюють транскрипцію та трансляцію.

Гетеродимер *Clock/Bmal1*, який є невід'ємною частиною основної петлі (англ. Core loop), викликає транскрипцію негативних регуляторів, *Per* і *Cry*, за допомогою E-box. Накопичені білки *Per* та *Cry* інтенсивно пригнічують транскрипцію за участю E-box, поки не відбудеться достатнє зниження їх рівнів. Окрім того, *Clock* та *Bmal1* також контролюють транскрипцію ядерних рецепторів ROR α та Rev-erb α додаткової петлі (англ. Auxiliary loop), які модулюють рівні *Bmal1* mRNA конкурентним впливом на RRE елемент, який знаходиться в промоторі *Bmal1*.

У цілому, циклічність компонентів годинника також визначає експресію CCGs, транскрибуючи їх через E-box та / або RRE для досягнення їх коливальної активності та генерації ритмічного фізіологічного виходу [191].

Центральний годинник регулює циркадіанні ритми за допомогою гуморальних чинників і вегетативної нервової системи. Первинним таймером, що адаптує СХЯ до 24-годинного циклу, є денне світло, яке діє опосередковано через фоторецептори сітківки та ретиногіпоталамічний тракт [136, 160]. У відповідь на фотоподразники відбувається вивільнення норадреналіну з синапсів нервових волокон, що йдуть від СХЯ до епіфіза, й, як наслідок, активується синтез МТ. Окрім світла, як первинний таймер, можуть діяти інші чинники, зокрема, їжа, соціальні сигнали та рухова активність [150, 242].

Циркадіанна регуляція впливає на різні метаболічні шляхи, включаючи метаболізм глюкози та ліпідів, витрати енергії та регуляцію апетиту, тим самим впливаючи на загальне метаболічне здоров'я. Нещодавно було визнано, що між молекулярним циркадіанним годинником і біохімічними шляхами, які лежать в основі біоенергетики клітини, існує тісний взаємозв'язок [164, 244, 300]. Основним регулятором метаболічних мереж є потік електронів між його донорами та акцепторами. Супутні реакції відновлення й окиснення (редокс) безпосередньо впливають на баланс між анаболічними та катаболічними процесами. У визначенні часової здатності молекулярного циркадіанного годинника регуляторну роль відіграють окисно-відновні коферменти ($\text{NAD(P)}^+ / \text{NAD(P)H}$, GSH / GSSG), ROS, АО сполуки (наприклад, МТ), а також фізіологічні події, які здатні модулювати редокс стан клітин (наприклад, харчові чинники) [359].

Гуморальні біорегулятори, секреція яких опосередкована периферичними осциляторами (INS, глюкагон, кортизол, МТ екстра-пінеального походження, соматотропін, пролактин, глюкагоноподібний

пептид-1, адипонектин та ін.), зрештою впливають на СХЯ, замикаючи ланцюг зворотного зв'язку [128, 315, 396, 439].

Тобто, циркадіанна система організму являє собою мережу взаємопов'язаних осциляторів і контурів зворотного зв'язку, які переносять частину вихідного сигналу біологічних годинників у вигляді нового сигналу на вхід у систему.

Останнім часом все більшу увагу дослідників привертає важлива регуляторна роль епіфіза (шишкоподібної, або пінеальної, залози) та його гормону МТ, що синхронізує діяльність центрального і периферичних осциляторів, у різних патохімічних і патофізіологічних процесах в організмі ссавців.

Взагалі епіфіз секретує 3 групи сполук:

- 1) ті, що синтезуються екстрапінеально та імпортуються цією залозою;
- 2) ті, що синтезуються екстрапінеально, але захоплюються пінеалο-цитами з кров'яного русла;
- 3) ті, що синтезуються *in situ*.

Загальний перелік речовин, які секретуються епіфізом є досить численним і містить пептидні гормони (енкефаліни, вазоактивний інтестинальний поліпептид, соматостатин, окситоцин, гіпоталамічні рилізінг-фактори, аргінін-вазопресин, нейрофізін та ін.) і біогенні аміни (серотонін, норадреналін, гістамін, γ -аміномасляна кислота, таурин, глутамат). У мембранах пінеалοцитів виявлено α і β -адренорецептори, рецептори дофаміну, простагландинів, глутамату, гліцину, статевих гормонів, у т.ч. естрогенів, які підвищують синтез МТ.

Примітно, що МТ буває не тільки епіфізарного походження, але й екстрапінеальний. Останній продукується практично в усіх ділянках шлунково-кишкового тракту ссавців. У ентерохромафінних клітинах тонкої кишки виробляється МТ у 400-500 разів більше, ніж у шишкоподібній залозі [108]. Примітно, що у щурів-самців після пінеалектомії виявляється

компенсаторне підвищення кількості МТ-продукуючих клітин у фундальному та пілоричному відділах [263].

Разом з тим, клітини, що синтезують МТ, виявлено в дихальних шляхах, підшлунковій залозі, надниркових залозах, щитоподібній залозі, тимусі, нейронах сітківки та мозочка, парагангліях, сечостатевої системі, плаценті, печінці, жовчному міхурі, нирках та внутрішньому вусі [108]. Нині ідентифіковано синтез МТ у мастоцитах, еозинофілах, лімфоцитах, тромбоцитах, тимоцитах, ендотеліоцитах, нейронах мозочка та сітківки ока [108]. Таке широке поширення відображає його роль як важливого учасника системи міжклітинної сигналізації.

Нині процес біосинтезу МТ є достатньо з'ясованим (рис. 1.5). За хімічною структурою МТ є біогенним аміном, що належать до класу індолів – N-[8-(4-метокси-7βН-індол-4-іл)етил]ацетиламід. Початковою ланкою в ланцюзі синтезу МТ є незамінна амінокислота триптофан. Потім відбуваються такі перетворення: триптофан → 5-гідрокситриптофан → 5-гідрокситриптамін (серотонін) → N-ацетилсеротонін → МТ [465].

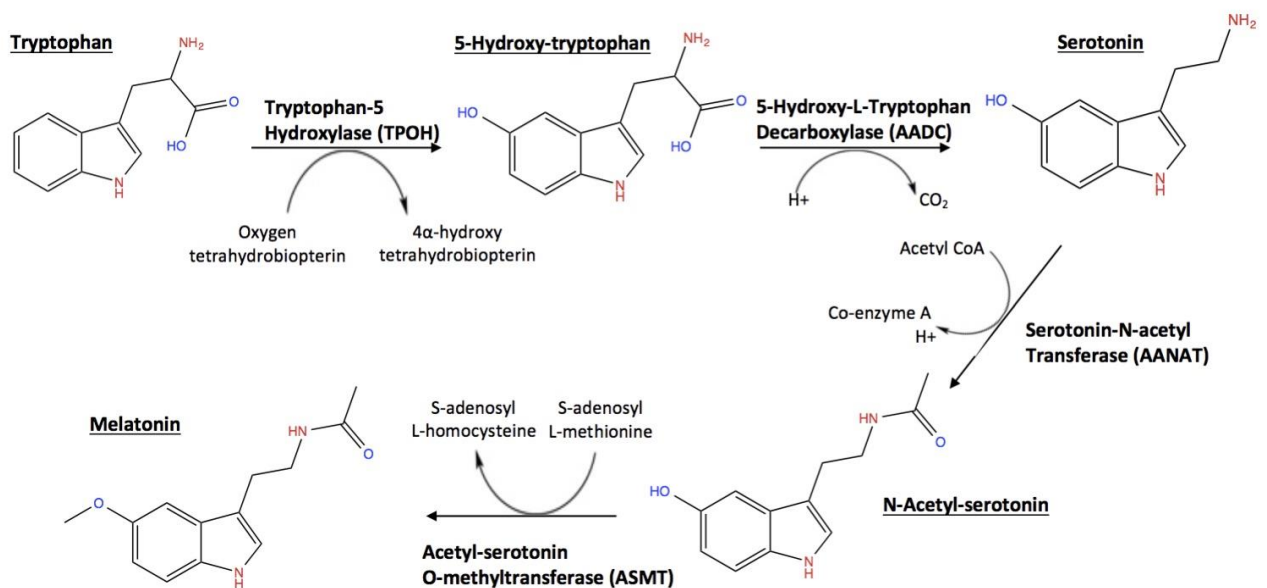


Рис. 1.5. Схема біосинтезу МТ [465].

До недавнього часу вважалося, що ключовим ферментом синтезу МТ у епіфізі є фермент арилалкіламін N-ацетилтрансфераза (AANAT, серотонін N-ацетилтрансфераза). Це дуже лабільний ензим, час напіввиведення якого становить близько 3 хв. Активність AANAT у гіпофізі стимулюється в нічний час β - і α -адренорецепторами. Збільшення концентрації внутрішньо клітинного Ca^{2+} активує фосфокіназу С, яка стабілізує AANAT шляхом її фосфорилування.

Було показано, що активація AANAT призводить до збільшення, г.ч., тривалості вироблення МТ. Ключову роль в амплітуді рівня синтезу МТ відіграє ацетилсеротонін-О-метилтрансфераза (ASMT, гідроксиіндол-О-метилтрансфераза), активність якого залежить від довготривалої (сезонної) стимуляції β -адренорецепторів [429].

Активність ASMT у осінній період збільшується приблизно на 80 % порівняно з весною. Тобто, AANAT бере участь у забезпеченні короткочасних (циркадіанних) змін, тоді як активність ASMT впливає на сезонні коливання синтезу МТ. Фізіологічно це може бути виправдано тим, що AANAT, як і всі метилтрансферази, більшою мірою залежить від харчових чинників, температурна ж регуляція пов'язана з експресією ASMT. Експресія гена ASMT в епіфізі відбувається в денний час, але вночі вона значно зростає. В експерименті на культурі пінеалоцитів щурів показано, що позитивна регуляція гена ASMT здійснюється за участю нейропептиду Y (NPY). У цьому процесі беруть участь також іони Ca^{2+} та фосфокіназа С. Примітно, що спалах світла у темряві швидко (впродовж 20 хв) знижує рівень мРНК ASMT. Кілька діб утримання тварин при безперервному освітленні призводить до суттєвого пригнічення активності ферменту [538].

Приблизно 90% МТ метаболізується печінкою завдяки мікросомальним цитохромам P_{450} через гідроксилювання та деметилювання. Далі N-ацетилсеротонін і 6-гідроксимелатонін, що утворюються, виводяться з сечею у вигляді відповідних сульфатів і глюкуронідів. Лише незначна частина МТ

(до 10 %) екскретується з організму в незміненому вигляді. Час напівелімінації МТ становить приблизно 45 хв [538].

МТ пінеального походження бере участь у регуляції сну, діяльності ендокринної системи, системи кровообігу й імунітету. Він вважається однією з найдавніших плеiotропних сигнальних молекул. Саме через продукування МТ відбувається синхронізація ендогенних і екологічних ритмів, особливо у циклі «світло-темрява». Вироблення МТ має добовий ритм з більш високими концентраціями в плазмі в темний час доби і більш низькими – протягом світлового періоду [23].

У цілому, секреція МТ знаходиться під подвійним контролем – з боку центрального біологічного годинника (при постійному неінтенсивному освітленні добовий ритм вироблення МТ зберігається), і з боку освітленості (негайне зменшення секреції світлом), і значно меншою мірою залежить від інших, несвітлових чинників [133, 408]. Так, денна концентрація МТ становить у людини 1-3 пг/мл. Максимальна секреція цього гормону в темний час доби припадає на 2-гу годину ночі та варіює у межах 42 – 75 пг/мл. У сироватці крові людини концентрація МТ у цей час зростає приблизно у 30 разів. Збільшення рівня МТ уночі виявляється також у інших біологічних рідинах (цереброспинальній, оваріальній, фолікулярній, сім'яній та амніотичній, слині, грудному молоці, а також у рідині передньої камери ока). Навіть короткочасне освітлення (інтенсивністю 0.1 – 1.0 лк) пригнічує синтез МТ, що пов'язується з добовими коливаннями активності ферментів, що беруть участь у його синтезі [538].

У ссавців світло сприймається субтипамі М1–М5 фоторецепторних клітин ipRGC (англ. *intrinsically photosensitive Retinal Ganglion Cells*), які містять фотопігмент меланопсин [187, 493]. Вони безпосередньо не забезпечують зорове відображення об'єктів, але підтримують циркадіанні ритми та зіничний рефлекс. Показано, що у повністю сліпих людей завдяки інтактній меланопсиновій фоторецепції збережені фізіологічні реакції на світло [543].

Головною проєкцією ретиногіпоталамічного тракту є парні СХЯ гіпоталамуса, що містять центральний осцилятор – групу нейронів, рівень спайкової активності яких *in vivo* та *in vitro* ритмічно коливається з періодом близько 24-х годин, підвищуючись у денний час і знижуючись уночі [153]. Ці ядра пов'язані полісинаптичним шляхом з епіфізом, який секретує МТ у темний час доби – і у денних, і у нічних тварин.

Фотоперіодичний контроль циркадіанних і сезонних змін фізіологічних функцій організму забезпечується взаємодією МТ з генами центрального осцилятора (*Per*, *Clock*, *Bmal*, *Cry* та ін.) [76]. Різке зниження вмісту МТ в епіфізі, викликане спалахом світла у темряві, усувається за умов подвійної делеції генів білків сімейства цитохромів *Cry* 1-/- і *Cry* 2-/-, що належать до центрального циркадіанного осцилятора [521]. Крім того, в пінеалоцитах МТ збільшує синтез *Cry1*, тоді як синтез інших білків цієї системи пригнічує [161]. Слід зазначити, що саме *Cry1* має сильний репресорний вплив на інші компоненти циркадіанного годинника – білки *Clock* (*Circadian locomotor output cycles kaput*) та *Bmal1* (*Brain and muscle Arnt-like protein-1*) та, взаємодіючи з різними елементами геному, визначає відповідно до комплексів процесів, що запускаються, суб'єктивний ранковий, денний або вечірній час [489], тобто ультрадіанні ритми.

У гіпоталамо-гіпофізарній системі МТ діє через рецептори MT_1 і MT_2 (наявні у ядрах медіобазального гіпоталамуса й області *pars tuberalis* гіпофіза), таким чином регулюючи сезонні зміни репродуктивних функцій, харчової поведінки та параметрів активності *master-clock* [452].

Вплив світлового потоку на синтез МТ залежить від низки фізичних параметрів – довжини хвилі, потужності та навіть спектра. Так, світлові імпульси тривалістю 1 мс вже здатні пригнічувати синтез МТ. Показано, що для щурів досить 0.0005 мВ/см^2 потужності світлового потоку, щоб знизити продукування гормону. Найбільш ефективним у цьому плані для цих тварин є білий світ у поєднанні з зеленим, блакитним і червоним [538].

Виявлено пригнічуючий вплив на синтез МТ електромагнітних полів, нікотину, алкоголю, кави та інших стимуляторів центральної нервової системи, багатьох лікарських засобів, наприклад, бензодіазепінів, β -адреноблокаторів, антагоністів кальцію.

Деякі автори повідомляють, що функції циркадіанного осцилятора не є характерними для МТ екстрапінеального походження [538]. Водночас показано, що нічний пік МТ матері формує в корковому шарі надниркових залоз у щурят «дорослий» циркадіанний ритм білків *Per2* і *Bmal1* вже на стадії E11. У цей період пренатального онтогенезу ще відсутня секреція МТ в епіфізі ембріона і синтез його рецепторів у гіпофізі [443], а запуск формування циркадіанного осцилятора в СХЯ починається лише з E20, перед народженням [469]. З цього приводу висувають припущення, що широка топографія синтезу МТ може бути пов'язана не тільки з його відомими протекторними, імуноактивуючими, АО та онкостатичними функціями, але також з участю гормону в регуляції та адаптації численних циркадіанних осциляторів різних рівнів, тобто в узгодженні циркадіанних і циркануальних біологічних ритмів [538].

Завдяки амфифільним властивостям МТ легко долає тканинні бар'єри, проходить через клітинну мембрану, впливаючи на внутрішньоклітинні процеси. Показано, що епіфіз знаходиться поза гематоенцефалічним бар'єром завдяки наявності прямих зв'язків пінеалоцитів з капілярами (аксовазальні контакти). Для реалізації ефектів МТ існують мембранні та ядерні рецептори. Перші діють через Gs-білок, гальмуючи активність аденілатциклази та знижуючи рівень cAMP [214]. Окрім того, при зв'язуванні з МТ вони можуть пригнічувати утворення cGMP, діацилгліцеролу, метаболітів арахідонової кислоти, вхід іонів Ca^{2+} всередину клітини [76]. Повідомляється про неопосередкований мембранними рецепторами вплив МТ на пригнічення синтезу cGMP через зв'язування МТ з кальмодуліном і блокування утворення NO [239].

У людини виявлено 2 типи мембранозалежних МТ-зв'язуючих рецепторів [214, 500]:

1) МТ₁ (ген MTNR1A) – високоафінні, експресуються в клітинах гіпоталамусу, гіпофіза, нирках, кишечнику та ін.;

2) МТ₂ (ген MTNR1B) – низькоафінні, експресуються в сітківці ока та різних відділах головного мозку.

Просторова структура утворена 7-ма трансмембранними α -спіралями, пов'язаними між собою декількома внутрішньо- та позаклітинними петлями. Позаклітинний N-кінцевий фрагмент має сайти глікозилювання, а внутрішньоклітинний C-кінцевий фрагмент – сайти фосфорилування.

Примітно, що регуляторні впливи МТ на біологічні ритми опосередковуються головним чином через МТ₁ рецептори.

Нині у МТ виявлено сайти зв'язування на мембранах клітини (GPR50), у цитоплазмі та мітохондріях. У клітинах одного і того ж органу можуть одночасно бути наявні кілька сайтів зв'язування, частіше це МТ₁. Протягом доби може змінюватися щільність і спорідненість рецепторів [500, 538].

Ядерний рецептор МТ є членом надсімейства орфанових ядерних ретиноїдних рецепторів RZR / ROR та складається з 3-х підтипів (α , β і γ), що свідчить про те, що антигіпоксичні, імуномодулюючі та протипухлинні ефекти МТ реалізуються через механізм ядерної регуляції експресії генів [214, 504]. Рецептор ROR виявлений в органах ссавців, що регулюють добові ритми організму – СХЯ, сітківці ока й епіфізі [239]. МТ зменшує експресію гена RZR / ROR, який кодує 5-LOX – ключовий фермент, що бере участь у механізмах алергічних і запальних реакцій.

Мембранні рецептори МТ виявлено на β -клітинах підшлункової залози [375, 405]. Показано, що МТ сприяє фосфорилуванню рецепторів для гонадотропних гормонів (за рахунок ERK-кінази), рецепторів для інсуліноподібного фактора у культурі клітин інсуліноми та рецепторів для андрогенів через активацію шляхів PI-3-K / Akt і MEK / ERK.

МТ стимулює транспорт глюкози в скелетні м'язи на ділянці IRS-1 / PI-3-K [256]. При зв'язуванні МТ з МТ₁-рецепторами відбувається ініціація двох сигнальних шляхів. Стимулювання першого шляху призводить до підвищення активності PI-3-K, фосфоліпази А₂ і С, Akt / PKB та ERK 1/2, STAT3 [130, 256, 410], стимулювання другого шляху супроводжується пригніченням аденілат- і гуанілатциклази. Наслідком цього є зменшення в клітинах сАМР і сGMP, зниження фосфорилування CREB (англ. cAMP response element-binding protein). Обидва шляхи запускаються одночасно, проте при короткій стимуляції, особливо в ранкові години, більш активним є перший шлях, а при тривалій стимуляції, особливо у вечірні години або при великій дозі екзогенного МТ, активується другий механізм.

При тривалій дії МТ на клітини інсуліноми в β-клітинах активуються синтез і екстерналізація МТ₂-рецепторів, через що зменшується секреція INS, оскільки ці рецептори пов'язані виключно з аденілатциклазним шляхом [375, 410].

Примітно, що зв'язування МТ з МТ₁-рецепторами, взагалі, має активуючий вплив на клітини, зокрема, робить їх більш чутливими до дії гіпофізарних і статевих гормонів, тоді як активація внутрішньоклітинної сигналізації через МТ₂-рецептори сприяє зменшенню чутливості клітин до низки гуморальних чинників. Це обґрунтовує той факт, чому через МТ₂-рецептори здійснюється циркадіанна негативна регуляція секреції INS β-клітинами та глюкагону α-клітинами [500, 538].

Проте існують біологічні ефекти МТ, що реалізуються без його зв'язування з рецепторами. Це стосується, наприклад, АО властивостей МТ. На підставі розрахунків геометричних параметрів молекули МТ, зарядів на атомах, міжатомних відстаней і порядків зв'язків між атомами в молекулі цієї сполуки була побудована просторова модель молекули МТ [311] (рис. 1.6).

Дослідження взаємодії одного •ОН-радикала з молекулою МТ в 5-ти найглибших мінімумах повної енергії молекули МТ призводить до перенесення заряду з його молекули на вільний радикал, наслідком чого є

збільшення величини зарядів на атомах гідрогену в молекулі МТ та зменшення відповідних величин порядків зв'язку [311].

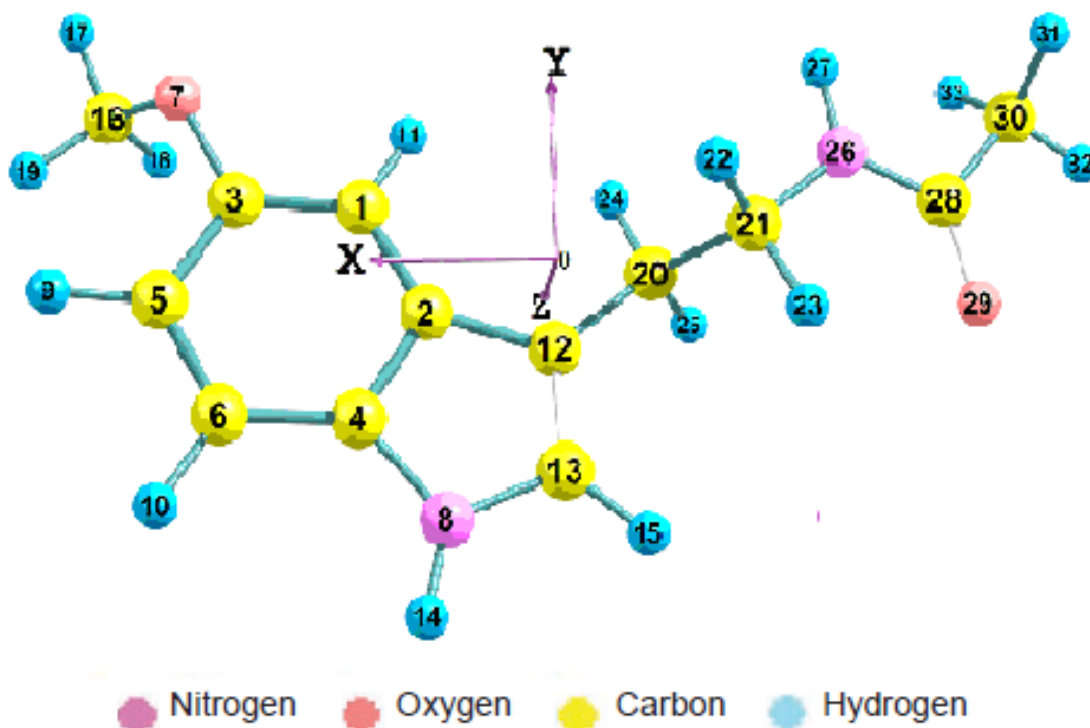


Рис. 1.6. Просторова модель молекули мелатоніну [311].

Це призводить до збільшення довжини зв'язку між атомами гідрогену і близьким до нього атомом в молекулі МТ в 1.3 – 3 рази, що обумовлює ризик відриву атомів гідрогену від молекули МТ і приєднання їх до $\bullet\text{OH}$ -радикала з утворенням молекули води. Навпаки, взаємодія молекули МТ з $\bullet\text{OO}^-$ викликає перенесення електронної густини від вільного радикала на молекулу МТ, що супроводжується подовженням зв'язку між атомами кисню в вільному радикалі та стимулює ослаблення відповідних зв'язків гідрогену в молекулі МТ, але не сприяє їхньому розриву. Це вказує на можливість ефективної взаємодії між $\bullet\text{OO}^-$ і молекулою МТ [311]

Тобто, перерозподіл електронної густини в молекулі МТ при його взаємодії з супероксидним і гідроксильним радикалами є різнонаправленим, при цьому реакція між ними відбувається за кислотно-основним механізмом

(MT щодо $\bullet\text{OH}$ виступає як основа, а щодо $\bullet\text{OO}^-$ як кислота). Проведені електрохімічні дослідження також підтвердили антирадикальні властивості MT. Встановлена кореляція зміни параметрів процесу електровідновлення ROS в присутності MT (потенціал та граничний струм хвиль відновлення) з отриманими на нанорівні результатами квантовохімічних досліджень (перерозподіл електронної густини, порядки зв'язків між атомами, енергетичних характеристик) при взаємодії молекули MT з вільними радикалами [77, 311].

Наведені результати фізико-хімічних досліджень підтверджують думку, що MT є одним з найпотужніших ендогенних скевенджерів ROS. Окрім того, на відміну від більшості інших внутрішньоклітинних АО, які локалізуються в певних компартментах клітини, MT виявляє АО активність у всіх клітинних структурах, зокрема у мітохондріях [42, 62].

Окрім прямої дії на ROS MT здатний впливати на експресію низки АО ферментів (глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, SOD, каталази, глутатіонпероксидаза) та збільшувати рівень фенольних і тіолових АО. Крім того він зменшує продукування RNS, зокрема, через пригнічення активності iNOS [113, 217].

Але при вивченні АО властивостей MT на різних експериментальних моделях науковці отримували неоднозначні результати. Більшість дослідників повідомляє про здатність MT підвищувати активність АО ферментів і низькомолекулярних антиоксидантів у крові та внутрішніх органах [500]. Водночас, експериментальні дослідження свідчать про відсутність суттєвого впливу MT на активність SOD і каталази та незначну дію на рівень токоферолу в щурів, які мали різні світлові режими у віці 6-ти, 12-ти, 18-ти і 24-х місяців. У дослідженні *in vitro* була показана здатність MT знижувати активність SOD у гетерофілах голубів [432].

Показано, що тривала гіпомелатоніємія супроводжується зниженням у щурів концентрації первинних і вторинних продуктів ПОЛ, активності SOD, каталази та глутатіонпероксидази, АО потенціалу різних органів

(великих півкуль головного мозку, сім'яників, печінки, серця, легень, шлунка та кишечника) [63, 64]. Виявлено, що за умов хронічної гіперфункції епіфіза спостерігається активація ПОЛ у тканинах легень і тонкої кишки, про що свідчить зростання продукування $\bullet\text{OO}^-$ (особливо NADPH-оксидазою фагоцитів) та збільшення вмісту первинних і вторинних продуктів ПОЛ. Тобто, надлишок МТ при відтворенні хронічної функціональної активності епіфіза проявляє прооксидантний ефект у деяких органах щурів.

Очевидно суперечливі результати, одержані науковцями, можуть, у певній мірі, бути пов'язані з оцінкою стану АО системи у різний час. Так, Е.Л. Ленга [65] встановила, що за умов гіпофункції епіфізу – у гомогенаті печінки щурів спостерігається зниження активності глутатіон-S-трансферази (максимально о 8.00), глутатіонпероксидази (о 20.00), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (о 16.00) при зменшенні вмісту відновленого глутатіону (максимально о 12.00); за умов гіперфункції епіфізу – підвищується вміст відновленого глутатіону (о 16.00), активність глутатіонпероксидази (о 20.00) при зниженні інтенсивності ПОЛ і окисної модифікації білків упродовж усього часу дослідження порівняно з нормальною функцією епіфіза. Автором показана ефективність внутрішньошлункового введення МТ (3 мг/кг маси тіла тварини) впродовж 5-ти днів, особливо при гіпофункції епіфізу, що супроводжувалось підвищенням активності глутатіон-S-трансферази (о 8.00), глутатіонпероксидази (о 16.00), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (о 8.00), глутатіонредуктази (о 20.00), підвищенням вмісту відновленого глутатіону (о 20.00), а також зниженням вмісту малонового діальдегіду (о 20.00) та вмісту альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру (о 20.00) порівняно з тваринами контрольних груп за відповідних умов освітлення.

Взагалі результатом рецептор-опосередкованої та прямої дії МТ, а також модуляції ним різних сигнальних систем, є численні ефекти цього гормону, пов'язані з регуляцією добових і сезонних біологічних ритмів [71, 500], функціонування репродуктивної, ендокринної та імунної систем [20, 298], органів травлення [15, 21, 22, 259, 263, 264], центральної нервової

системи [102], контролем АТ [500] тощо. Це дозволяє МТ нормалізувати порушення, пов'язані з хроноадаптацією, знижувати ступінь кардіометаболічного ризику, здійснювати захист від канцерогенезу та старіння, коригувати розлади органів репродукції та регуляторних систем.

Численні експериментальні та клінічні дослідження доводять, що гіпомелатоніемія, яка є наслідком дисрегуляції СХЯ гіпоталамуса та зменшення пінеальної продукування МТ (особливо при порушенні світлового режиму), супроводжується змінами вуглеводного та ліпідного метаболізму, розвитком СЗВ, артеріальної гіпертензії (за типом добового ритму АТ «non-dipper» без його зниження вночі), ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу [70]. Всі названі розлади є компонентами МС. Тривале перебування вночі за умов освітлення навіть невеликої інтенсивності, на думку авторів, слід розглядати як фактор ризику розвитку вісцерального ожиріння, яке формується на тлі відсутності добового ритму рівня лептину в крові та гіперлептинемії [12, 72].

Показано, що гіпопінеалізм, індукований тривалим цілодобовим освітленням, викликає у кролів розвиток ІР, артеріальної гіпертензії, гіперінсулінемії та дисліпідемії [11, 13, 70].

Повідомляється, що у пацієнтів зі зниженим рівнем секреції МТ збільшується ризик розвитку МС. У той же час, компенсаторне підвищення рівня МТ у відповідь на гіперглікемію та дисліпідемію пропонується розглядати як ранній діагностичний маркер цього синдрому [62].

Нещодавно показано, що дієта та поживні речовини можуть модулювати коливання вмісту МТ, але вплив цих чинників має менше значення, ніж циркадіанний цикл [407]. Зменшення концентрації МТ викликає системні метаболічні розлади – ІР та ЦД 2-го типу [260].

Примітно, що відновлення природного світлового режиму у кролів з метаболічним синдромом на тлі недостатності МТ на вуглеводний обмін і рівень АТ визначається тривалістю попередньої цілодобової світлової експозиції: поновлення природного циклу «світло-темрява» на етапі

диспінеалізму (через 2 місяці ЦО) нормалізує концентрацію глюкози в сироватці крові, але суттєво не впливає на рівень АТ, а на етапі гіпопінеалізму – зменшує виразність гіперглікемії під час орального тесту толерантності до глюкози та знижує АТ [72].

Наводяться дані щодо позитивних ефектів екзогенного МТ, який протидіє розвитку ІР, коригує обмін речовин, забезпечує баланс секреції ІНС, нейтралізує ROS / RNS, у тому числі отримані внаслідок метаболізму атерогенних фракцій ліпопротеїнів [171, 172]. При вживанні пацієнтами МТ в дозі 5 мг/добу спостерігаються зменшення маси тіла, часткова нормалізація концентрації глюкози, загального холестеролу, TAG і лептину в крові.

У досліджах на лабораторних тваринах підтверджено позитивний вплив МТ при відтворенні різних моделей МС: при тривалому цілодобовому освітленні [13, 72, 498], надмірному фруктозному та ліпідному навантаженні [170, 296, 438], введенні алоксану та стрептозоцину [406]. Застосування МТ у досліджах на кролях з МС, індукованим гіпопінеалізмом, відновлює добовий ритм концентрації глюкози та ІНС у крові, відновлює чутливість тканин до останнього, зменшує накопичення вісцерального жиру та зниження концентрації лептину в сироватці крові [72].

Дослідження взаємодії МТ та ІНС за умов моделювання в експерименті на щурах ІР виявило зворотний зв'язок: збільшення вмісту МТ призводить до зниження секреції ІНС та навпаки [405].

Науковці пов'язують позитивний ефект МТ зі стимулюючою дією на секрецію глікогену за рахунок фосфорилування синтази кінази 3β у клітинах печінки та зв'язування з рецепторами МТ₁ α -клітин підшлункової залози. Це, на думку дослідників, пояснює відмінності у фізіологічній відповіді тварин, які отримували ін'єкцію МТ у світлий або темний час доби. На підставі наведених фактів автори припускають, що саме за рахунок рецепторів МТ₂ здійснюється синхронізуюча функція МТ [500].

Таким чином, зміни фотоперіоду можуть впливати на вуглеводно-ліпідний обмін та розвиток СЗВ у організмі ссавців через дію на структури

центрального циркадіанного осцилятора та секрецію МТ. Сучасні літературні джерела вказують на наявність зв'язку між порушеннями біосинтезу та пінеальної секреції МТ, які можуть бути індукованими різними чинниками (тривалим освітленням, пінеалектомією, певними компонентами раціону харчування) та розвитком певних складових МС, а саме, ІР, вісцерального ожиріння, дисліпопротеїнемії, СЗВ, артеріальної гіпертензії. З іншого боку, застосування екзогенного МТ викликає послаблення окремих проявів цього синдрому або, в деяких випадках, нормалізацію його біохімічних маркерів. Проте сумнівною залишається думка щодо ролі недостатності МТ як ланки патогенезу МС, що дозволило би включити гіпомелатонінемію у число його компонентів. Залишаються нез'ясованими біохімічні та молекулярно-біологічні механізми розвитку ІР за умов гіпомелатонінемії у комплексі з іншими причинними чинниками МС, зокрема, споживанням висококалорійного раціону, збагаченого вуглеводами та ліпідами («дієти західного типу»).

1.3. Поліфеноли як засоби патогенетичної терапії розладів вуглеводного та ліпідного обміну, хронічного дифузного запалення та оксидативно-нітрозативного стресу

Поліфеноли є великим класом хімічних сполук, які відомі своєю широкою розповсюдженістю в рослинному світі. За хімічною структурою вони включають такі різноманітні групи сполук, як фенольні кислоти (бензойна та корична), флавоноїди (ізофлавоноїди, неофлавоноїди та халкони; флавоноли, флавоноли, флаванони та флаваноноли; флаваноли та проантоціанідини), антоціанідини, стильбени, кумарини, дубильні речовини, амідні поліфенолів та ін. Поліфеноли мають складну структуру, містять у своїй структурі ароматичне кільце та кілька гідроксильних радикалів, що заміщують атоми водню в ароматичному кільці.

Вивчення впливу поліфенолів на організм показало, що вони можуть мати АО, протизапальні, антиканцерогенні, антибактеріальні, антивірусні та антикоагулянтні властивості, пов'язані значною мірою з впливом на редокс-чутливі TFs [303].

Наприклад, фенольні кислоти та флавоноїди здатні пригнічувати транскрипційний каскад NF-κB шляхом впливу на вісь IKK / IκB / NF-κB [341, 393, 518]. Ці сполуки проявляють виражену здатність до інгібування TLR4-залежної активації NF-κB, що є корелятом їх протизапальної активності в контексті різноманітних бактеріальних інфекцій або станів, що характеризуються активацією TLR4 (наприклад, ЦД 2-го типу, хвороба Альцгеймера тощо) [201, 547].

Водночас фенольні кислоти та флавоноїди здатні активувати транскрипційний фактор Nrf2, що опосередковує їх АО дію [303, 555]. Вплив фенольних кислот на певний транскрипційний каскад може залежати як від хімічної природи, так і від дози. Куркумін (CUR) завжди першочергово впливає на каскад NF-κB (через обмеження фосфорилування IκB пригніченням IKK), а потім діє як активатор Nrf2 [303]. Водночас ферулова

кислота в низьких концентраціях функціонує як прооксидант і не впливає на каскади NF-κB і Nrf2, тоді як у високих концентраціях вона знижує активацію NF-κB і стимулює Nrf2 [394]. Протективна дія CUR щодо чинників оксидативного та / або нітрозативного стресу підтверджена у численних досліджах *in vitro* та *in vivo* [280, 305, 363, 364, 525].

Показано, що CUR знижує експресію запальних цитокінів: TNF-α та IL-1, молекул клітинної адгезії, таких як ICAM-1 і VCAM-1 в ендотеліоцитах пупкової вени людини та ліпідних медіаторів запалення, таких як простагландини та лейкотрієни. Він також пригнічує певні ферменти, що беруть участь у запаленні, такі як COX-2 і 5-LOX в ендотеліальних клітинах людини, MAPK і IKK. Окрім того, CUR пригнічує NF-κB і STAT3, знижує експресію TLR 2 і 4, у той час як *in vivo* він підвищує активність PPARγ у дорослих щурів-самців [140, 253, 321, 351, 384, 449].

Кверцетин (QUE) є одним з найбільш перспективних біофлавоноїдів – лікарських засобів. Він відомий своїми протизапальними, АО, антигіпертензивними, гіпоглікемічними, нейропротективними, антибластомними, омолоджуючими та імуномодулювальними властивостями [237, 332, 428, 518, 545].

QUE має структуру 3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонів, які в природі присутні у вигляді глікозидів QUE [220, 445, 550]. QUE складається з 2-х бензольних кілець (А-кільце і В-кільце) і закритого піранового кільця (С-кільце). Кільце А має 2 гідроксильні групи, які належать до структури *m*-дифенолу, кільце В має 2 гідроксильні групи, що відповідають структурі *o*-дифенолу, а кільце С має 1 гідроксильну групу, яка належить до структури енолу, із загальною кількістю 5 гідроксильних груп.

Сучасні дослідження підтверджують, що АО дія QUE та його похідних становить один із ключових механізмів, які визначають їх фармакологічні властивості. Ця дія значною мірою обумовлена здатністю цих сполук гальмувати NF-κB-сигналінг та активувати Nrf2. Показано, що QUE, взаємодіючи з 26S протеасомою, інгібує активацію NF-κB, порушуючи

убіквітин-залежний протеоліз IкВ [284]. Це призводить до пригнічення активності генів, що кодують прозапальні цитокіни та прооксидантні білки. У хворих на стабільну ішемічну хворобу серця прийом QUE суттєво знижує рівень експресії гена IкВ α [178].

T.L. Si et al. [448] показали, що QUE значно пригнічує експресію мРНК субодиниць NF-кВ p50 і p65, ERK1/2 і JNK1/2. Поряд з цим, вестерн-блот аналіз показав, що біофлавоноїд інгібує фосфорилування p50, p65, ERK1/2 та JNK1/2, що свідчить про те, що протизапальна дія QUE досягається шляхом пригнічення сигналізації NF-кВ та MAPK у LPS-стимульованих клітинах RAW264.7. Результати цього дослідження дозволяють припустити, що QUE може вважатися потужним протизапальним засобом з потенційною лікувальною та профілактичною дією при ожирінні, атеросклерозі та серцево-судинних захворюваннях.

Здатність QUE до високоселективної афінної взаємодії з LOX, COX і ксантинооксидазою дозволяє йому ефективно пригнічувати ці ферменти. Цей флавоноїд, окрім того, що він блокує ланцюгові реакції, спричинені радикалами різної хімічної будови, може також діяти як агент, що утворює комплексні хелатні сполуки з металами різної валентності [69, 327].

Доведено, що QUE здатний знижувати рівень прозапальних цитокінів, таких як IL-1 β , IL-6, IL-8 і TNF- α [186, 189, 361]. Примітно, що його кардіопротекторні властивості переважно пов'язані з впливом на TFs, а не з безпосереднім пригніченням прооксидантних чинників [180].

Науковці Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України дішли висновку, що більшість механізмів дії QUE на різноманітні патобіологічні процеси пов'язані саме з впливом цього біофлавоноїду на активність протеасоми, отже, на весь процес убіквітин-залежного протеасомного протеолізу [69]. Насамперед це твердження базується на тому, що доза QUE, здатна істотно знижувати активність протеасоми, є значно меншою за концентрації QUE, які застосовуються для пригнічення активності інших ферментів. Наприклад, вплив QUE на активність багатьох

протеїніназ проявляється лише при його концентрації 20 мкМ і вище, експресія білків теплового шоку пригнічується при додаванні QUE в дозі 30-100 мкМ, гальмування продукції низки протизапальних медіаторів відбувається при концентрації 100 мкМ, активність eNOS знижується при дозі 220 мкМ. У таких концентраціях, щонайменше в культурі кардіоміоцитів, QUE призводить до апоптотичної та автофагічної загибелі значної кількості клітин, а суттєве пригнічення активності протеасоми відбувається вже при впливі 5 мкМ зазначеної речовини. Звідси випливає, що QUE насамперед діє як інгібітор протеасоми і лише пізніше виявляється його дія на інші внутрішньоклітинні системи. Лише активність LOX ефективно пригнічується QUE у таких низьких концентраціях [69].

Останні дослідження свідчать про можливість QUE сприяти регулюванню рівня глюкози в крові та ліпідного профілю [152, 347, 362, 378, 483]. Підтверджено здатність QUE знижувати вміст глюкози в сироватці крові, підвищувати чутливість до INS та зменшувати рівень TAG та загального холестеролу. M. Zhang et al. [549] випадковим чином розділили 20 щурів-самців лінії Вістар на контрольну групу та групу, яка отримувала QUE, і виявили, що прийом QUE значно підвищує активність печінкової холестерол-7 α -гідроксилази та експресію мРНК і білка АТР-зв'язувального касетного транспортера G1 у печінці. Крім того, було доведено, що QUE може сприяти виведенню холестеролу та його перетворенню в жовчні кислоти, таким чином регулюючи жировий обмін у печінці.

S.G. Kim et al. [293] встановили, що QUE може пригнічувати скорочення гладеньких м'язів судин через сигнальний шлях АМПК (англ. Adenosine monophosphate-activated protein kinase), що відіграє роль у зниженні АТ. Показано, що гіпотензивна дія QUE може бути пов'язана з автофагією ендотеліоцитів [336]. Цей флавоноїд поліпшує ремоделювання судин і зменшує оксидативний стрес у ендотеліальних клітинах, що супроводжується зниженням систолічного АТ [403]. Щоденне пероральне введення QUE в дозі 10 мг/кг щурам зі спонтанною гіпертензією впродовж

5-ти тижнів значно зменшувало АТ і концентрацію малонового діальдегіду в крові, а також підвищувало активність у ній глутатіонпероксидази [209, 210].

Проведена у 2023 році оцінка результатів 6-ти метааналізів рандомізованих контрольованих досліджень продемонструвала, що вживання QUE значно знижує систолічний АТ і рівень INS, але не впливає на інші кардіометаболічні параметри [132]. На думку авторів, для отримання більш достовірних висновків можуть знадобитися якісніші дослідження з більшою тривалістю спостереження.

Епігалокатехін-3-галат (EGCG), що належить до флаван-3-олів, є найактивнішим флавоноїдом, що міститься у зеленому чаї (*Camellia sinensis*) та утворює понад 50% усіх його катехінів (становить близько 16.5% водоекстрактивної фракції чаю) (наведено за [368]). Завдяки численним взаємодіям з рецепторами клітинної поверхні, компонентами внутрішньоклітинних сигнальних шляхів і TFs EGCG має широкий спектр протизапальних, АО, антифіброзних, органопротекторних властивостей, які можуть бути корисними в патогенетичній терапії різних захворювань (метаболічних, онкологічних, серцево-судинних, респіраторних, неврологічних тощо) [143, 368].

Виявлено, що EGCG здатний зменшувати ІР і покращувати асоційоване з ожирінням підгостре запалення печінки у щурів з відтвореною неалкогольною жировою хворобою печінки [266]. Припускають що така дія EGCG опосередкується впливом на TLR4. Інші дослідження підтверджують здатність EGCG пригнічувати TLR4 [515], що послаблює запалення та покращує сигналізацію INS у жировій тканині [146]. Відомо, що саме активація TLR4 призводить до активації важливих шляхів регуляції запалення та апоптозу, таких як NF-κB, AP-1 через активацію MAPK або IRF3 [392].

Нещодавно виявлено, що EGCG посилює вироблення вторинних месенджерів (ROS, іонів Ca²⁺, cAMP, cGMP) [291]. Збільшення за цих умов генерування низьких концентрацій ROS сприяє апоптозу клітин [328],

зростання цитозольних іонів Ca^{2+} – конститутивному синтезу NO та опосередкованій ним вазодилатації та кардіопротекції [124], підвищення рівня cAMP у тромбоцитах – пригніченню колаген-індукованої агрегації тромбоцитів [389]. EGCG збільшує утворення cGMP, що стимулює сигнальний шлях Akt / eNOS, що супроводжується вазодилатацією та покращенням серцево-судинної функції [124]. Крім того, EGCG може знижувати експресію iNOS та утворення COX-2 і простагландину E_2 [399].

Численні дослідження підтверджують здатність EGCG пригнічувати активацію NF- κ B. Наприклад, EGCG зменшує продукцію ROS та IL-6 у клітинах мікроглії за умов гіпоксії, знижує експресію у них HIF та інгібує iNOS і COX-2 через гальмування NF- κ B [294]. В інших дослідженнях EGCG, як інгібітор активації NF- κ B, зменшує ознаки запалення у ендотелії [340, 423] та кардіоміоцитах [334], послаблює експресію прозапальних генів у клітинах бронхіального епітелію [312], гальмує проліферацію та міграцію неопластичних клітин [346, 548].

Молекулярні механізми модулювальної дії EGCG на NF- κ B пов'язані з пригніченням активності 26S протеасоми *in vitro* та *in vivo*, внаслідок чого порушується убіквітин-залежний протеасомний протеоліз I κ B і його від'єднання від NF- κ B, що перешкоджає активації NF- κ B [523].

Молекулярне моделювання та докінг-аналіз показали, що EGCG ковалентно зв'язується з Cys-38 NF- κ B-p65 і таким чином інгібує його здатність зв'язуватися з ДНК [424]. EGCG пригнічує ДНК-зв'язуючу активність NF- κ B-p65 навіть без зміни фосфорилування або експресії p65 [313]. Інше дослідження виявило, що похідні катехіну діють як ковалентні інгібітори з субодиницею p65 NF- κ B та взаємодіють з іншими залишками через водневі зв'язки [467]. Поряд з цим, EGCG може активувати протеолітичне розщеплення білка p65 [252] та гальмувати ІКК β [522]. Виявлено також здатність EGCG пригнічувати альтернативний (неканонічний) шлях активації NF- κ B [494, 517].

Численні дослідження підтверджують здатність EGCG активувати систему Nrf2 / ARE через протеоліз інгібіторного білка Keap1 та ядерну транслокацію вільного Nrf2 [147, 285, 459, 473, 479]. Цей механізм підвищує активність ферментів II фази біотрансформації ксенобіотиків, таких як гемоксигеназа-1, NAD(P)H:хіноноксидоредуктаза, глутатіон-S-трансфераза, уридин-5-дифосфатглюкуронілтрансфераза та інші, що відомі своїми АО властивостями і здатні зменшувати прояви запалення [231]. У ендотелії судин EGCG вимагає p38 MAPK для підвищення експресії Nrf2, посилюючи експресію гемоксигенази-1, що призводить до підвищення активності цього ферменту та забезпечує протизапальну дію [417].

Доведено сприятливий вплив активації Nrf2 на метаболічні [173, 444, 475], серцево-судинні [215, 458, 519, 520], нейродегенеративні [292, 360, 490], респіраторні [367, 503], онкологічні [198, 268] захворювання, опосередковані активацією Nrf2.

Природний фітоалексин ресвератрол (RES, 3,5,4'-тригідрокси-транс-стильбен) є похідним транс-стильбену. Він виробляється з рослинних джерел, таких як виноград, яблука, чорниця, сливи, арахіс та інші олійні культури. RES має різноспрямовані біологічні властивості, включаючи протизапальну, імуномодулюючу, антипроліферативну й АО дію [179, 181, 282, 303, 306, 427].

RES проявляє свою багатогранну фармакологічну активність за допомогою різних механізмів дії. Він може впливати на різні сигнальні шляхи, такі як шляхи SIRT1, NF-κB, AMPK та інші, що відіграють ключову роль у регуляції метаболічних процесів, запалення та стрес-відповіді. Крім того, RES проявляє АО властивості, захищаючи клітини від ураження вільними радикалами та зменшуючи оксидативне навантаження на організм. Найбільш вивченими є процеси деацетилювання білків за участю SIRT1, що переважно відбуваються в ядрах клітин різних типів [192]. Мішенями SIRT1 є TFs: NFκB, FOXO 1 і 3, STAT3, p53, HEY2 (англ. Hes related family bHLH transcription factor with YRPW motif 2), PPAR-γ і PGC-1α (англ. Peroxisome

proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha), АМПК, роз'єднувальні білки (UCP) 2 і 3, гістони H1, H3 і H4 та ін. [282, 348, 427, 514].

Дослідження показують, що RES зменшує ацетилювання субодиниці NF κ B RelA/p65, що залежить від SIRT1. Крім того, цей поліфенол може знижувати фосфорилування ключового регулятора автофагії mTOR та рибосомального білка S6, що полегшує перебіг запалення. Науковці показують, що RES пригнічує маркери запалення, індуковані TNF- α , що свідчить про ефективність індуктора SIRT1 у регулюванні запалення [557].

RES, як і інші поліфеноли з класу стилібенів, знижує активність NF- κ B, знижуючи його активацію безпосередньо або опосередковано (через сигналізацію АКТ / кіназа глікоген-синтази 3 β – Nrf2 / NF- κ B) [267]. Для стилібенів є характерним більш селективна дія на I κ B β і лише незначний вплив на I κ B α [426]. Стилібени також здатні інгібувати STAT3- сигналізацію, що опосередковує їх протипухлинні ефекти [331].

Y.-L. Tain і C.-N. Hsu [478] розглядають RES як засіб перепрограмування МС після ранніх перинатальних ушкоджень. Сигналізація під час перепрограмування включає SIRT1, Nrf2 та АМПК, і всі вони можуть бути відрегульовані за допомогою цього поліфенолу [204, 265, 552].

Дослідження показують, що RES може покращувати INS сигналізацію [205, 302]. Введення RES знижує концентрацію глюкози та INS у сироватці крові IP мишей, покращує толерантність до INS і глюкози, а також підвищує рівень адипонектину в сироватці крові [185].

Показано, що застосування RES також суттєво впливає на ліпідний метаболізм, зменшує ліпогенез і збільшує ліполіз [109], збільшує здатність до термогенезу в бурій жировій тканині [221]. Дослідження *in vitro* також показує, що введення RES пригнічує проліферацію преадипоцитів, адипогенну диференціацію та продукцію прозапальних цитокінів у SIRT1-залежний спосіб [223]. Поєднане застосування RES разом з QUE підвищує

рівень SIRT1 і SIRT2 у білій жировій тканині щурів з експериментальним МС, спричиненим сахарозною дієтою [402].

На думку науковців, протизапальна дія RES може бути пов'язана з пригніченням активації M1 макрофагів і сприяє поляризації цих клітин до фенотипу M2 через PGC-1 α [526]. Показано, що RES послаблює індуковану гіпоксією міграцію макрофагів до вісцеральної білої жирової тканини [174]. Проте інше дослідження не виявило суттєвий вплив RES на індуковану ожирінням макрофагальну інфільтрацію та перемикання [278].

Клінічні дослідження ефективності лікувального застосування RES містять неоднозначні та суперечливі результати. Так, систематичний огляд 32-х клінічних досліджень демонструє, що RES покращує концентрацію глюкози та INS у осіб з ЦД 2-го типу віком 45-59 років незалежно від тривалості втручання [234]. При тривалості втручання ≥ 3 місяців відмічається позитивна динаміка HbA1c, проте індекс HOMA-IR не виявляє значних змін після використання цього поліфенолу.

Інший метааналіз також підтверджує, що вживання RES покращує кардіометаболічне здоров'я, знижуючи деякі фактори ризику (HOMA-IR, LDL і TAG), пов'язані з ССЗ [247]. Однак у чоловіків середнього віку з МС лікування RES істотно не впливало на запальний статус, гомеостаз глюкози, АТ або вміст печінкових ліпідів [297]. У деяких випадках призначення RES, навпаки, значно підвищувало рівень загального холестеролу, LDL і фруктозаміну порівняно з плацебо.

Виконаний у 2022 році систематичний огляд і метааналіз найновішої літератури не виявив істотного впливу RES на ОТ і концентрацію TAG і ліпопротеїнів у пацієнтів з ЦД 2-го типу, але підтвердив здатність високих доз цього поліфенолу зменшувати вміст глюкози в крові натще, а також систолічний і діастолічний АТ [247].

Клінічні дослідження ефективності RES можуть давати суперечливі результати через різні підходи до умов призначення препарату, включаючи режими дозування, відмінності у біодоступності різних лікарських форм,

тривалість фармакологічного втручання, а також вибір пацієнтів та контроль. Індивідуальні відмінності хворих, методологічні обмеження, такі як різний обсяг вибірки та інколи відсутність подвійного сліпування, також можуть впливати на об'єктивність тверджень. Окрім того, можливим є публікаційне упередження, коли позитивні результати частіше публікуються, ніж негативні або нейтральні, що також може впливати на висновки. Для отримання якісніших даних необхідні додаткові дослідження, які повинні враховувати наведені чинники.

Отже, сучасні літературні джерела вказують на роль надмірної активації редокс-чутливих транскрипційних факторів у розвитку метаболічних розладів, оксидативно-нітрозативного стресу і хронічного низькоінтенсивного запалення, що супроводжується системною запальною відповіддю. Це обґрунтовує актуальність вивчення нових модуляторів цих чинників, які мають достатній профіль безпеки, зокрема, поліфенолів. Дослідження останнього часу свідчать про те, що поліфеноли (флавоноїди, куркуміноїди та стильбени) виявляють істотний позитивний вплив на патологічні процеси, пов'язані з розвитком СЗВ і порушеннями обміну речовин. Вони сприяють підтримці нормального рівня глюкози в крові, покращують чутливість до інсуліну, коригують дисліпопротеїнемію, зменшують оксидативно-нітрозативний стрес та прозапальну гіперцитокінемію. Проте залишаються невирішеними питання щодо ефективності застосування поліфенолів у разі одночасної десинхронізації циркадіанних ритмів (викликані порушенням світлового режиму) та споживання висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти, а також можливості коригувати за їх допомогою найважливіші ланки патогенезу МС – гіпомелатонінемію, метаболічні, прооксидантні та прозапальні порушення в організмі ссавців. Додаткові дослідження у цьому напрямі можуть сприяти розробці нових стратегій лікування та профілактики МС.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Схема експерименту

Досліди виконано на 105 білих статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar масою 212–255 г, яких утримували за стандартних умов віварію (температура $+22\pm 2^\circ\text{C}$, вологість повітря 30–60%). Тварини мали вільний доступ до води та їжі.

Тварини були розподілені випадковим чином на 15 груп по 7 тварин (таблиця 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл експериментальних тварин

№ групи	Умови досліджу	Режим освітлення	Кількість тварин
1	2	3	4
1-ша	Контроль («плацебо» - інтрагастральне введення води)	12/12-годинний цикл «світло-темрява»	7
2-та	Інтрагастральне введення води («плацебо»)	постійне світло впродовж 30 діб	7
3-га	Інтрагастральне введення води («плацебо»)	постійна темрява впродовж 30 діб	7
4-тя	ВКВЛД + інтрагастральне введення води («плацебо»)	12/12-годинний цикл «світло-темрява»	7

Продовження табл. 2.1

1	2	3	4
5-ма	ВКВЛД + інтрагастральне введення води («плацебо»)	постійне світло впродовж останніх 30 діб відтворення ВКВЛД	7
6-та	ВКВЛД + інтрагастральне введення води («плацебо»)	постійна темрява впродовж останніх 30 діб відтворення ВКВЛД	7
7-ма	ВКВЛД + мелатонін (MT)	постійне світло впродовж останніх 30 діб відтворення ВКВЛД	7
8-ма	ВКВЛД + інгібітор активації NF-κB амонію піролідиндитіокарбамат (PDTC)	постійне світло впродовж останніх 30 діб відтворення ВКВЛД	7
9-та	ВКВЛД + індуктор Nrf2 диметилфумарат (DMF)	постійне світло впродовж останніх 30 діб відтворення ВКВЛД	7
10-та	ВКВЛД + куркумін (CUR)	постійне світло впродовж останніх 30 діб відтворення ВКВЛД	7

Закінчення табл. 2.1

1	2	3	4
11-та	ВКВЛД + флавоноїд галат епігалокатехіну (EGCG)	постійне світло впродовж останніх 30 діб відтворення ВКВЛД	7
12-та	ВКВЛД + флавоноїд кверцетин (QUE)	постійне світло впродовж останніх 30 діб відтворення ВКВЛД	7
13-та	ВКВЛД + природний стильбен ресвератрол (RES)	постійне світло впродовж останніх 30 діб відтворення ВКВЛД	7
14-та	ВКВЛД + QUE + MT	постійне світло впродовж останніх 30 діб відтворення ВКВЛД	7
15-та	ВКВЛД + RES + MT	постійне світло впродовж останніх 30 діб відтворення ВКВЛД	7

У кінці експерименту визначали індекс маси тіла (ІМТ) щурів як відношення маси тіла (г) щурів до квадрату довжини тіла (см²) [387].

Після завершення експерименту виконували евтаназію тварин під тіопенталовим наркозом вранці (8:00-10:00), що давало змогу усунути вплив

добових коливань пінеальної секреції МТ та робило можливим порівняння контрольних і дослідних груп. Тіопентал натрію (ОАО «Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум», Україна) вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 50 мг/кг. Після цього щурів розтинали і відбирали кров (пункцією серця) у флакони для зразків, що містили літій-гепарин (30 МО на 1 мл крові, ТОВ «Скай Медика», Україна). Потім гепаринізовану кров центрифугували (3000 g, 15 хв) при кімнатній температурі. Для аналізу використовували відокремлений верхній шар сироватки кожного із зразків.

У щурів видаляли вісцеральний (мезентеріальний, ретроперитонеальний та епідидимальний) жир, який зважували на електронних вагах [70]. Зразки чутливих до змін фотоперіоду органів (печінки, скелетних м'язів – м'язів стегон, великих півкуль головного мозку) після видалення перфузували фізіологічним розчином для відмивання крові та гомогенізували.

2.2. Біоетичні, правові та метрологічні аспекти дослідження

Усі експериментальні дослідження виконано з дотриманням норм «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 18 березня 1986 р.), Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЄС щодо експериментів на тваринах, «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених I національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.), вимог Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу науковця України, що підтверджено комісією з біоетики Чорноморського національного університету імені Петра Могили (протокол № 4 від 24 червня 2024 р.).

Підходи до метрології та стандартизації здійснювалися з дотриманням вимог до обладнання та засобів вимірювальної техніки, які проходили метрологічну перевірку, що гарантує відповідний рівень метрологічного контролю та стандартизації наукового обладнання.

2.3. Режим харчування експериментальних тварин

Тварин перших 3-х груп годували стандартним кормом, загальна енергетична цінність якого становила 2720 ккал/кг (таблиця 2.2).

Таблиця 2.2

Компоненти та вміст стандартної та висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти

Стандартний корм для щурів		Висококалорійна вуглеводно-ліпідна дієта	
Поживні речовини	г/кг корму	Поживні речовини	г/кг корму
1	2	3	4
Білки	160	Білки	94
Жири	70	Жири	313
Вуглеводи	480	Вуглеводи	466
Харчові волокна	68	Харчові волокна	14
Натрій	2.7	Натрій	4
Вітаміни та мінерали	36	Вітаміни і мінерали	40
		<i>Інгредієнти</i>	г/кг корму
		Борошно пшеничне вищого гатунку	450
		Сухе знежирене молоко	200
		Маргарин столовий 82% жирності	200
		Крохмаль	100
		Перекиснена соняшникова олія	40
		Хлорид натрію	10

Продовження табл. 2.2

1	2	3	4
<i>Загальна калорійність</i>	2720 ккал/кг	<i>Загальна калорійність</i>	4477 ккал/кг

Щурів інших дослідних груп утримували на ВКВЛД протягом 2 місяців. Вони отримували 20%-й водний розчин D-фруктози (“ADM”, Туреччина) для пиття та відповідний раціон [49], загальна енергетична цінність якого становила 4477 ккал/кг. Компоненти та вміст ВКВЛД також наведено в таблиці 2.2.

Раніше відомий спосіб у більшості тварин відтворює головні порушення обміну речовин (гіпертриацилгліцеролемію, дисліпідемію, окисно-нітрозативний стрес), ІР, вісцеральне ожиріння та системну запальну відповідь [49, 60, 80, 104]. Проте 20-25 % щурів залишаються резистентними до дії наведених чинників і не виявляють розвиток усіх компонентів МС.

2.4. Світловий режим утримання експериментальних тварин

Щурів утримували за умов різного фотоперіоду. Це забезпечували за допомогою 3-х режимів освітлення: природного – співвідношення світлової та темної фаз складало 12/12 год; постійного світла протягом доби; цілодобової темряви.

У групах тварин, що знаходилися на ВКВЛД, зміни світлового режиму виконували, починаючи з 30-го дня експерименту.

Режим ЦО створювали за допомогою лампи денного світла інтенсивністю 1500 лк протягом 30 діб. Реалізація запропонованої моделі супроводжується морфологічними перебудовами епіфіза (зменшенням розмірів ядра та змінами у цитоплазмі, пов'язаними зі зниженням біосинтезу білка) та розвитком гіпомелатонінемії [103].

Доступ до тварин в умовах постійної темряви здійснювали при слабкому червоному світлі (2 лк), що забезпечує підтримання високого рівня продукції МТ [10].

2.5. Дози та режими введення щурам фізіологічно активних сполук

Для корекції хронічної гіпомелатоніемії тваринам вводили МТ (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США), розчинений у дистильованій воді та поліетиленгліколі ПЕГ-400, узятих у співвідношенні 80–20, інтрагастрально за допомогою спеціального зонду (вранці, орієнтовно в проміжок часу 9:00-10:00) в дозі 5 мг/кг маси тіла щодня [219] протягом останніх 30 діб експерименту.

Інгібітор активації NF-κВ амонію піролідиндитіокарбамат (PDTC, “Sigma-Aldrich, Inc.”, США) вводили внутрішньоочеревинно у дозі 76 мг/кг тричі на тиждень [419], починаючи з 30-ї доби експерименту.

Індуктор Nrf2 диметилфумарат (DMF, “Sigma-Aldrich, Inc.”, США) застосовували внутрішньоочеревинно у дозі 15 мг/кг у 10% розчині диметилсульфоксиду тричі на тиждень [554], починаючи з 30-ї доби експерименту.

Поліфеноли вводили внутрішньошлунково через зонд щоденно протягом останніх 30 діб відтворення МС у таких дозах:

- куркумін (CUR), назва за IUPAC (англ. International Union of Pure and Applied Chemistry) – (1E,6E)-1,7-біс(4-гідрокси-3-метоксифеніл)гепта-1,6-дієн-3,5-діон (“Sigma-Aldrich”, США) – 200 мг/кг [193];

- галат епігалокатехіну (EGCG), назва за IUPAC – [(2R,3R)-5,7-дигідрокси-2-(3,4,5-тригідроксифеніл)-3,4-дигідро-2H-хромен-3-іл] 3,4,5-тригідроксибензоат (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США) – 40 мг/кг [436];

- кверцетин (QUE), назва за IUPAC – 2-(3,4-дигідроксифеніл)-3,5,7-тригідроксихромен-4-он) (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) – 200 мг/кг [305];

- ресвератрол (RES), назва за IUPAC – 5-[(E)-2-(4-гідроксифеніл)етеніл] бензол-1,3-діол (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США) – 5 мг/кг [374].

Ці сполуки призначали перед ранковим годуванням разом з вуглеводами (20%-м водним розчином D-фруктози), що збільшують розчинність і біодоступність поліфенолів (особливо флавоноїдів і стилібенів) [69, 496]. Щурам груп порівняння замість поліфенолів вводили 1 мл питної води внутрішньошлунково як «плацебо».

2.6. Імуноферментні та біохімічні методи дослідження

Концентрацію мелатоніну (MT) у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору Rat Melatonin ELISA Kit (“Wuhan EIAab Sci Co, Китай). Для оцінки концентрації фактора некрозу пухлини α (TNF- α), C-реактивного білка та інсуліну (INS) використовували високочутливі та специфічні набори для імуноферментного аналізу сироватки крові щурів (MyBioSource.com, США). Показники оптичної щільності знімали при довжині хвилі 450 нм, використовуючи Stat Fax 2100 Microplate Reader (“Awareness Technology, Inc.”, США).

Концентрацію глюкози (глюкозооксидазним методом), загального холестеролу, триацилгліцеролів і холестеролу ліпопротеїнів високої щільності у сироватці крові визначали ферментативними методами з використанням фотометричного обладнання, що дає змогу вимірювати оптичну густина розчинів при довжині хвилі 490–600 нм (спектрофотометр ULAB 101, Китай), а також стандартних робочих наборів реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Дніпро, Україна).

Вміст LDL і VLDL холестеролу розраховували за формулою Фридвальда: LDL холестерол = Загальний холестерол – (HDL холестерол + TAG/2.2); VLDL холестерол = TAG/2.2. Індекс атерогенності (IA) розраховували за формулою: IA = (Загальний холестерол – HDL холестерол) / HDL холестерол.

Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) розраховували за формулою: НОМА-IR = глюкоза натще (ммоль/л) \times INS натще (мкОд/мл) / 22.5 [131].

Оцінка пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи у крові. Рівень ПОЛ у крові оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТВА) з вторинними продуктами ПОЛ (ТВА-активними сполуками) триметінового комплексу [1]. Стан АО захисту оцінювали за приростом концентрації ТВА-активних продуктів за час 1.5-годинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині [1].

Дослідження показників оксидативно-нітрозативного стресу в гомогенаті печінки, м'язів стегна та великих півкуль головного мозку. Оцінку утворення супероксидного аніон-радикала ($\bullet\text{OO}^-$) у гомогенаті печінки, м'язів стегна та великих півкуль головного мозку проводили за допомогою спектрофотометра ULAB 101 (Китай), визначаючи концентрацію диформазану, що утворюється в реакції $\bullet\text{OO}^-$ з нітросинім тетразолієм (назва за IUPAC: 2,2'-біс(4-нітрофеніл)-5,5'-дифеніл-3,3'-(3,3'-диметокси-4,4'-дифенілен)дитетразолію хлорид, "Sigma-Aldrich Inc.", США) [1]. Для дослідження впливу електронно-транспортних ланцюгів (ETCs) клітинних органел (мітохондрій, ендоплазматичного ретикулума) і фагоцитів використовували специфічні умови реакції [1]. Як індуктор генерації $\bullet\text{OO}^-$ мітохондріальним ETC використовували гідрат натрієвої солі β -нікотинаміду аденіндинуклеотиду (NADH, $\geq 97\%$, "Sigma-Aldrich Inc.", США); β -нікотинамідаденіндинуклеотид 2'-фосфат відновлений гідрат тетранатрієвої солі (NADPH, 97%, "Sigma-Aldrich Inc.", США) для оцінки продукції $\bullet\text{OO}^-$ ендоплазматичним ретикуломом та NO-синтазами (NOS, EC 1.14.13.39), а ліпополісахарид *Salmonella typhi* ("Sigma-Aldrich Inc.", США) – для оцінки продукції $\bullet\text{OO}^-$ NADPH-оксидазою лейкоцитів і гліальних клітин (EC 1.6.3.1).

Загальну NO-синтазну (NOS) активність у гомогенаті печінки, м'язів стегна та великих півкуль головного мозку визначали за збільшенням концентрації нітритів упродовж інкубації гомогенату впродовж 30 хв в

інкубаційному розчині (2.5 мл 0.1 молярного тріс-буфера, 0.3 мл мілімолярного розчину L-аргініну та 0.1 мл 1 мілімолярного розчину NADPH) [118]. Одразу після змішування 10%-го гомогенату з інкубаційним розчином оцінювали початкову концентрацію нітритів у реакції з сульфаніловою кислотою та α -нафтиламіном, у результаті якої утворюються похідні червоного кольору, інтенсивність забарвлення яких пропорційна вмісту нітрит-іонів. З цією метою до 0.2 мл розчину, відібраного для первинної оцінки нітритів, додавали 1.8 мл дистильованої води, а далі 0.2 мл 1%-вої сульфанілової кислоти і через 10 хв – 0.2 мл 0.1%-го α -нафтиламіну. Кількість нітрит-іонів вимірювали за допомогою спектрофотометру ULAB 101 (Китай) при довжині хвилі 540 нм. Після 30 хв інкубації реакцію зупиняли додаванням 0.02 мл 0.02 %-го азиду натрію та оцінювали кінцеву концентрацію нітритів.

Цей метод доповнювали визначенням активності конститутивних ізоформ NOS (cNOS) у гомогенаті печінки, м'язів стегна та великих півкуль головного мозку. Для цього до першої аліквоти (0.2 мл) додавали 0.1 мл 1%-го (вага / об'єм) розчину аміногуанідину гідрохлориду (98%, "Sigma-Aldrich Inc.", США) [530]. За активність iNOS брали різницю між значеннями активності загальної NOS та cNOS. Концентрацію білка визначали біуретовим методом.

Для визначення здатності cNOS у неспряженому стані продукувати $\bullet\text{OO}^-$ розраховували індекс спряження цього ізоферменту як відношення його активності до швидкості вироблення $\bullet\text{OO}^-$ NADPH-залежними ETCs.

Концентрацію пероксинітритів лужних і лужноземельних металів у гомогенаті печінки, м'язів стегна та великих півкуль головного мозку визначали за реакцією з йодидом калію ($\geq 99,0\%$, "Sigma-Aldrich Inc.", США) при pH 7.0 у 0.2 М фосфатному буфері з тим же pH [118].

2.7. Морфологічні методи дослідження

В окремих групах проводили морфологічні дослідження. Після фрагментації для отримання епоксидних блоків зразки тканини печінки фіксували в 4% розчині глютарового альдегіду з подальшим проведенням у батареї спиртів зростаючої концентрації та укладанням у смолу «Епон-812». З епоксидних блоків готували напівтонкі зрізи завтовшки 1-2 мкм.

Отримані гістологічні препарати забарвлювали 0.1%-м розчином толуїдинового синього за рН 8.0 та заключали в полістирол для постійного зберігання.

Для мікроскопічного дослідження отриманого матеріалу використовували тринокулярний мікроскоп OPTICA серії B510, з цифровою камерою SIGETA M3 SMOS 8500 та програмним забезпеченням для обробки зображень.

Отримані зображення піддавали морфометричній обробці за допомогою програмного забезпечення Topr Viwe ToprTek, Version 3.7.13127.2018.1016. Серед параметрів, що вивчалися, були відносні показники структурних компонентів печінкової тканини, такі як кількість одно- та двоядерних гепатоцитів та їх співвідношення, площа цитоплазми й ядер гепатоцитів, ядерно-цитоплазматичні співвідношення, кількість і площа синусоїдних клітин.

2.8. Статистична обробка результатів експерименту

Результати були статистично проаналізовані за допомогою програмного пакета Microsoft Office Excel з розширенням Real Statistics 2019. Для перевірки нормальності дисперсій використовували тест Шапіро-Уїлка. Обчислювали середнє арифметичне значення (M) та стандартну похибку середнього (m). Результати представлені у вигляді $M \pm m$. Якщо дані мали нормальний розподіл, для їх порівняння застосовували параметричний

дисперсійний аналіз (ANOVA), за яким слідувало попарне порівняння груп з використанням критерію t Стьюдента для незалежних вибірок і аналізу достовірності відмінностей Тьюкі. Коли дані не відповідали нормальному розподілу, використовували непараметричний метод – U -тест Манна-Уїтні для статистичної обробки. Для множинних порівнянь використовували поправку Бонферроні, а при відхиленні розподілу від нормального застосовували критерій Краскела-Уоліса.

РОЗДІЛ 3

ПОКАЗНИКИ ВУГЛЕВОДНОГО І ЛІПІДНОГО ОБМІНУ, СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ ТА ОКСИДАТИВНО- НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА РІЗНОГО ФОТОПЕРІОДУ

3.1. Зміни концентрації мелатоніну у сироватці крові за умов експериментального метаболічного синдрому та різного фотоперіоду

За нашими даними, концентрація МТ у сироватці крові інтактних щурів, що утримувалися за 12/12-годинного циклу «світло-темрява», становила 31.84 ± 2.48 пг/мл (рис. 3.1).

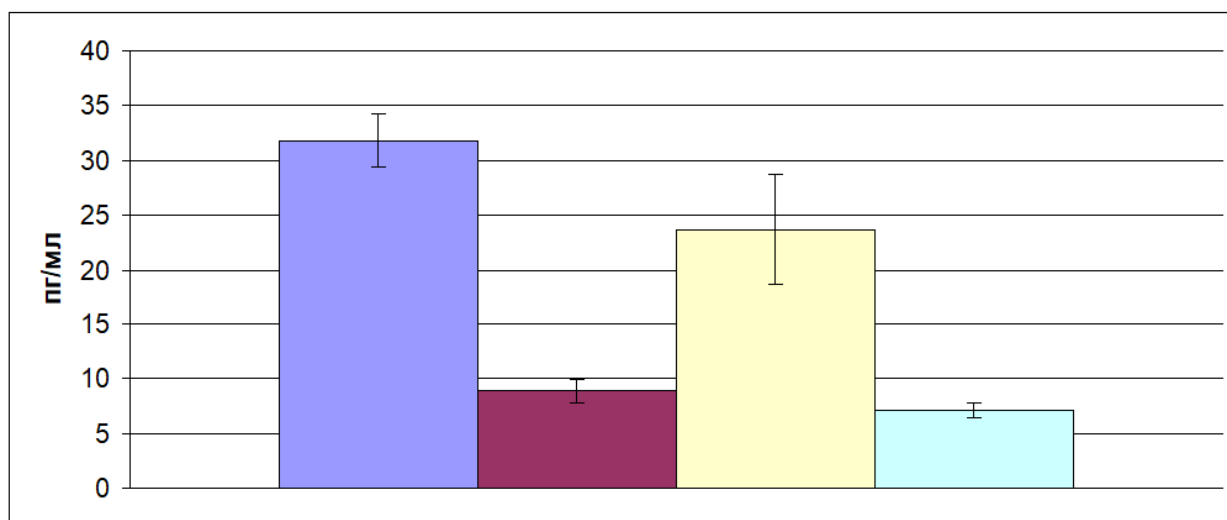


Рис. 3.1. Концентрація мелатоніну у сироватці крові інтактних щурів (12/12-годинний цикл «світло-темрява», група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення (група 2) – стовпчик 2; призначення щурам ВКВЛД (модель МС, група 4) – стовпчик 3; постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 4.

У разі ЦО щурів вірогідно зменшувався вміст МТ у сироватці крові до 8.86 ± 1.14 пг/мл, тобто на 72.2% ($P < 0.001$) порівняно з результатом 1-ї групи, що свідчить про розвиток гіпомелатоніемії. При призначенні ВКВЛД концентрація МТ становила 23.67 ± 2.75 пг/мл, що на 25.7% ($P < 0.05$) було меншим за результат контролю, але у 2.7 рази ($P < 0.001$) перевищувало значення 2-ї групи.

За умов поєднаної дії ЦО та дієти концентрація МТ в сироватці крові достовірно знижувалася до 7.10 ± 0.69 пг/мл. Це було на 77.7% нижче ($P < 0.001$), ніж у 1-й групі та на 70,0% ($P < 0.001$) – у 4-й групі, але істотно не відрізнялося від показника 2-ї групи.

Висновки до п. 3.1

- 1) цілодобове освітлення щурів протягом 30 діб є ефективним засобом моделювання гіпомелатоніемії;
- 2) призначення ВКВЛД вірогідно зменшує концентрацію МТ, але значно меншою мірою, ніж це відбувається при ЦО тварин;
- 3) концентрація МТ у сироватці крові щурів, що зазнавали ЦО на тлі призначення щурам ВКВЛД, істотно не відрізняється від значення групи з окремою дією світлового чинника.

3.2. Зміни показників вуглеводного обміну за умов експериментального метаболічного синдрому та різного фотоперіоду

За нашими даними, концентрація глюкози у сироватці крові інтактних щурів, що утримувалися за 12/12-годинного циклу «світло-темрява», становила 4.94 ± 0.24 ммоль/л (рис. 3.2). За умов ЦО значення цього показника сягало 5.16 ± 0.20 ммоль/л, а при утриманні тварин у постійній темряві – 4.96 ± 0.17 ммоль/л, що вірогідно не відрізнялося від результату контролю.

Призначення ВКВЛД вірогідно підвищувало концентрацію глюкози до 7.16 ± 0.27 ммоль/л, що на 44.9% ($P < 0.001$) перевищувало значення 1-ї групи.

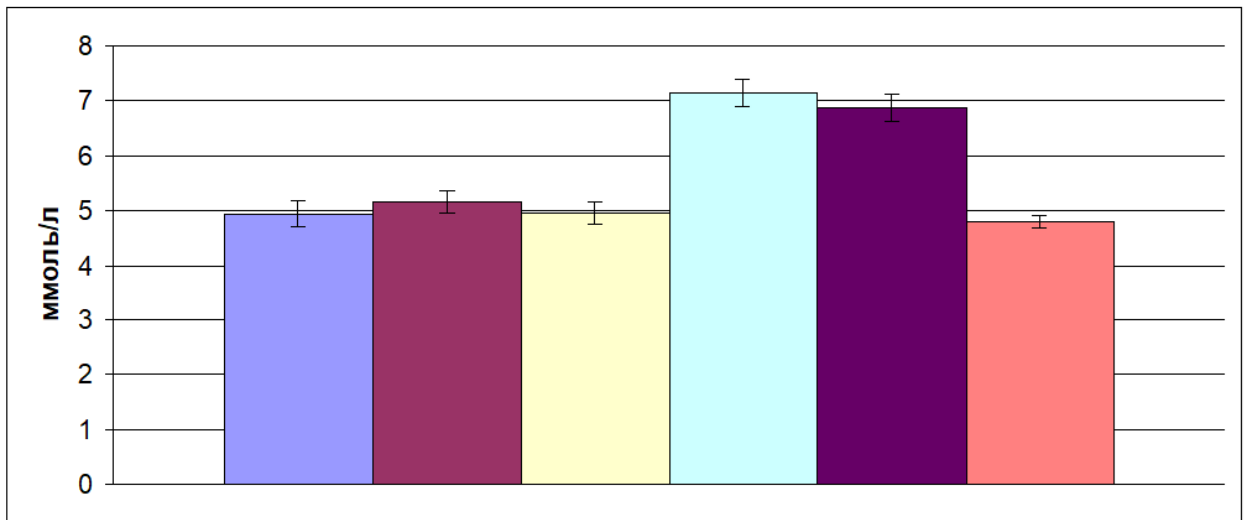


Рис. 3.2. Концентрація глюкози у сироватці крові інтактних щурів (12/12-годинний цикл «світло-темрява», група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення (група 2) – стовпчик 2; постійної темряви (група 3) – стовпчик 3; призначення щурам ВКВЛД (модель МС, група 4) – стовпчик 4; постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 5; постійної темряви на тлі ВКВЛД (група 6) – стовпчик 6.

За умов ЦО щурів на тлі ВКВЛД концентрація глюкози підвищувалася до 6.89 ± 0.25 ммоль/л, що на 39.5% ($P < 0.001$) перевищувало результат 1-ї групи та на 33.5% ($P < 0.001$) – 2-ї групи. Проте вірогідних відмінностей від значення 4 групи не виявлено.

Утримання тварин у постійній темряві на тлі ВКВЛД суттєво не змінювало вміст глюкози (4.80 ± 0.11 ммоль/л) порівняно зі значеннями перших 3-х груп, проте він був на 33.0% ($P < 0.001$) був менший за результат 4-ї групи.

Концентрація INS в сироватці крові інтактних щурів, що утримувалися за 12/12-годинного циклу «світло-темрява», становила 1.45 ± 0.23 мкОд/мл (рис. 3.3). За умов ЦО значення цього показника було 2.22 ± 0.18 мкОд/мл, що на 53.1% ($P < 0.05$) перевищувало результат контролю.

Призначення ВКВЛД вірогідно підвищувало вміст INS до 4.67 ± 0.26 мкОд/мл, що у 3.2 раза ($P < 0.001$) перевищувало значення 1-ї групи.

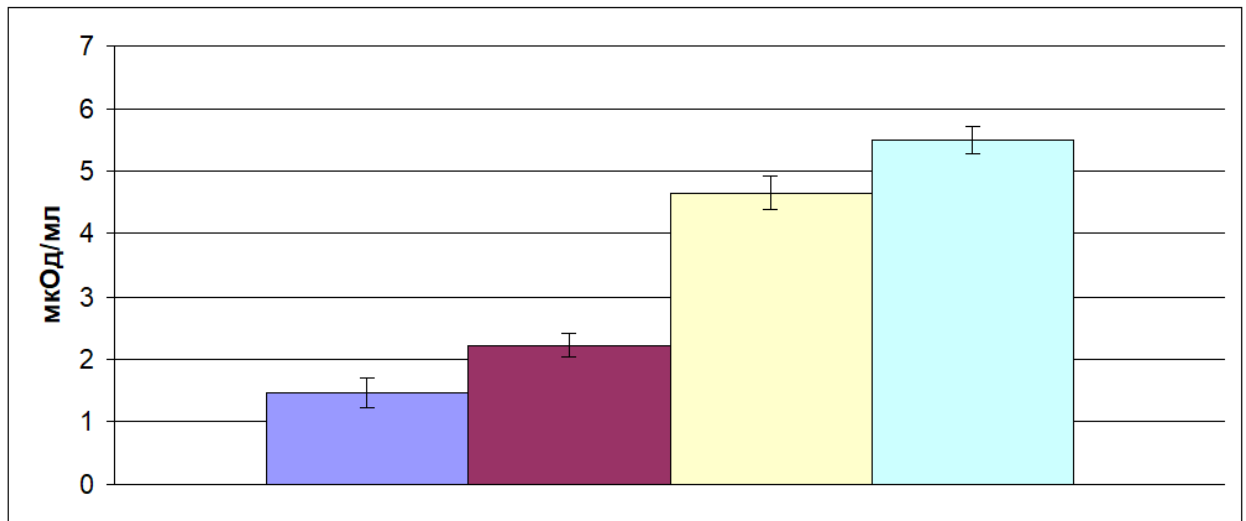


Рис. 3.3. Концентрація інсуліну у сироватці крові інтактних щурів (12/12-годинний цикл «світло-темрява», група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення (група 2) – стовпчик 2; призначення щурам ВКВЛД (модель МС, група 4) – стовпчик 3; постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 4.

За умов ЦО щурів на тлі ВКВЛД концентрація INS у сироватці крові підвищувалася до 5.5 ± 0.22 мкОд/мл, що у 3.8 раза ($P < 0.001$) перевищувало результат 1-ї групи, в 2.5 раза ($P < 0.001$) – 2-ї групи, та на 17.8% ($P < 0.05$) – 4-ї групи.

Розрахунок індексу НОМА-ІР у інтактних щурів, що утримувалися за 12/12-годинного циклу «світло-темрява», показав значення 0.32 ± 0.06 (рис. 3.4). За умов ЦО індекс НОМА-ІР становив 0.50 ± 0.04 , що на 56.3% ($P < 0.05$) перевищувало результат контролю.

Призначення ВКВЛД вірогідно підвищувало НОМА-ІР до 1.42 ± 0.08 , що у 4.4 раза ($P < 0.001$) перевищувало значення 1-ї групи.

За умов ЦО щурів на тлі ВКВЛД індекс НОМА-IR становив 1.17 ± 0.04 , тобто у 3.7 раза ($P < 0.001$) перевищував результат 1-ї групи, в 2.34 раза ($P < 0.001$) – 2-ї групи, але на 17.6% ($P < 0.02$) був меншим за значення 4-ї групи.

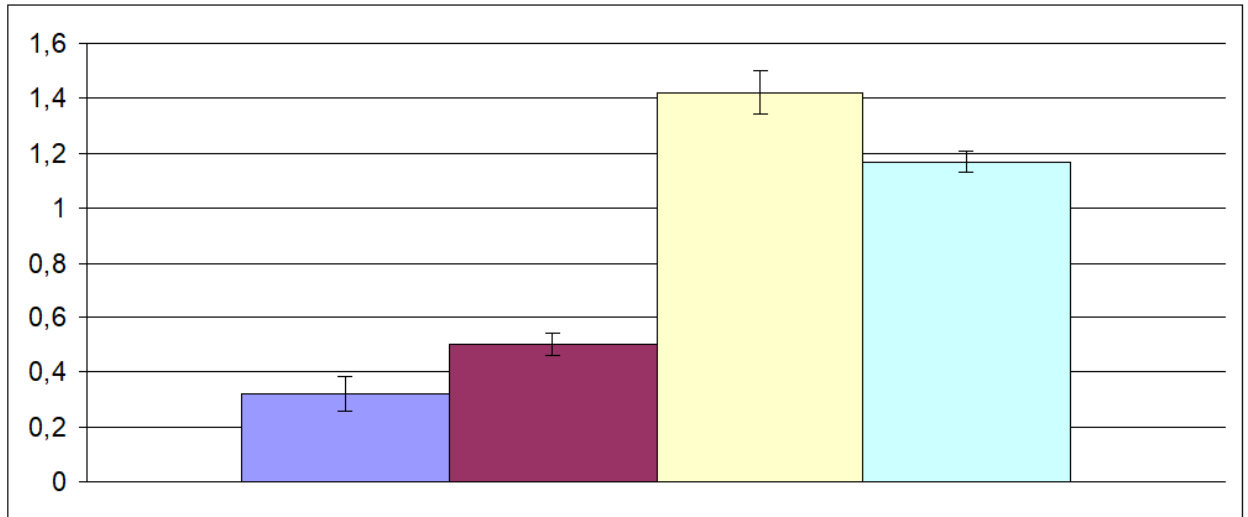


Рис. 3.4. Індекс НОМА-IR у інтактних щурів (12/12-годинний цикл «світло-темрява», група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення (група 2) – стовпчик 2; призначення щурам ВКВЛД (модель МС, група 4) – стовпчик 3; постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 4.

Висновки до п. 3.2:

1) цілодобове освітлення щурів протягом 30 діб збільшує вміст у сироватці крові інсуліну, викликає розвиток інсулінорезистентності при збереженні нормоглікемії;

2) призначення ВКВЛД супроводжується гіперглікемією та гіперінсулінемією та розвитком інсулінорезистентності, що істотно перевищує таку при цілодобовому освітленні;

3) цілодобове освітлення тварин у поєднанні з ВКВЛД призводить до розвитку гіперінсулінемії, що перевищує таку при окремій дії світла та дієти,

проте рівень гіперглікемії та інсулінорезистентність за цих умов перевищують показники групи із застосуванням ВКВЛД;

4) утримання тварин у постійній темряві на тлі ВКВЛД вірогідно зменшує концентрацію глюкози у сироватці крові порівняно з окремим застосуванням названої дієти.

3.3. Зміни показників ліпідного обміну за умов експериментального метаболічного синдрому та різного фотоперіоду

Концентрація загального холестеролу в сироватці крові інтактних щурів, що утримувалися за 12/12-годинного циклу «світло-темрява», становила 2.39 ± 0.29 ммоль/л (рис. 3.5). За умов ЦО значення цього показника було 2.39 ± 0.25 ммоль/л, а при утриманні тварин у постійній темряві – 2.33 ± 0.26 ммоль/л. При призначенні ВКВЛД вміст загального холестеролу становив 2.48 ± 0.34 ммоль/л, за умов ЦО на тлі ВКВЛД – 2.62 ± 0.30 ммоль/л, а за постійної темряви на тлі ВКВЛД – 2.39 ± 0.32 ммоль/л. При статистичному аналізі всі наведені значення між собою вірогідно не відрізнялися.

За нашими даними, концентрація HDL холестеролу в сироватці крові інтактних щурів, що утримувалися за 12/12-годинного циклу «світло-темрява», відповідала значенню 0.63 ± 0.04 ммоль/л (рис. 3.6). За умов ЦО та утримання тварин у постійній темряві значення цього показника суттєво не змінювалося та становило 0.56 ± 0.04 і 0.64 ± 0.03 ммоль/л відповідно.

Застосування ВКВЛД вірогідно зменшувало вміст HDL холестеролу до 0.56 ± 0.04 ммоль/л, що на 28.6% ($P < 0.01$) було меншим за результат 1-ї групи.

За умов ЦО щурів на тлі ВКВЛД концентрація HDL холестеролу знижувалася до 0.23 ± 0.02 ммоль/л, що на 63.5% ($P < 0.001$) було меншим за значення 1-ї групи та на 58.9% ($P < 0.001$) – 2-ї групи. Проте вірогідних відмінностей від значення 4 групи не виявлено.

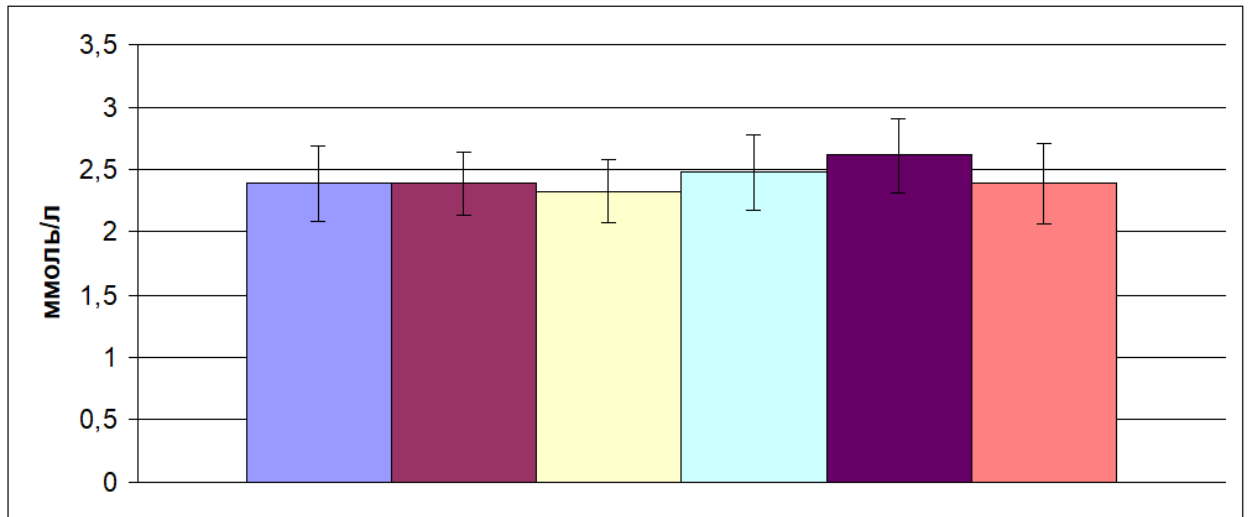


Рис. 3.5. Концентрація загального холестеролу в сироватці крові інтактних щурів (12/12-годинний цикл «світло-темрява», група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення (група 2) – стовпчик 2; постійної темряви (група 3) – стовпчик 3; призначення щурам ВКВЛД (модель МС, група 4) – стовпчик 4; постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 5; постійної темряви на тлі ВКВЛД (група 6) – стовпчик 6.

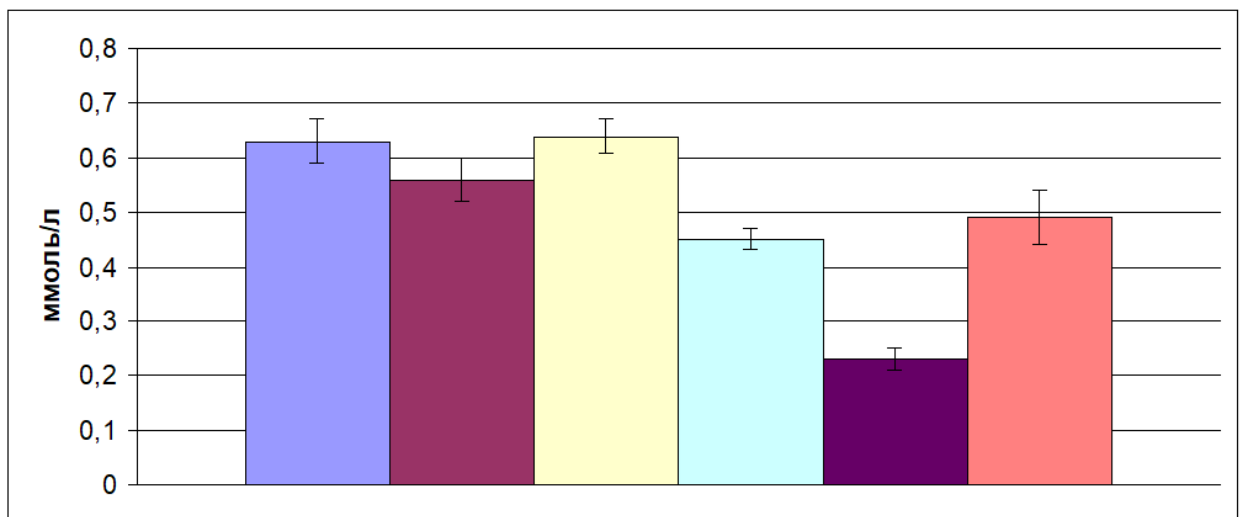


Рис. 3.6. Концентрація HDL холестеролу в сироватці крові інтактних щурів (12/12-годинний цикл «світло-темрява», група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення (група 2) – стовпчик 2; постійної темряви (група 3) – стовпчик 3; призначення щурам ВКВЛД (модель МС, група 4) – стовпчик 4; постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 5; постійної темряви на тлі ВКВЛД (група 6) – стовпчик 6.

Утримання тварин у постійній темряві на тлі ВКВЛД призводило до зниження концентрації HDL холестеролу до 0.49 ± 0.05 ммоль/л, що було на 22.2% та 23.4% менше порівняно з результатами 1-ї та 3-ї груп відповідно (обидва за $P < 0.05$). Проте це значення суттєво не відрізнялося від даних 4-ї групи.

Концентрація LDL холестеролу в сироватці крові інтактних щурів, що утримувалися за 12/12-годинного циклу «світло-темрява», становила 1.47 ± 0.29 ммоль/л (рис. 3.7). За умов ЦО значення цього показника було 1.41 ± 0.23 ммоль/л, а при утриманні тварин у постійній темряві – 1.40 ± 0.24 ммоль/л. При призначенні ВКВЛД вміст LDL холестеролу становив 1.31 ± 0.35 ммоль/л, за умов ЦО на тлі ВКВЛД – 1.43 ± 0.29 ммоль/л, а за постійної темряви на тлі ВКВЛД – 1.21 ± 0.33 ммоль/л. При статистичному аналізі всі наведені значення між собою вірогідно не відрізнялися.

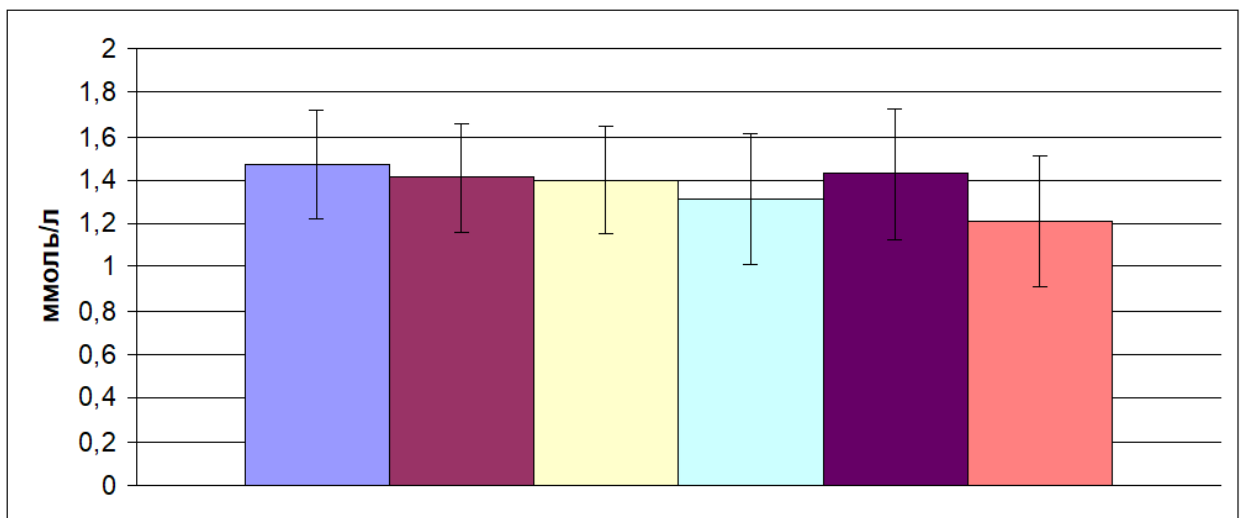


Рис. 3.7. Концентрація LDL холестеролу в сироватці крові інтактних щурів (12/12-годинний цикл «світло-темрява», група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення (група 2) – стовпчик 2; постійної темряви (група 3) – стовпчик 3; призначення щурам ВКВЛД (модель МС, група 4) – стовпчик 4; постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 5; постійної темряви на тлі ВКВЛД (група 6) – стовпчик 6.

Вміст VLDL холестеролу в сироватці крові інтактних щурів, що утримувалися за 12/12-годинного циклу «світло-темрява», відповідала значенню 0.29 ± 0.02 ммоль/л (рис. 3.8). За умов ЦО значення цього показника було 0.43 ± 0.04 ммоль/л, що на 48.3% ($P < 0.01$) перевищувало результат 1-ї групи. При утриманні тварин у постійній темряві концентрація VLDL холестеролу відповідала значенню контролю – 0.29 ± 0.02 ммоль/л.

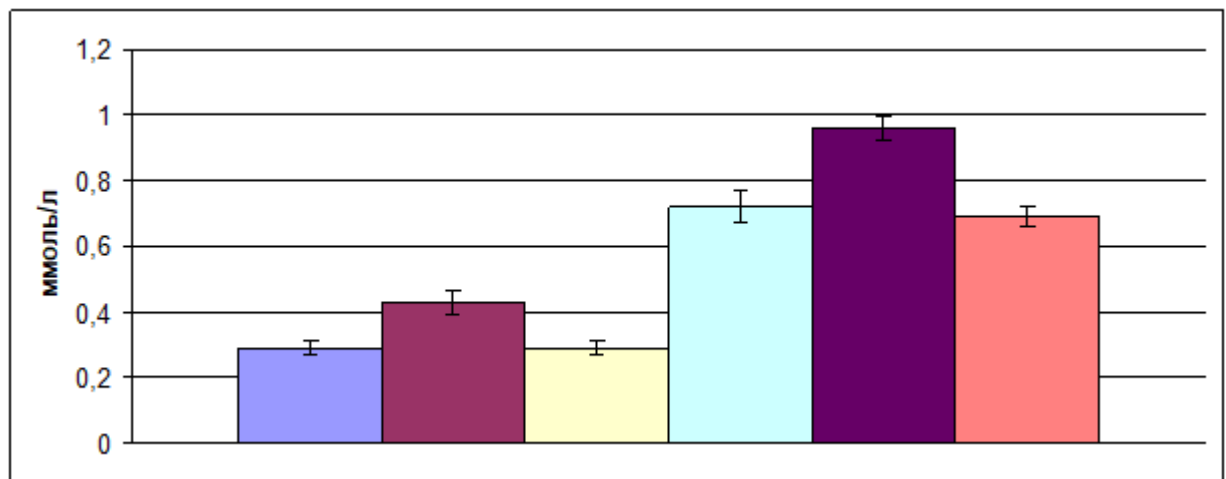


Рис. 3.8. Концентрація VLDL холестеролу в сироватці крові інтактних щурів (12/12-годинний цикл «світло-темрява», група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення (група 2) – стовпчик 2; постійної темряви (група 3) – стовпчик 3; призначення щурам ВКВЛД (модель МС, група 4) – стовпчик 4; постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 5; постійної темряви на тлі ВКВЛД (група 6) – стовпчик 6.

Застосування ВКВЛД вірогідно збільшувало вміст VLDL холестеролу до 0.72 ± 0.05 ммоль/л, що в 2.5 раза ($P < 0.001$) перевищувало результат 1-ї групи.

За умов ЦО щурів на тлі ВКВЛД концентрація VLDL холестеролу зростала до 0.96 ± 0.04 ммоль/л, що у 3.3 раза ($P < 0.001$) було більшим за значення 1-ї групи, в 2.2 раза ($P < 0.001$) – 2-ї групи, та на 33.3% ($P < 0.01$) – 4-ї групи.

При утриманні тварин у постійній темряві на тлі ВКВЛД вміст становив 0.69 ± 0.03 ммоль/л, що у 2.4 раза було вищим за результат 1-ї групи та 3-ї груп (обидва за $P < 0.001$). Проте вірогідних відмінностей від значення 4 групи не виявлено.

Концентрація TAG у сироватці крові інтактних щурів, що утримувалися за 12/12-годинного циклу «світло-темрява», становила 0.65 ± 0.05 ммоль/л (рис. 3.9). За умов ЦО значення цього показника було 0.94 ± 0.09 ммоль/л, що на 44.6% ($P < 0.02$) перевищувало результат 1-ї групи. При утриманні тварин у постійній темряві вміст TAG суттєво не відрізнялася від контролю – 0.63 ± 0.05 ммоль/л.

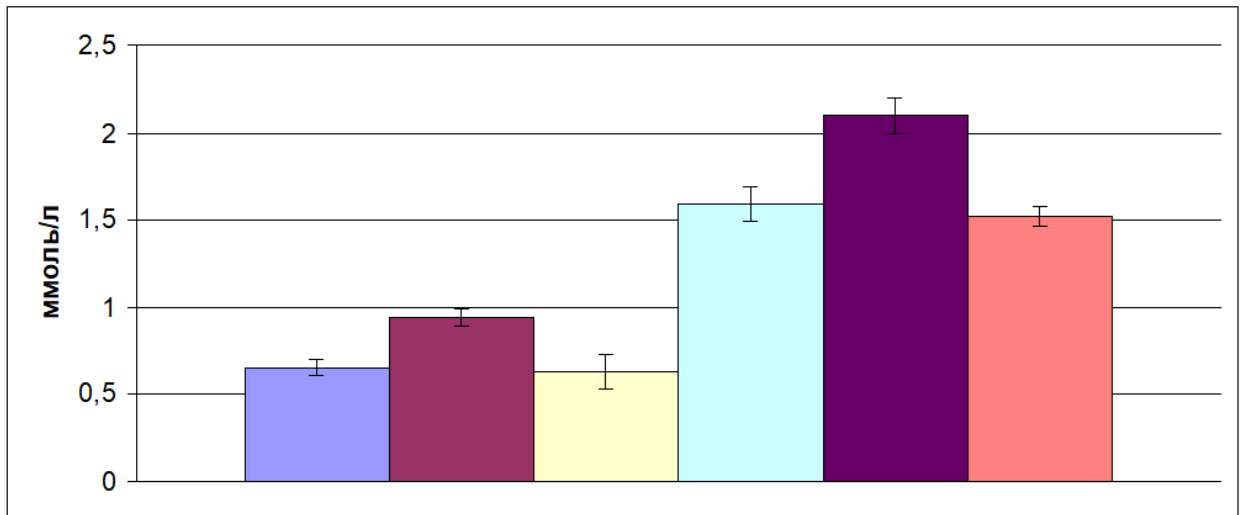


Рис. 3.9. Концентрація TAG у сироватці крові інтактних щурів (12/12-годинний цикл «світло-темрява», група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення (група 2) – стовпчик 2; постійної темряви (група 3) – стовпчик 3; призначення щурам ВКВЛД (модель МС, група 4) – стовпчик 4; постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 5; постійної темряви на тлі ВКВЛД (група 6) – стовпчик 6.

Призначення ВКВЛД вірогідно збільшувало вміст TAG до 1.59 ± 0.10 ммоль/л, що в 2.44 раза ($P < 0.001$) перевищувало результат 1-ї групи.

За умов ЦО щурів на тлі ВКВЛД концентрація TAG зростала до 2.10 ± 0.10 ммоль/л, що у 3.23 раза ($P < 0.001$) було більшим за значення 1-ї групи, в 2.23 раза ($P < 0.001$) – 2-ї групи, та на 32.1% ($P < 0.01$) – 4-ї групи.

При утриманні тварин у постійній темряві на тлі ВКВЛД вміст становив 1.52 ± 0.06 ммоль/л, що у 2.33 і 2.41 раза було вищим за відповідні результати 1-ї та 3-ї груп (обидва за $P < 0.001$). Проте вірогідних відмінностей від значення 4 групи не виявлено.

Індекс атерогенності, розрахований для інтактних щурів, що утримувалися за 12/12-годинного циклу «світло-темрява», становив 2.87 ± 0.52 (рис. 3.10). При утриманні тварин за умов ЦО та постійної темряви значення цього показника було 3.37 ± 0.42 та 2.65 ± 0.37 відповідно, що вірогідно не відрізнялося від результату контролю.

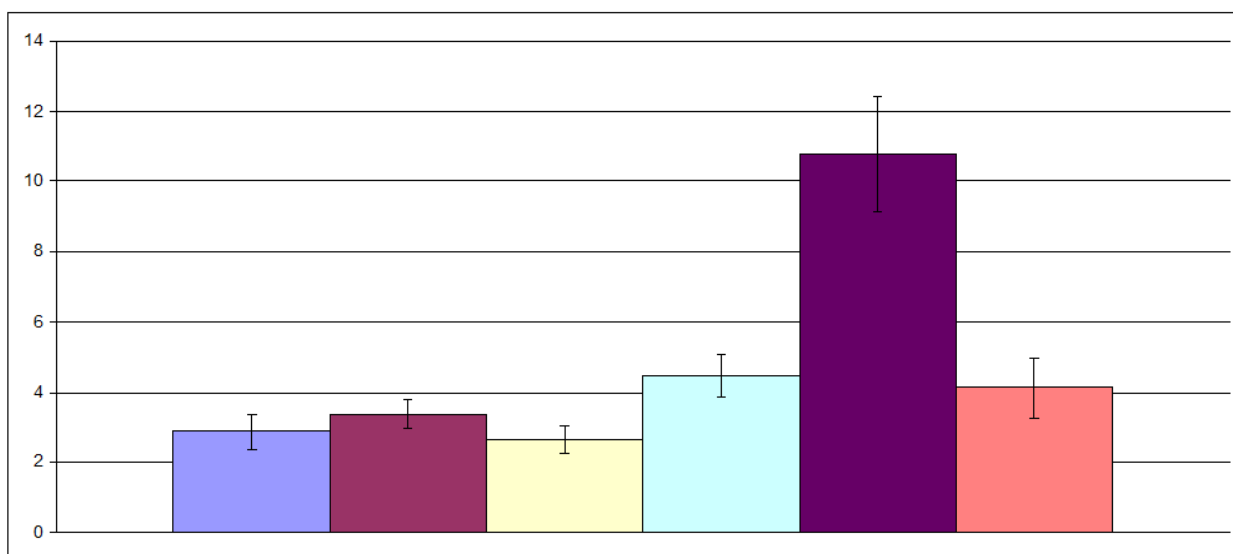


Рис. 3.10. Індекс атерогенності у інтактних щурів (12/12-годинний цикл «світло-темрява», група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення (група 2) – стовпчик 2; постійної темряви (група 3) – стовпчик 3; призначення щурам ВКВЛД (модель МС, група 4) – стовпчик 4; постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 5; постійної темряви на тлі ВКВЛД (група 6) – стовпчик 6.

При застосуванні ВКВЛД індекс атерогенності становив 4.49 ± 0.61 , що також істотно не відрізнялося від значень наведених вище груп.

За умов ЦО щурів на тлі ВКВЛД індекс атерогенності зростав до 10.79 ± 1.63 , що у 3.8 раза ($P < 0.001$) перевищувало результат 1-ї групи та у 3.2 раза ($P < 0.001$) – 2-ї групи, та на у 2.4 раза ($P < 0.01$) – 4-ї групи.

Утримання тварин у постійній темряві на тлі ВКВЛД суттєво не змінювало індекс атерогенності (4.12 ± 0.84) порівняно зі значеннями груп порівняння.

Індекс маси тіла (ІМТ) інтактних щурів становив 0.70 ± 0.02 (рис. 3.11). ЦО щурів істотно не впливало на цей показник. Призначення ВКВЛД вірогідно збільшувало ІМТ до 0.77 ± 0.01 , тобто на 10.0 % ($P < 0.01$) порівняно з контролем.

ЦО щурів на тлі призначення їм ВКВЛД підвищувало ІМТ до 0.85 ± 0.01 , що перевищувало на 21.4 % ($P < 0.001$) результат 1-ї групи, на 13.3% ($P < 0.01$) – 2-ї групи, на 10.4% ($P < 0.01$) – 4-ї групи.

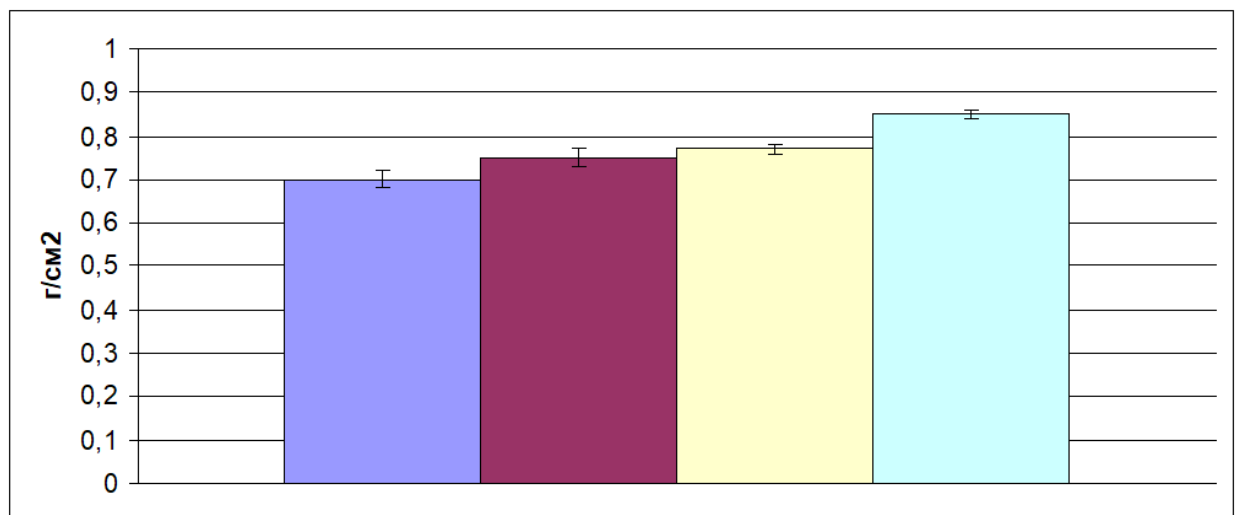


Рис. 3.11. Індекс маси тіла інтактних щурів (12/12-годинний цикл «світло-темрява», група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення (група 2) – стовпчик 2; призначення щурам ВКВЛД (модель МС, група 4) – стовпчик 3; постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 4.

Маса вісцерального жиру, що включає мезентеріальний, ретроперитонеальний і епідидимальний жир, інтактних щурів становила 1.6 ± 0.1 г (рис 3.12). ЦО щурів істотно не змінювало цей показник. Застосування ВКВЛД вірогідно підвищувало масу вісцерального жиру до 2.8 ± 0.1 г, тобто та 75.0 % ($P < 0.001$) порівняно з контролем

ЦО щурів на тлі призначення їм ВКВЛД підвищувало масу вісцерального жиру до 3.3 ± 0.1 г, що перевищувало у 2.1 раза значення 1-ї групи, на 57.1% – 2-ї, на 17.9% (всі на рівні $P < 0.001$) – 4-ї групи.

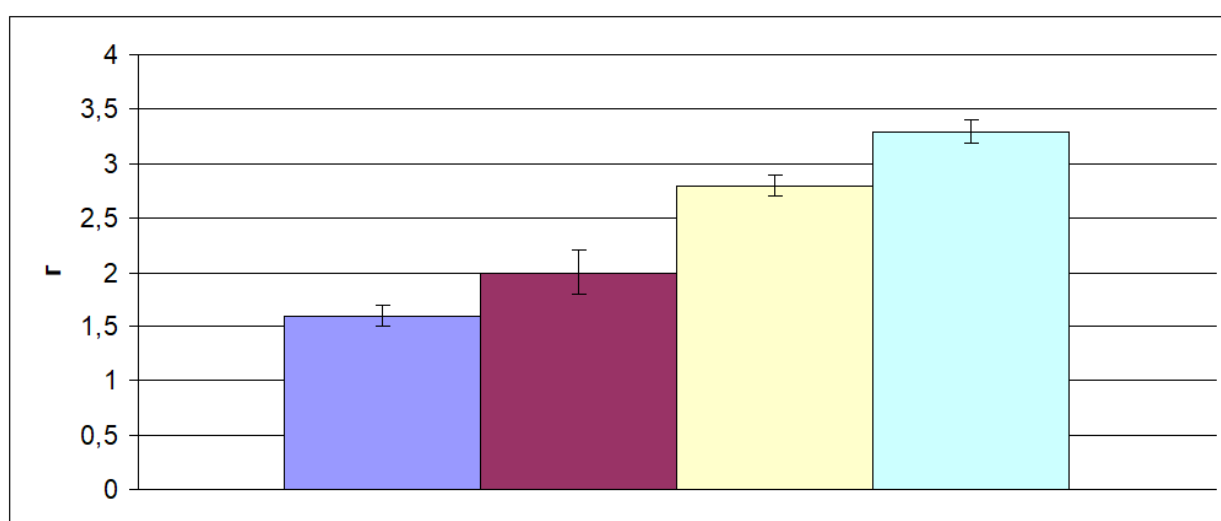


Рис. 3.12. Маса вісцерального жиру інтактних щурів (12/12-годинний цикл «світло-темрява», група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення (група 2) – стовпчик 2; призначення щурам ВКВЛД (модель МС, група 4) – стовпчик 3; постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 4.

Висновки до п. 3.3:

1) цілодобове освітлення щурів протягом 30 діб збільшує вміст у сироватці крові концентрацію VLDL холестеролу і TAG, проте ці коливання не призводять до вірогідних змін індексу атерогенності, ІМТ і маси вісцерального жиру;

2) призначення ВКВЛД зменшує у сироватці крові вміст HDL холестеролу, збільшує концентрацію VLDL холестеролу і TAG, а також ІМТ і масу вісцерального жиру, проте ці коливання не викликають істотних змін індексу атерогенності;

3) цілодобове освітлення тварин у поєднанні з ВКВЛД супроводжується більш значними проявами дисліпопротеїнемії, гіпо- α -ліпопротеїнемії, гіпертриацилгліцеролемії, а також вірогідним зростанням індексу атерогенності, ІМТ і маси вісцерального жиру порівняно з результатами груп з окремим впливом світла та дієти;

4) утримання тварин у постійній темряві суттєво не впливає на ліпідний спектр крові, поєднання цих експериментальних умов з призначенням щурам ВКВЛД вірогідно не змінює ці показники порівняно з окремим застосуванням названої дієти.

3.4. Зміни показників системної запальної відповіді за умов експериментального метаболічного синдрому та різного фотоперіоду

За нашими даними, концентрація TNF- α у сироватці крові інтактних щурів, що утримувалися за 12/12-годинного циклу «світло-темрява», становила 34.02 ± 2.00 пг/мл (рис. 3.13). За умов ЦО значення цього показника сягало 58.03 ± 7.00 пг/мл, що на 70.6% ($P < 0.01$) перевищувало контроль.

Призначення ВКВЛД вірогідно підвищувало вміст TNF- α до 85.07 ± 9.25 пг/мл, що у 2.5 раза ($P < 0.001$) перевищувало значення 1-ї групи.

За умов ЦО щурів на тлі ВКВЛД концентрація TNF- α зростала до 109.75 ± 6.01 пг/мл, що у 3.2 раза ($P < 0.001$) було більшим за значення 1-ї групи, на 89.1% ($P < 0.001$) – 2-ї групи, та на 29.0% ($P < 0.05$) – 4-ї групи.

Вміст С-реактивного білка в сироватці крові інтактних щурів, що утримувалися за 12/12-годинного циклу «світло-темрява», становив 4.08 ± 0.12 нг/мл (рис. 3.14). За умов ЦО значення цього показника було визначено як 6.66 ± 0.31 нг/мл, що на 63.2% ($P < 0.01$) перевищувало контроль.

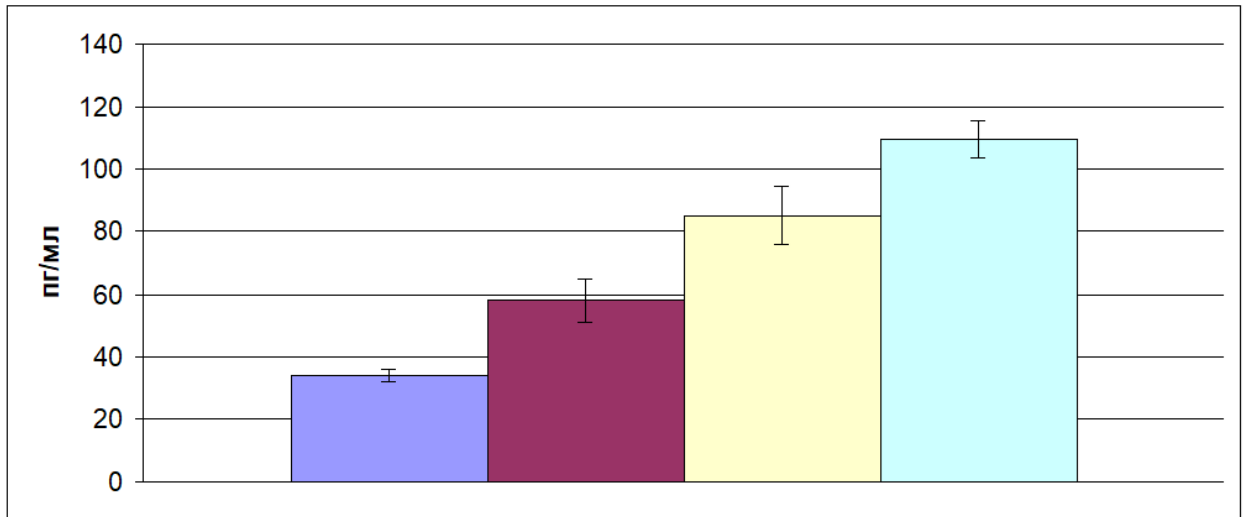


Рис. 3.13. Концентрація TNF- α у сироватці крові інтактних щурів (12/12-годинний цикл «світло-темрява», група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення (група 2) – стовпчик 2; призначення щурам ВКВЛД (модель МС, група 4) – стовпчик 3; постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 4.

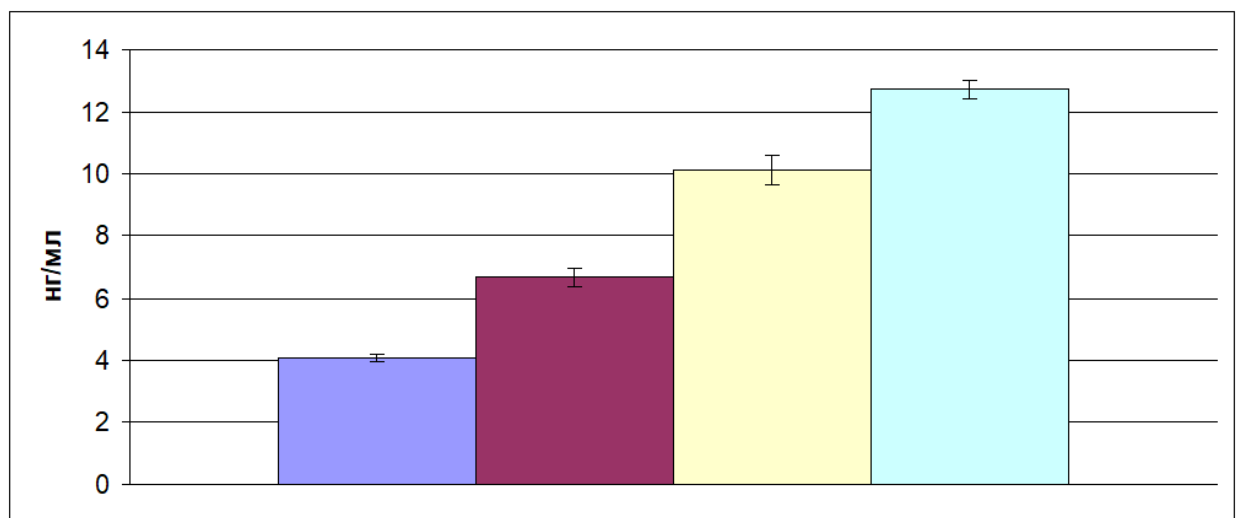


Рис. 3.14. Концентрація С-реактивного білка в сироватці крові інтактних щурів (12/12-годинний цикл «світло-темрява», група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення (група 2) – стовпчик 2; призначення щурам ВКВЛД (модель МС, група 4) – стовпчик 3; постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 4.

Застосування ВКВЛД вірогідно підвищувало вміст С-реактивного білка до 10.15 ± 0.48 нг/мл, що у 2.48 раза ($P < 0.001$) перевищувало значення 1-ї групи.

За умов ЦО щурів на тлі ВКВЛД концентрація С-реактивного білка зростала до 12.75 ± 0.31 нг/мл, що у 3.12 раза ($P < 0.001$) було більшим за значення 1-ї групи, на 91.4% ($P < 0.001$) – 2-ї групи, та на 25.6% ($P < 0.001$) – 4-ї групи.

Висновки до п. 3.4:

1) цілодобове освітлення щурів супроводжується розвитком системної запальної відповіді, на що вказує збільшення концентрації прозапального цитокіну TNF- α та гострофазного С-реактивного білка;

2) вміст маркерів системної запальної відповіді TNF- α і С-реактивного білка за умов цілодобового освітлення щурів на тлі призначення їм ВКВЛД значно перевищує такий при окремому впливі цих чинників.

3.5. Зміни показників прооксидантно-антиоксидантного стану крові за умов експериментального метаболічного синдрому та різного фотоперіоду

Концентрація вторинних продуктів ПОЛ ТВА-активних сполук у крові інтактних щурів, що утримувалися за 12/12-годинного циклу «світло-темрява», відповідала значенню 11.19 ± 0.90 мкмоль/л (рис. 3.15). За умов ЦО значення цього показника було 15.52 ± 0.46 мкмоль/л, що на 38.7% ($P < 0.01$) перевищувало результат 1-ї групи. При утриманні тварин у постійній темряві вміст ТВА-активних сполук у крові не відрізнявся від значенню контролю – 10.51 ± 0.85 мкмоль/л.

Застосування ВКВЛД вірогідно збільшувало концентрацію ТВА-активних сполук у крові до 20.57 ± 0.59 мкмоль/л, що на 83.8% ($P < 0.001$)

перевищувало результат 1-ї групи. Ці зміни вказують на активацію ПОЛ у організмі щурів.

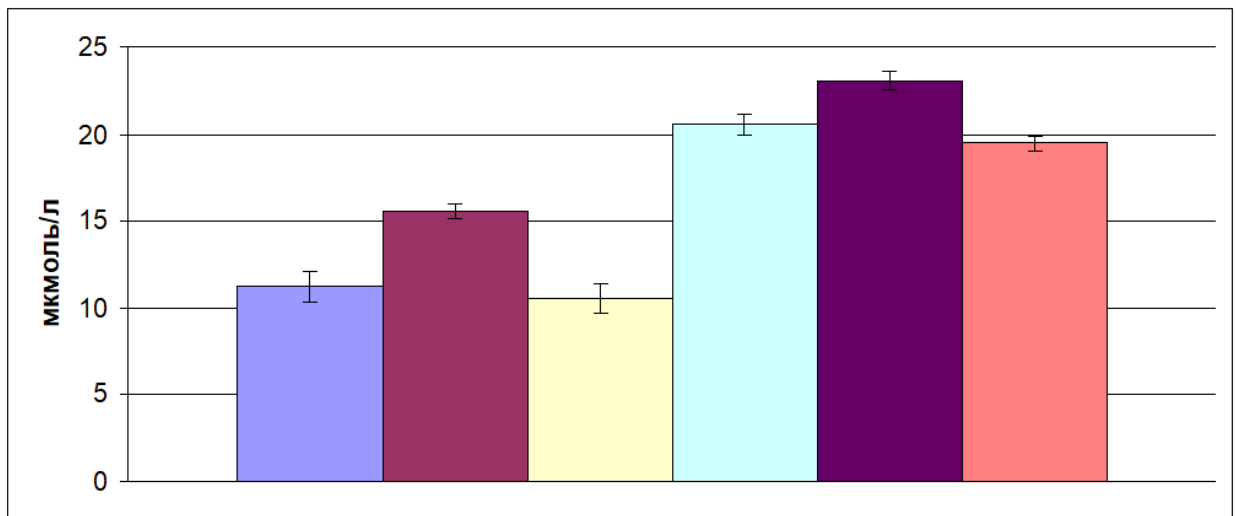


Рис. 3.15. Концентрація ТВА-активних сполук у крові інтактних щурів (12/12-годинний цикл «світло-темрява», група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення (група 2) – стовпчик 2; постійної темряви (група 3) – стовпчик 3; призначення щурам ВКВЛД (модель МС, група 4) – стовпчик 4; постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 5; постійної темряви на тлі ВКВЛД (група 6) – стовпчик 6.

За умов ЦО щурів на тлі ВКВЛД вміст ТВА-активних сполук у крові зростав до 23.04 ± 0.55 мкмоль/л, що вдвічі ($P < 0.001$) було більшим за значення 1-ї групи, на 48.5% ($P < 0.001$) – 2-ї групи, та на 12.0% ($P < 0.01$) – 4-ї групи.

При утриманні тварин у постійній темряві на тлі ВКВЛД концентрація ТВА-активних сполук у крові становила 19.47 ± 0.42 мкмоль/л, що на 74.0 і 85.3% було вищим за результат 1-ї та 3-ї груп відповідно (обидва за $P < 0.001$). Проте вірогідних відмінностей від значення 4 групи не виявлено.

Приріст концентрації ТВА-активних сполук за час 1.5-годинної інкубації крові інтактних щурів у прооксидантному залазо-аскорбатному

буферному розчині, що утримувалися за 12/12-годинного циклу «світло-темрява», відповідав значенню 14.22 ± 2.36 мкмоль/л (рис. 3.16). За умов ЦО значення цього показника було 21.43 ± 1.99 мкмоль/л, що на 50.7% ($P < 0.05$) перевищувало результат 1-ї групи. Це вказує на розвиток декомпенсованого ПОЛ у крові щурів.

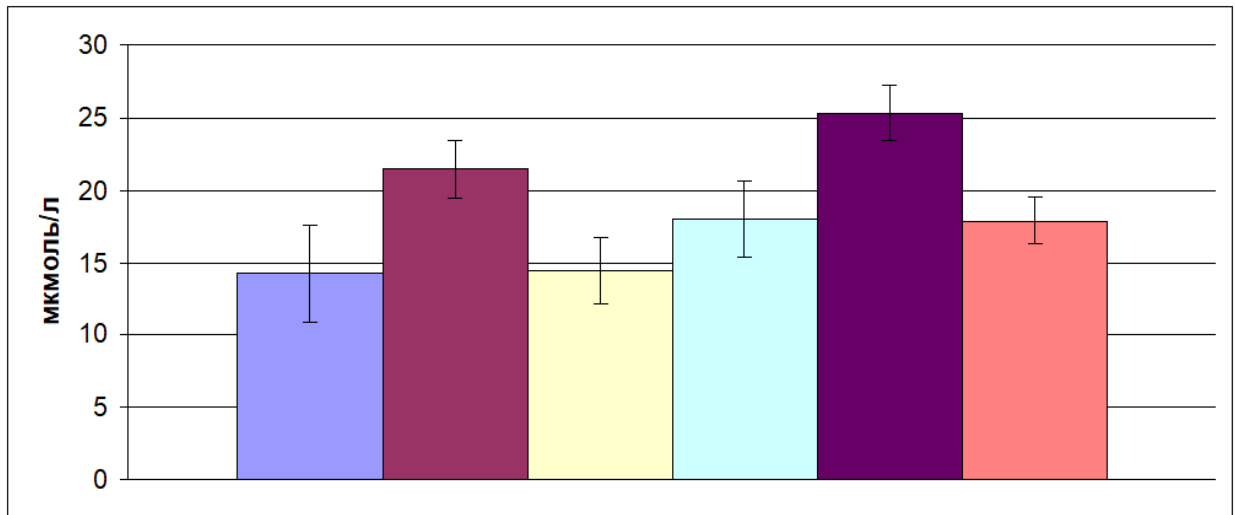


Рис. 3.16. Приріст концентрації ТВА-активних сполук за час 1.5-годинної інкубації крові інтактних щурів (12/12-годинний цикл «світло-темрява»), група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення (група 2) – стовпчик 2; постійної темряви (група 3) – стовпчик 3; призначення щурам ВКВЛД (модель МС, група 4) – стовпчик 4; постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 5; постійної темряви на тлі ВКВЛД (група 6) – стовпчик 6.

При утриманні тварин у постійній темряві приріст концентрації ТВА-активних сполук за час 1.5-годинної інкубації суттєво не відрізнявся від значенню контролю – 14.42 ± 2.31 мкмоль/л.

Призначення ВКВЛД не супроводжувалося вірогідними змінами приросту концентрації ТВА-активних сполук за час 1.5-годинної інкубації

(17.99 ± 2.64 мкмоль/л) порівняно з контролем, що є ознакою компенсованого характеру ПОЛ у крові щурів.

За умов ЦО щурів на тлі ВКВЛД приріст концентрації ТВА-активних сполук за час 1.5-годинної інкубації зростав до 25.28 ± 1.92 мкмоль/л, що на 77.8% ($P < 0.01$) перевищувало значення 1-ї групи та на 40.5% ($P < 0.05$) – 4-ї групи, але вірогідно не відрізнялося від результату 2-ї групи.

При утриманні тварин у постійній темряві на тлі ВКВЛД приріст концентрації ТВА-активних сполук за час 1.5-годинної інкубації крові становив 17.86 ± 1.63 мкмоль/л, що достовірно не відрізнялося від значень 1-ї, 3-ї та 4-ї груп.

Висновки до п. 3.5:

1) цілодобове освітлення щурів протягом 30 діб істотно збільшує концентрацію вторинних продуктів ПОЛ ТВА-активних сполук у крові та їх приріст за час 1.5-годинної інкубації у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині, що вказує на розвиток декомпенсованого ПОЛ у крові щурів;

2) призначення ВКВЛД вірогідно збільшує концентрацію вторинних продуктів ПОЛ ТВА-активних сполук у крові, але суттєво не впливає на їх приріст за час 1.5-годинної інкубації у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині, що вказує на розвиток компенсованого ПОЛ у крові щурів;

3) цілодобове освітлення тварин у поєднанні з ВКВЛД супроводжується зростанням вмісту ТВА-активних сполук у крові, що перевищує такий при окремій дії світла та дієти, проте приріст концентрації цих сполук вірогідно не відрізняється від значення групи з вітворенням ЦО.

4) утримання тварин у постійній темряві суттєво не впливає на концентрацію вторинних продуктів ПОЛ ТВА-активних сполук у крові та їх приріст за час 1.5-годинної інкубації у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині, поєднання цих експериментальних умов з призначенням

щуром ВКВЛД вірогідно не змінює ці показники порівняно з окремим застосуванням названої дієти.

Матеріали цього розділу оприлюдненні в статтях [9, 229], тезах [53, 55, 228] та опису до патенту України на корисну модель [83].

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА МЕТАБОЛІЧНІ ТА ЗАПАЛЬНІ РОЗЛАДИ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ЦІЛОДОБОВОГО ОСВІТЛЕННЯ

4.1. Оцінка адекватності режиму призначення мелатоніну за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення

Інтрагастральне введення МТ у дозі 5 мг/кг маси тіла на добу протягом 30-ти діб світлової експозиції та призначення щурам ВКВЛД, супроводжувалося нормалізацією концентрації цього гормону у сироватці крові, яка становила на час забою тварин 28.4 ± 1.6 пг/мл (рис. 4.1).

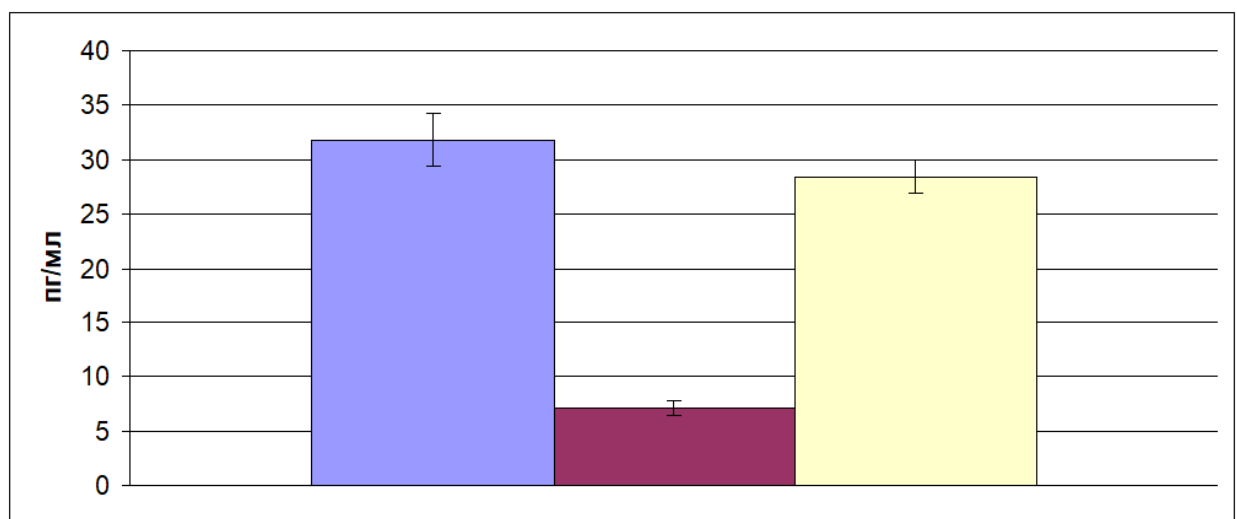


Рис. 4.1. Концентрація мелатоніну в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов екзогенного мелатоніну (група 7) – стовпчик 3.

Ці значення вірогідно не відрізнялися від результату інтактних тварин та у 4.0 раза ($P < 0.001$) перевищувало показник 5-ї групи.

Висновок до п. 4.1: вибраний режим призначення екзогенного мелатоніну за умов ВКВЛД і цілодобового освітлення є адекватним.

4.2. Вплив екзогенного мелатоніну на показники вуглеводного та ліпідного обміну за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення

Введення екзогенного МТ за умов ВКВЛД і ЦО зменшувало концентрацію глюкози у сироватці крові до 5.28 ± 0.26 ммоль/л (рис. 4.2), що було на 23.4% ($P < 0.001$) меншим за результат 5-ї групи.

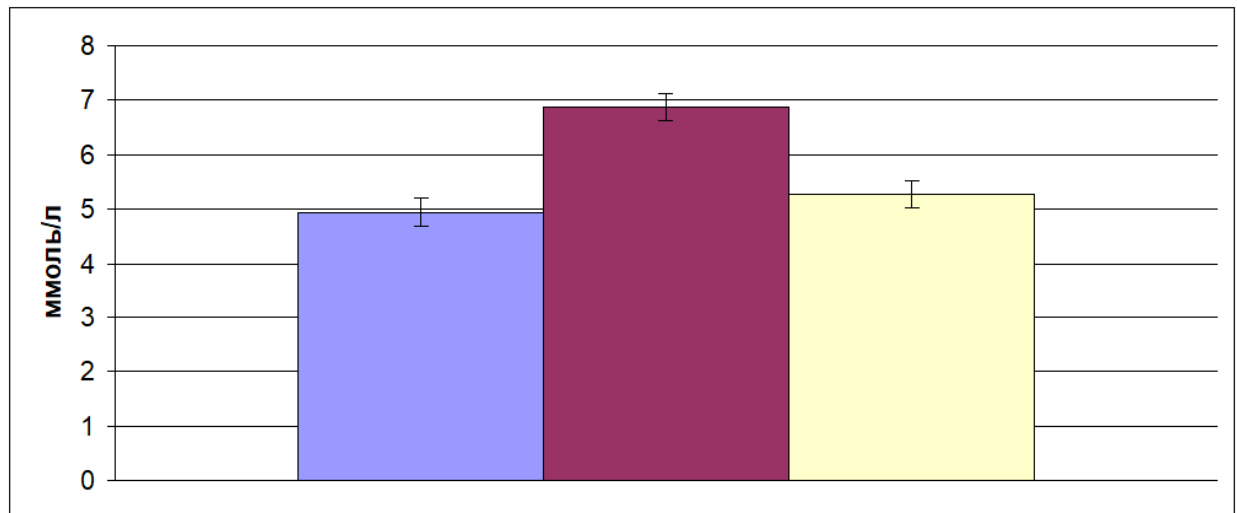


Рис. 4.2. Концентрація глюкози в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов екзогенного мелатоніну (група 7) – стовпчик 3.

При застосуванні екзогенного МТ спостерігалось зменшення концентрації INS у сироватці крові до 4.42 ± 0.39 мкОд/мл (рис. 4.3), що було на 19.6% ($P < 0.05$) меншим за результат 5-ї групи.

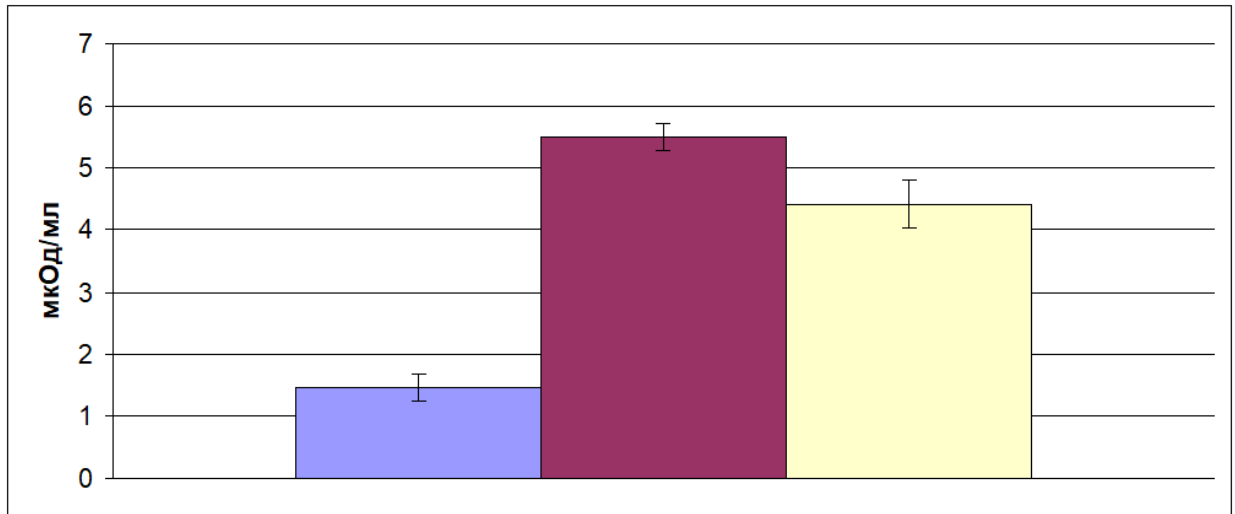


Рис. 4.3. Концентрація інсуліну в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов екзогенного мелатоніну (група 7) – стовпчик 3.

Індекс НОМА-IR за цих умов становив 1.04 ± 0.11 (рис. 4.4), що істотно не відрізнялося від значення 5-ї групи.

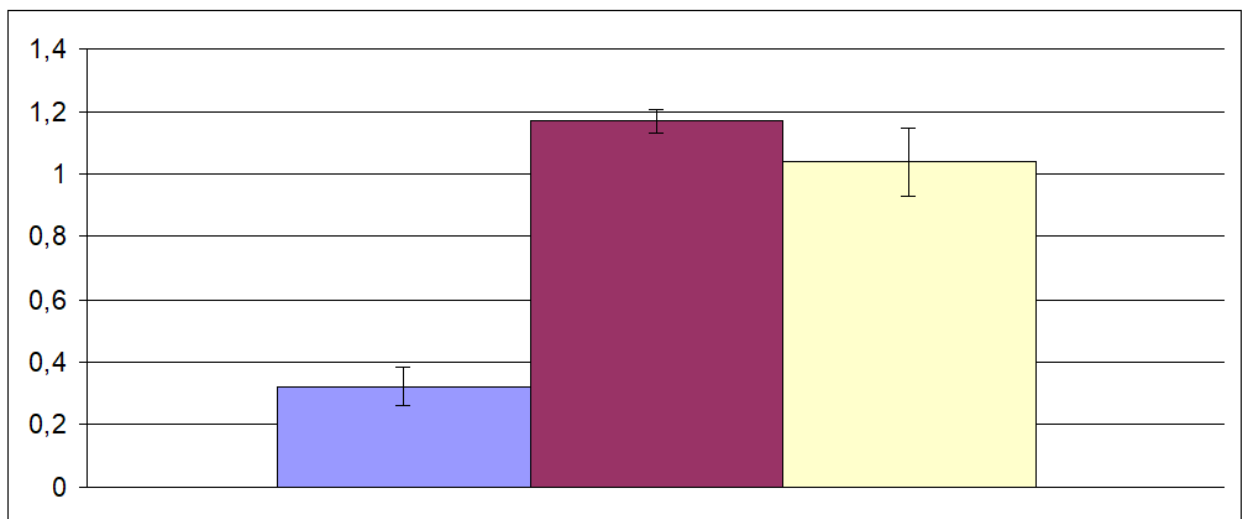


Рис. 4.4. НОМА-IR у інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов екзогенного мелатоніну (група 7) – стовпчик 3.

При введенні екзогенного МТ за умов ВКВЛД і ЦО концентрація загального холестеролу становила 2.47 ± 0.22 ммоль/л (рис. 4.5), що вірогідно не відрізнялося від значень груп порівняння.

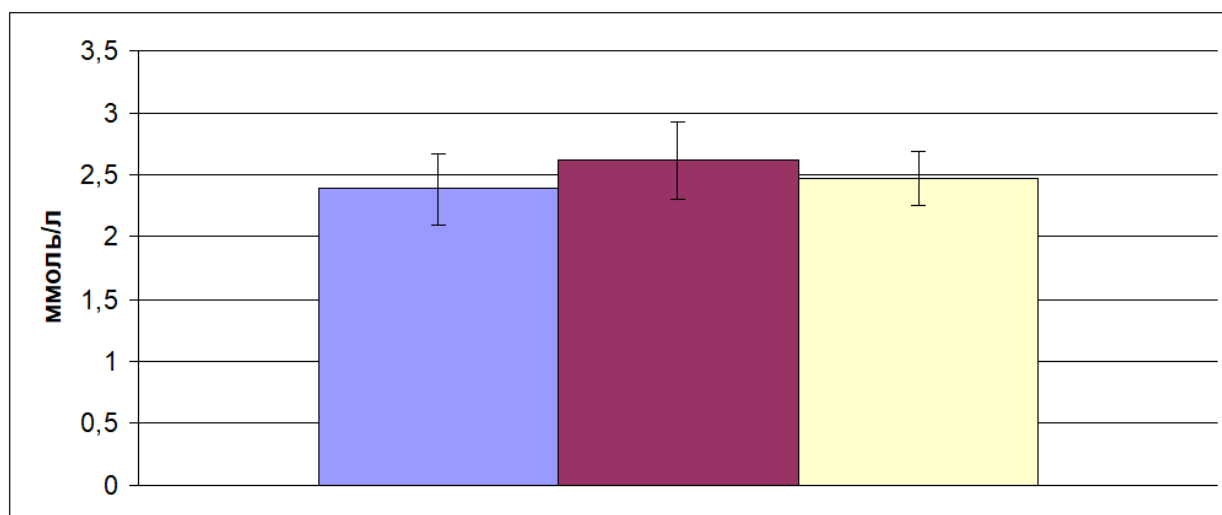


Рис. 4.5. Концентрація загального холестеролу в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов екзогенного мелатоніну (група 7) – стовпчик 3.

Застосування екзогенного МТ за умов експерименту супроводжувалося зростанням вмісту HDL холестеролу до 0.45 ± 0.02 ммоль/л (рис. 4.6), що на 95.7% ($P < 0.001$) перевищувало результат 5-ї групи.

При цьому концентрація LDL холестеролу (рис. 4.7) становила 1.37 ± 0.24 ммоль/л, що вірогідно не відрізнялося від значень 5-ї групи.

Водночас введення екзогенного МТ значно зменшувало вміст VLDL холестеролу (рис. 4.8) та TAG (рис. 4.9) до 0.65 ± 0.07 ммоль/л та 1.42 ± 0.14 ммоль/л відповідно, тобто на 32.3 і 32.4% (обидва на рівні $P < 0.01$) порівняно зі значенням 5-ї групи. Індекс атерогенності знижувався до 4.57 ± 0.60 (рис. 4.10), що було на 57.6% ($P < 0.01$) меншим за результат 5-ї групи.

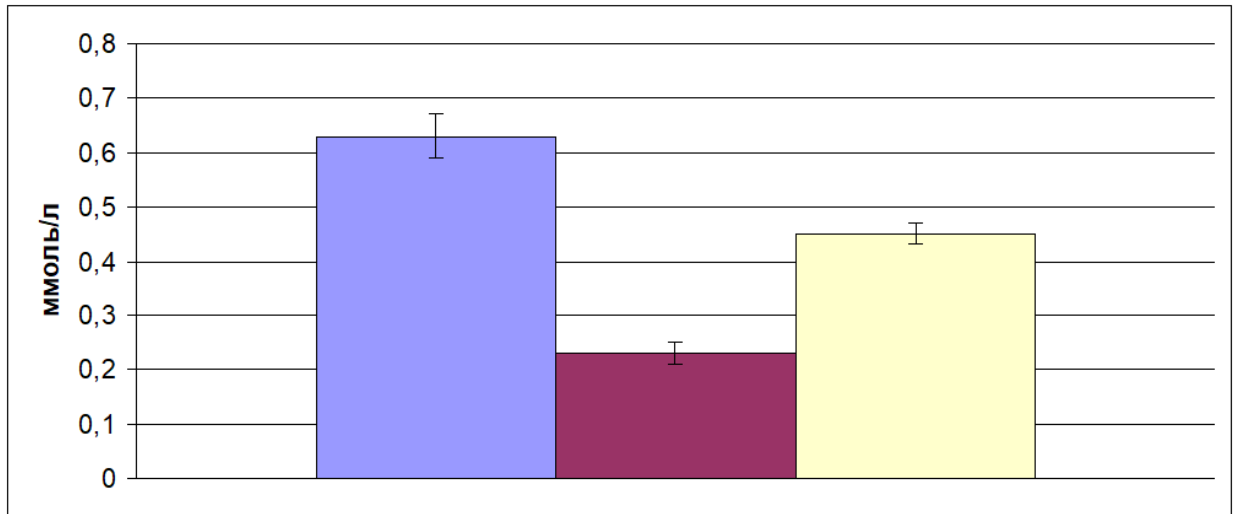


Рис. 4.6. Концентрація HDL холестеролу в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов екзогенного мелатоніну (група 7) – стовпчик 3.

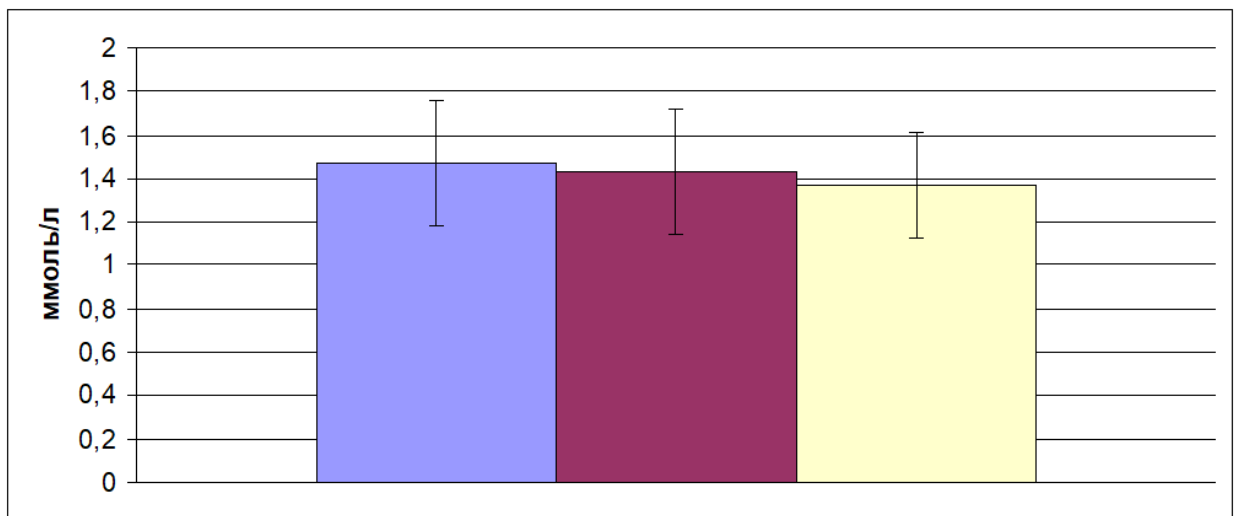


Рис. 4.7. Концентрація LDL холестеролу в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов екзогенного мелатоніну (група 7) – стовпчик 3.

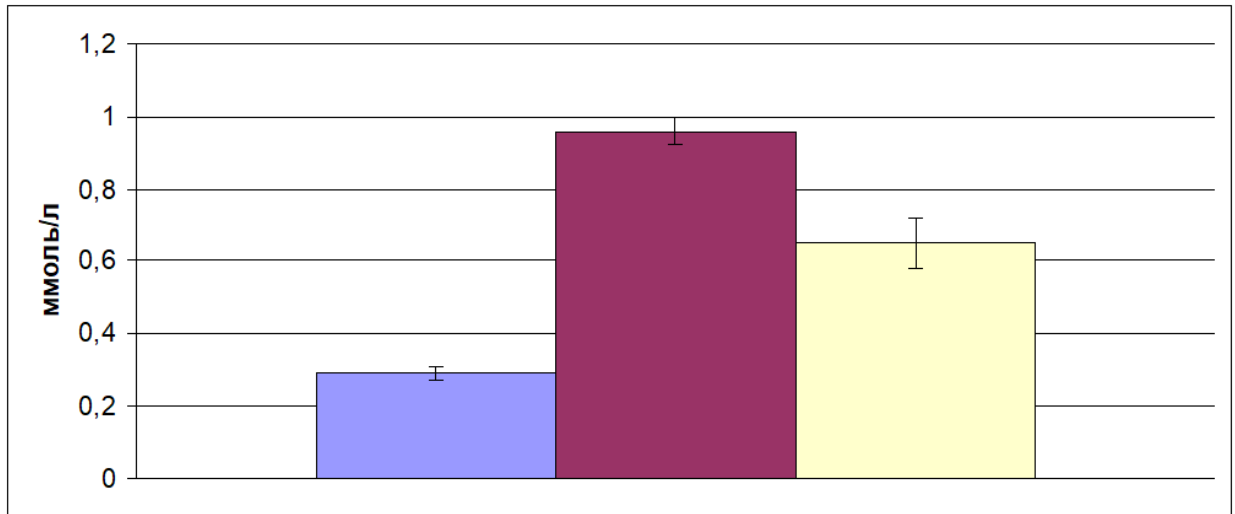


Рис. 4.8. Концентрація VLDL холестеролу в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов екзогенного мелатоніну (група 7) – стовпчик 3.

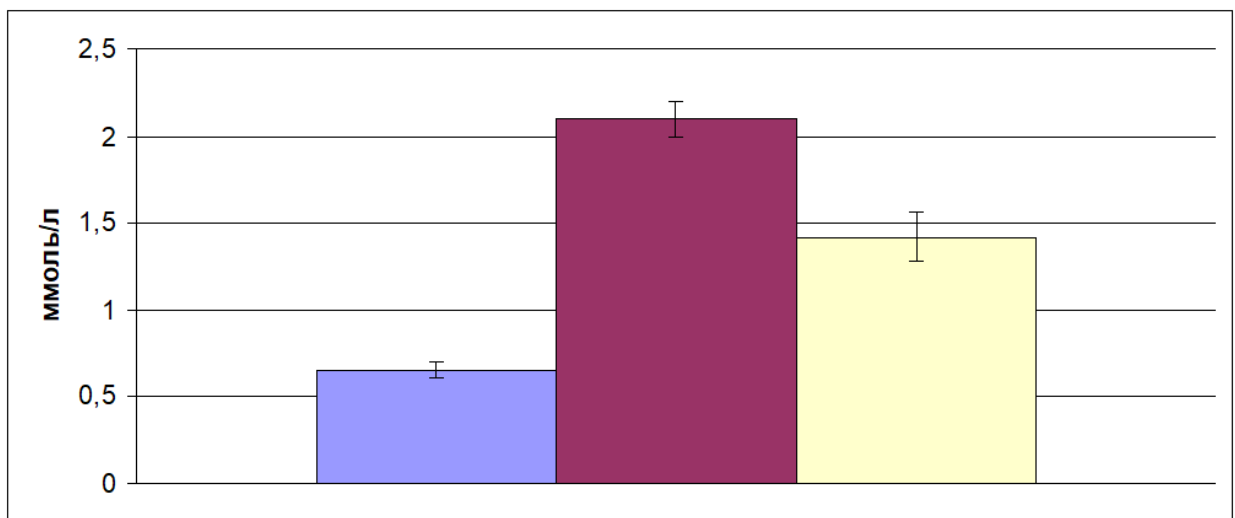


Рис. 4.9. Концентрація TAG у сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов екзогенного мелатоніну (група 7) – стовпчик 3.

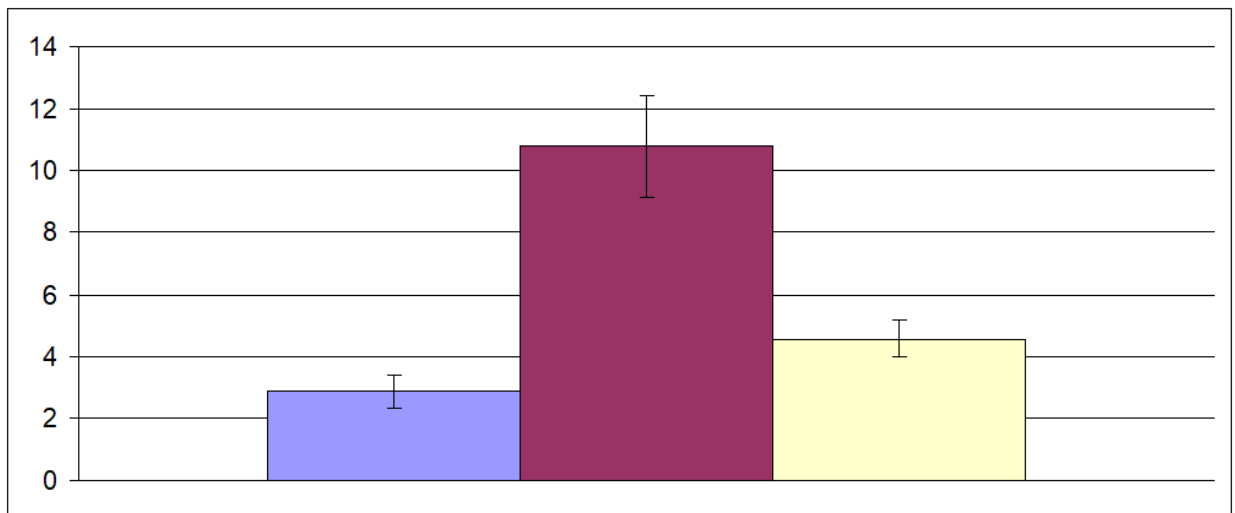


Рис. 4.10. Індекс атерогенності інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов екзогенного мелатоніну (група 7) – стовпчик 3.

Висновок до п. 4.2: застосування екзогенного мелатоніну сприяє нормалізації концентрації глюкози у сироватці крові, зменшує прояви дисліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, обмежує індекс атерогенності за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення.

4.3. Вплив екзогенного мелатоніну на показники системної запальної відповіді за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення

Інтрагастральне введення МТ у дозі 5 мг/кг маси тіла на добу протягом 30-ти діб світлової експозиції та призначення щурам ВКВЛД, вірогідно зменшувало концентрацію TNF- α в сироватці крові до 64.80 ± 8.57 пг/мл (рис. 4.11), що на 41.0% ($P < 0.01$) було меншим за результат 5-ї групи.

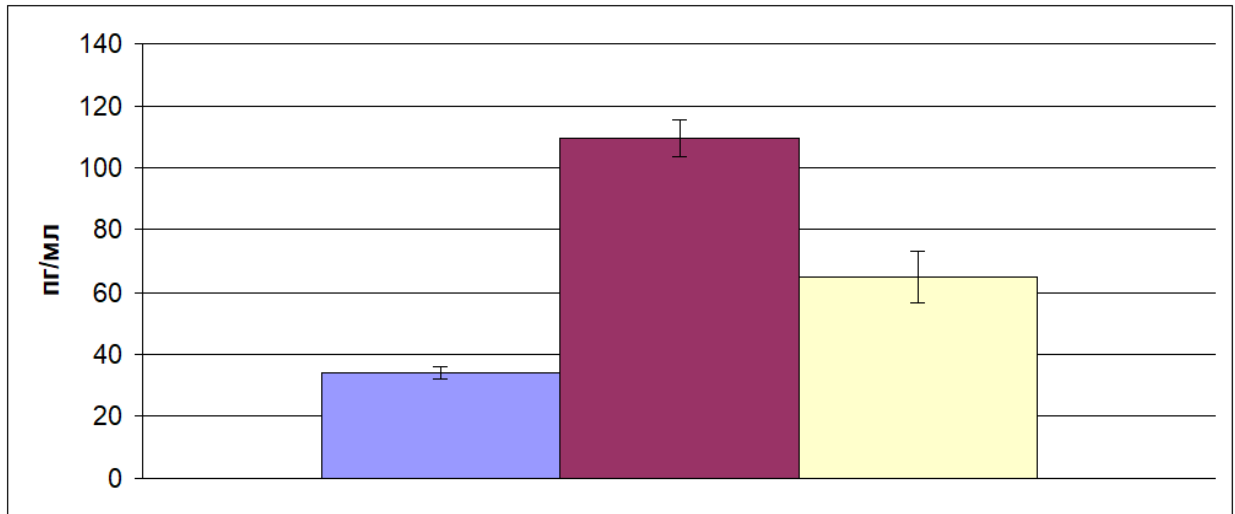


Рис. 4.11. Концентрація TNF- α у сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов екзогенного мелатоніну (група 7) – стовпчик 3.

Водночас зменшувався вміст С-реактивного білка в сироватці крові до 7.43 ± 0.45 нг/мл (рис. 4.12), що на 41.7% ($P < 0.001$) було меншим за результат 5-ї групи.

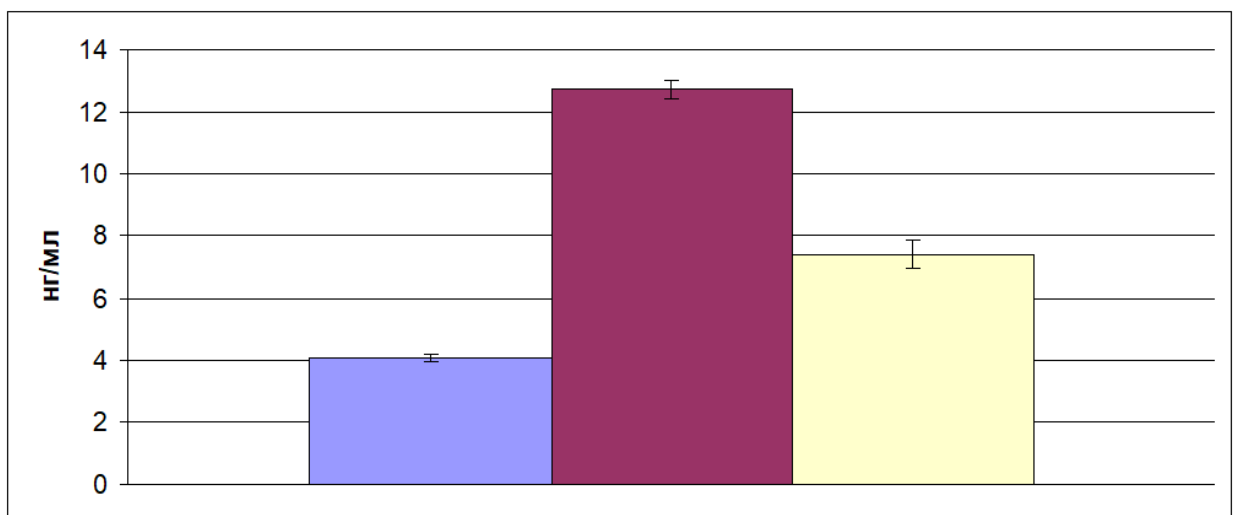


Рис. 4.12. Концентрація С-реактивного білка в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов екзогенного мелатоніну (група 7) – стовпчик 3.

Висновок до п. 4.3: застосування екзогенного мелатоніну обмежує розвиток системної запальної відповіді за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення.

4.4. Вплив екзогенного мелатоніну на показники прооксидантно-антиоксидантного стану крові за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення

Інтрагастральне введення МТ у дозі 5 мг/кг маси тіла на добу протягом 30-ти діб світлової експозиції та призначення щурам ВКВЛД, вірогідно зменшувало концентрацію ТВА-активних сполук до 17.79 ± 0.64 мкмоль/л (рис. 4.13), тобто на 28.7% ($P < 0.02$) порівняно зі значенням 5-ї групи.

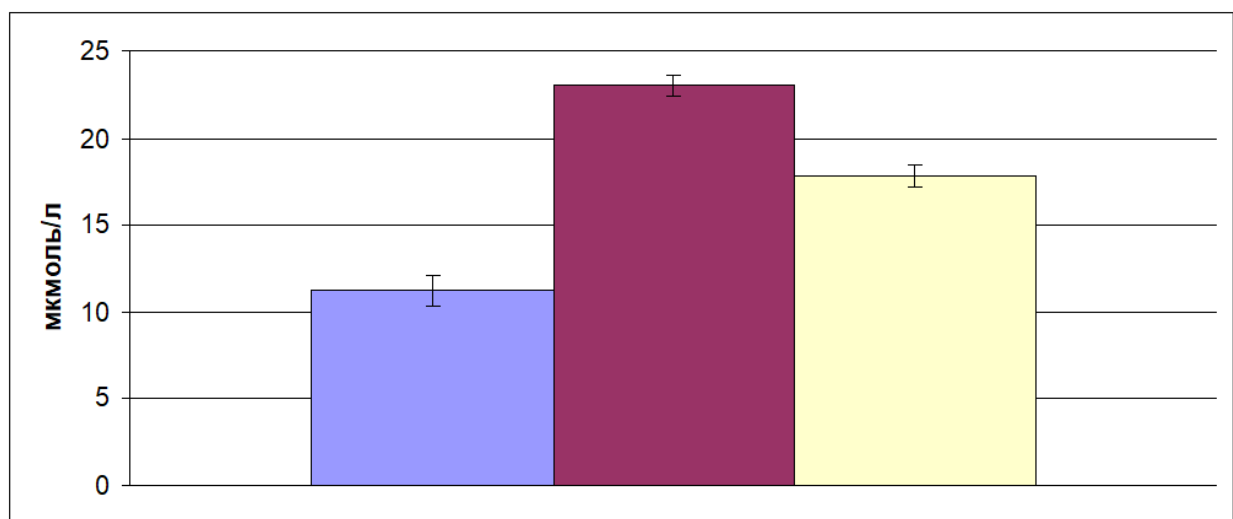


Рис. 4.13. Концентрація ТВА-активних сполук крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов екзогенного мелатоніну (група 7) – стовпчик 3.

За цих умов зменшується приріст концентрації ТВА-активних сполук за час 1.5-годинної інкубації – до 18.03 ± 1.50 мкмоль/л (рис. 4.14), що на

28.7% ($P < 0.05$) було меншим за результат 5-ї групи. Ці зміни вказують на обмеження ПОЛ та підвищення антиоксидантного потенціалу крові.

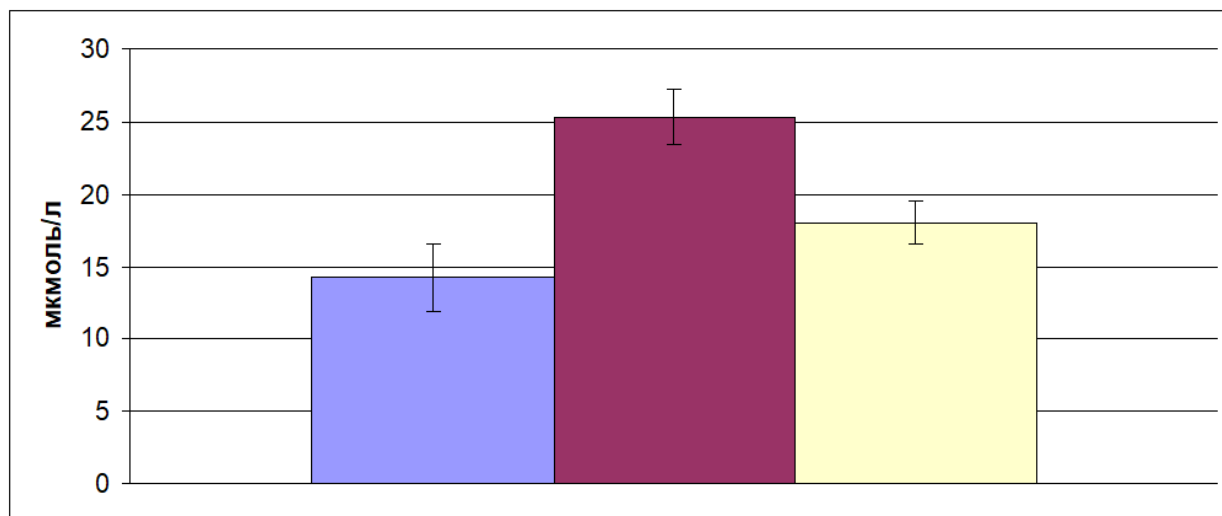


Рис. 4.14 Приріст концентрації ТВА-активних сполук за час 1.5-годинної інкубації крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов екзогенного мелатоніну (група 7) – стовпчик 3.

Висновок до п. 4.4: застосування екзогенного мелатоніну за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення обмежує пероксидне окиснення ліпідів у крові щурів і підвищує її загальний антиоксидантний потенціал.

Матеріали цього розділу оприлюдненні в статтях [96, 97] і монографії [103].

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ СПЕЦИФІЧНИХ МОДУЛЯТОРІВ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ
ЧИННИКІВ NF-κB І Nrf2 НА МЕТАБОЛІЧНІ ТА ЗАПАЛЬНІ
РОЗЛАДИ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ЗА УМОВ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА
ЦІЛОДОБОВОГО ОСВІТЛЕННЯ

5.1. Вплив специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на концентрацію мелатоніну в сироватці крові за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення

Внутрішньоочеревинне введення інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію (PDTC) і індуктора Nrf2 диметилфумарату (DMF) 3 рази на тиждень протягом 30-ти діб світлової експозиції на тлі призначення щурам ВКВЛД супроводжувалося збільшенням концентрації МТ у сироватці крові, яка становила на час забою тварин 14.64 ± 1.08 і 14.08 ± 1.06 пг/мл відповідно (рис. 5.1).

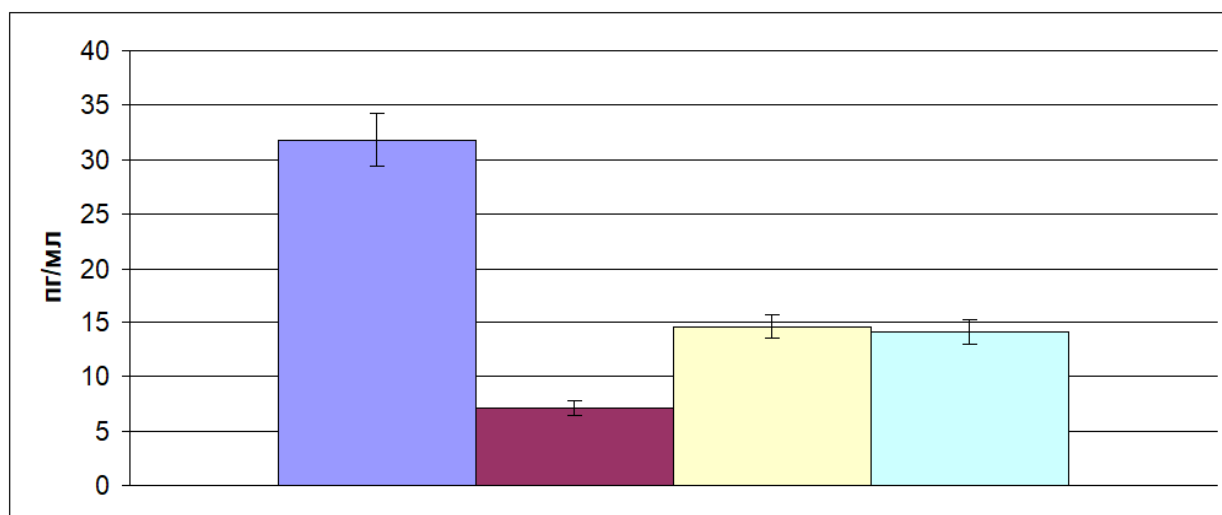


Рис. 5.1. Концентрація мелатоніну в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (група 8) – стовпчик 3; диметилфумарату (група 9) – стовпчик 4.

Ці величини вірогідно не досягали значень інтактних тварин, але у 2.06 і 1.93 раза ($P < 0.001$) перевищували результат 5-ї групи.

Висновок до п. 5.1: пригнічення NF-κB піролідиндитіокарбаматом амонію й активація Nrf2 диметилфумаратом за умов призначення ВКВЛД і цілодобового освітлення вірогідно обмежує розвиток гіпомелатоніемії.

5.2. Вплив специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники вуглеводного обміну за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення

Введення PDTC і DMF за умов ВКВЛД і ЦО зменшує концентрацію глюкози у сироватці крові до 4.41 ± 0.24 і 4.24 ± 0.19 ммоль/л (рис. 5.2) відповідно, що на 36.0 і 38.5% (обидва на рівні $P < 0.001$) було меншим за результат 5-ї групи.

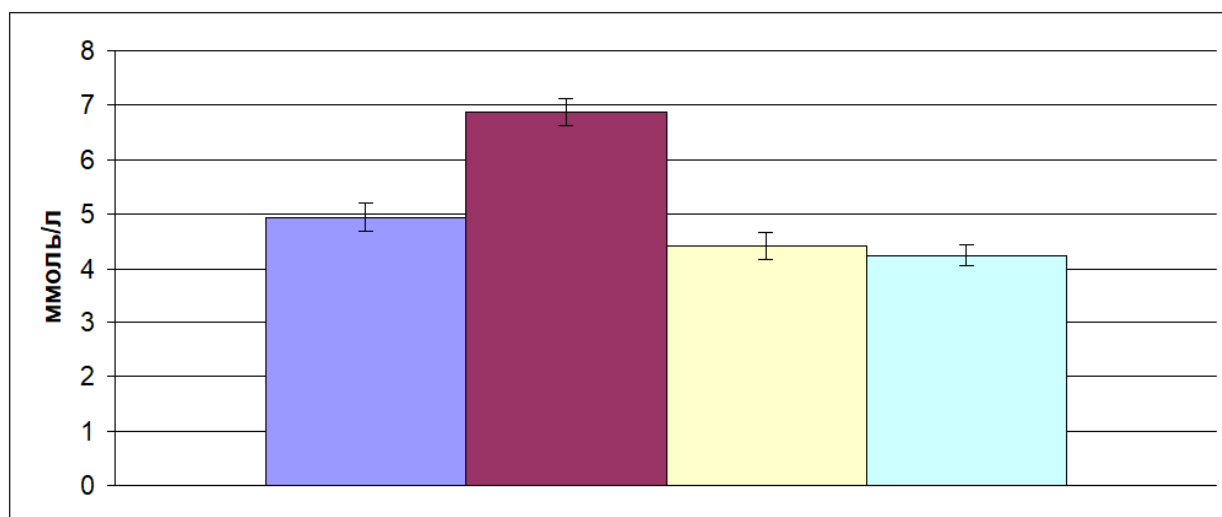


Рис. 5.2. Концентрація глюкози в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (група 8) – стовпчик 3; диметилфумарату (група 9) – стовпчик 4.

При застосуванні PDTC і DMF вміст INS у сироватці крові зменшувався до 2.03 ± 0.08 і 1.62 ± 0.13 мкОд/мл (рис. 5.3) відповідно, що на 63.1 та 70.5% (обидва на рівні $P < 0.001$) було меншим за результат 5-ї групи. Проте концентрація INS при введенні PDTC, на відміну від DMF, не сягала значення 1-ї групи.

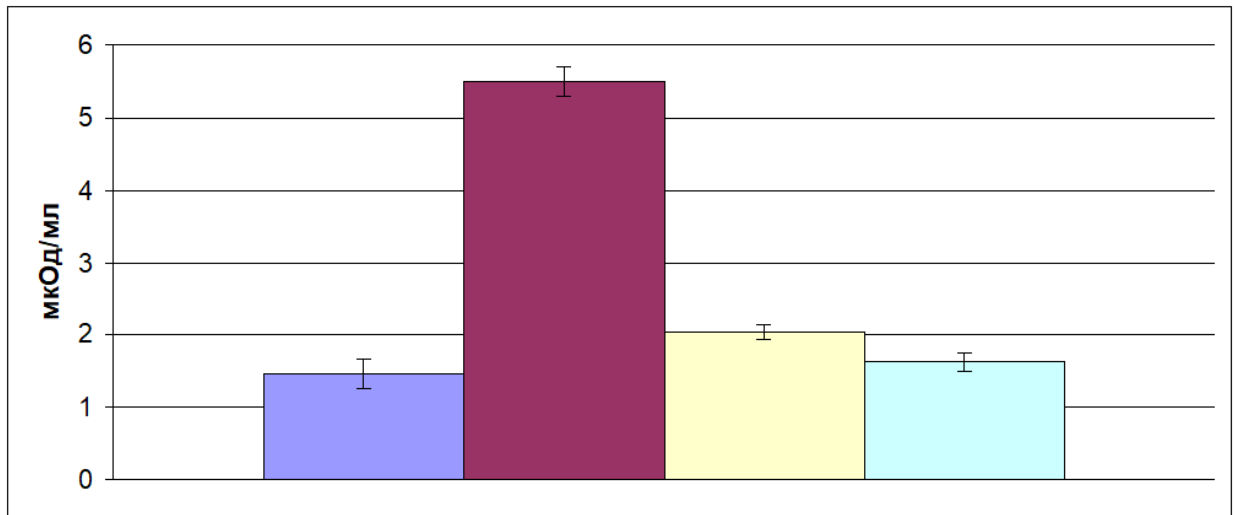


Рис. 5.3. Концентрація інсуліну в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (група 8) – стовпчик 3; диметилфумарату (група 9) – стовпчик 4.

При введенні PDTC і DMF індекс НОМА-IR за умов експерименту становив 0.40 ± 0.04 і 0.30 ± 0.02 (рис. 5.4) відповідно. Ці значення на 65.8 та 74.4% (обидва на рівні $P < 0.001$) були меншими за результат 5-ї групи. Крім того, вони вірогідно не відрізнялися від результату 1-ї групи

Висновок до п. 5.2: гальмування NF-кВ піролідиндитіокарбаматом амонію й активація Nrf2 диметилфумаратом сприяє нормалізації концентрації глюкози у сироватці крові, зменшує гіперінсулінемію

(диметилфумарат нормалізує) та інсулінорезистентність за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення.

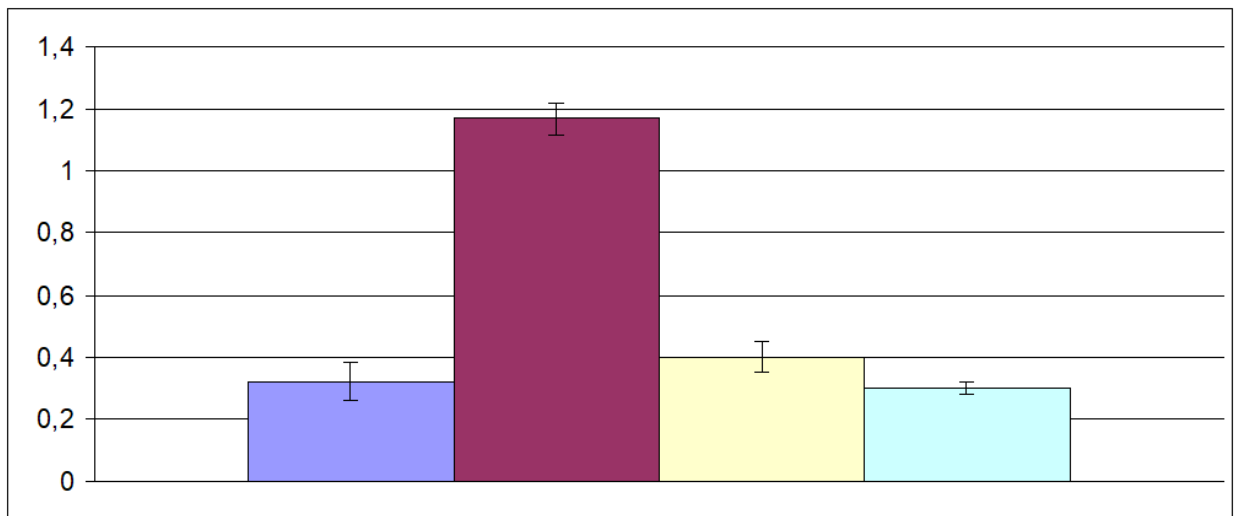


Рис. 5.4. Індекс НОМА-IR у інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (група 8) – стовпчик 3; диметилфумарату (група 9) – стовпчик 4.

5.3. Вплив специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники ліпідного обміну за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення

При введенні PDTC і DMF за умов ВКВЛД і ЦО концентрація загального холестеролу становила 2.39 ± 0.15 і 2.36 ± 0.23 ммоль/л (рис. 5.5), що вірогідно не відрізнялося від значення 5-ї групи.

Застосування PDTC і DMF за умов експерименту супроводжувалося зростанням вмісту HDL холестеролу до 0.52 ± 0.02 і 0.51 ± 0.03 ммоль/л (рис. 5.6), що у 2.26 та 2.22 раза (обидва на рівні $P < 0.001$) перевищувало результат 5-ї групи. Проте ці значення вірогідно не сягали величини 1-ї групи.

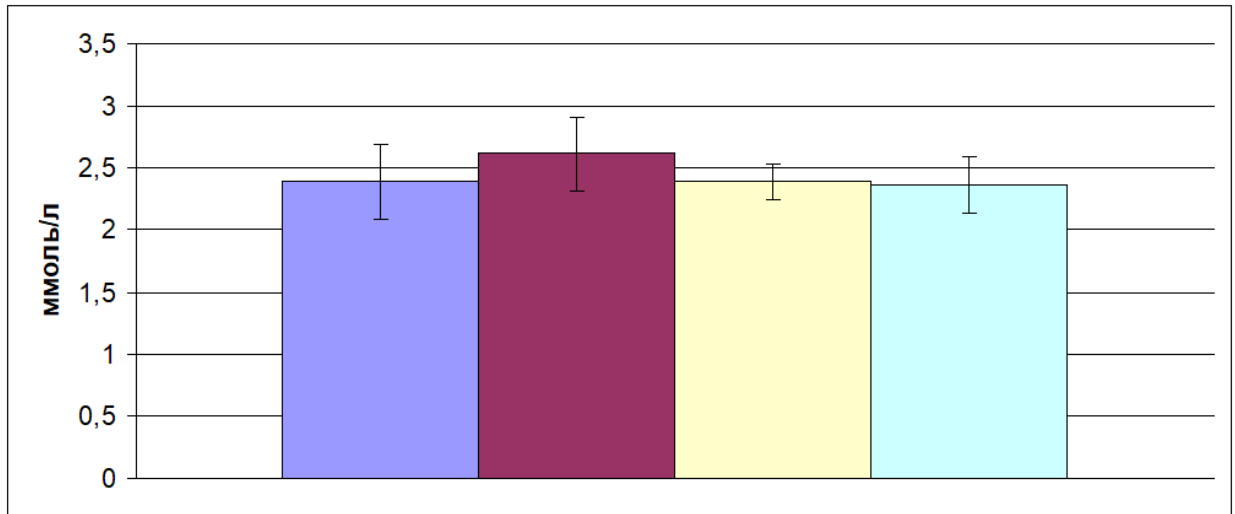


Рис. 5.5. Концентрація загального холестеролу в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (група 8) – стовпчик 3; диметилфумарату (група 9) – стовпчик 4.

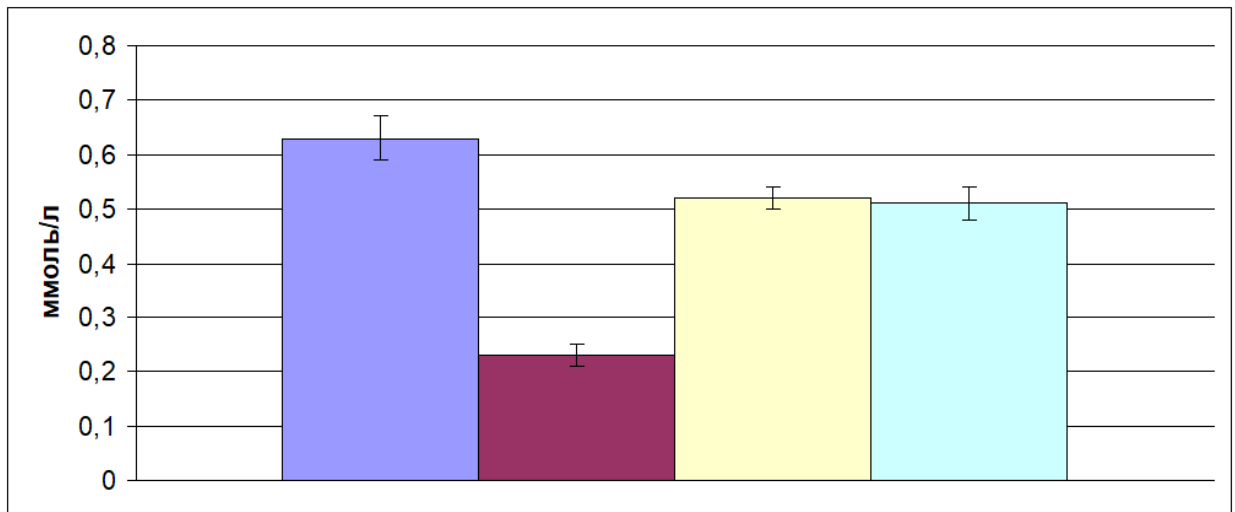


Рис. 5.6. Концентрація HDL холестеролу в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (група 8) – стовпчик 3; диметилфумарату (група 9) – стовпчик 4.

Водночас при введенні PDTC і DMF за умов ВКВЛД і ЦО концентрація LDL холестеролу (рис. 5.7) становила 1.32 ± 0.17 і 1.54 ± 0.24 ммоль/л відповідно, що вірогідно не відрізнялося від значень груп порівняння.

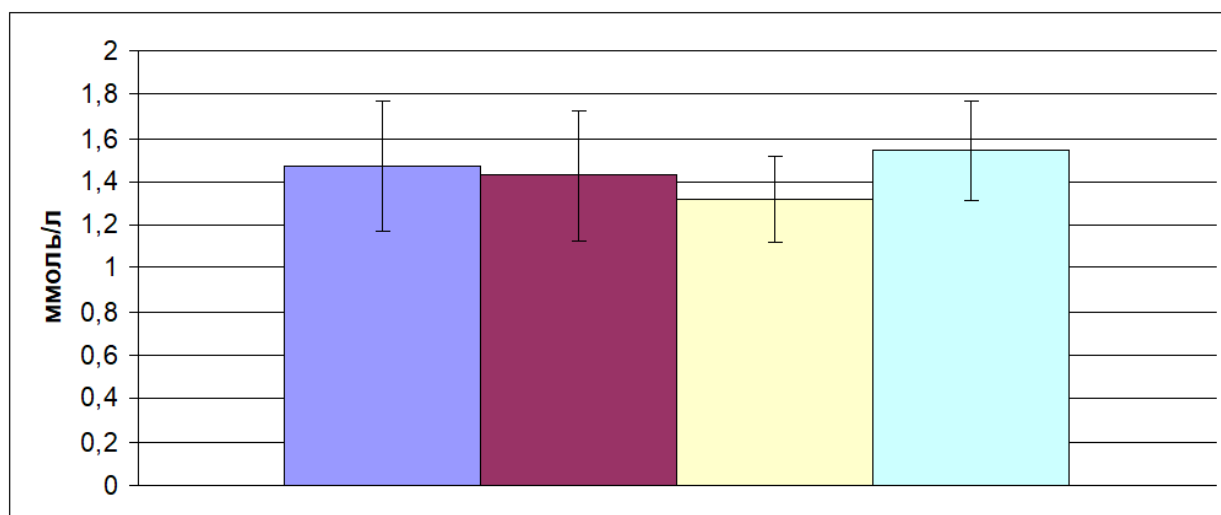


Рис. 5.7. Концентрація LDL холестеролу в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (група 8) – стовпчик 3; диметилфумарату (група 9) – стовпчик 4.

Водночас введення PDTC і DMF за умов експерименту значно зменшувало вміст VLDL холестеролу (рис. 5.8) до 0.55 ± 0.03 та 0.31 ± 0.03 ммоль/л відповідно, тобто на 42.7 і 67.7% (обидва на рівні $P < 0.01$) порівняно зі значенням 5-ї групи.

Застосування PDTC і DMF також вірогідно знижувало концентрацію TAG (рис. 5.9) до 1.22 ± 0.07 та 0.68 ± 0.07 ммоль/л відповідно. Ці значення на 41.9 і 67.6% (обидва на рівні $P < 0.001$) були меншими за результат 5-ї групи.

Звертає на себе увагу, що дія PDTC (на відміну від DMF) не нормалізувала вміст VLDL холестеролу та TAG.

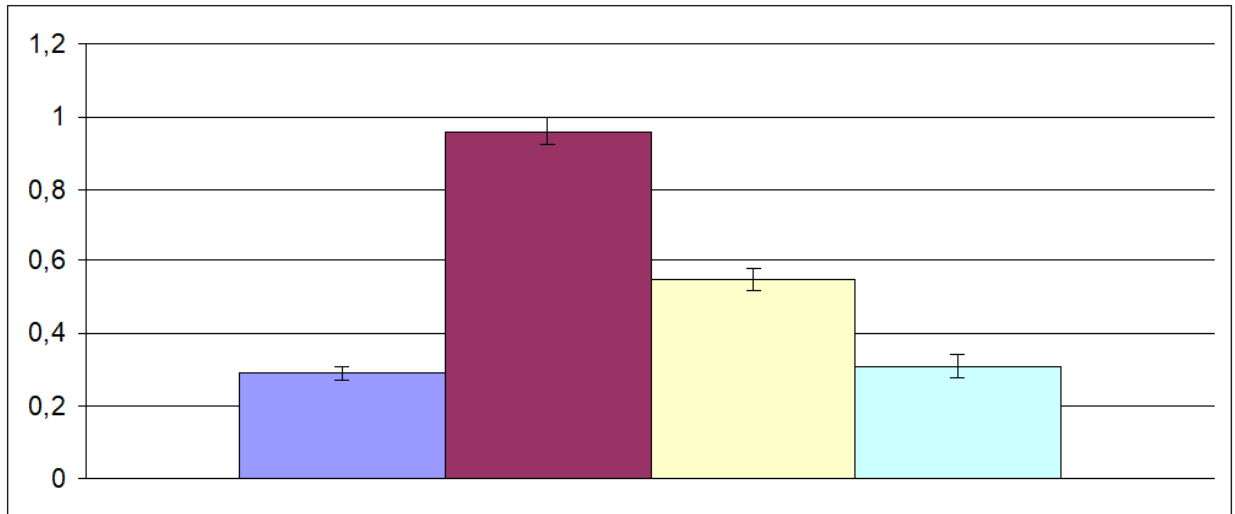


Рис. 5.8. Концентрація VLDL холестеролу в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов піролідіндитіокарбамату амонію (група 8) – стовпчик 3; диметилфумарату (група 9) – стовпчик 4.

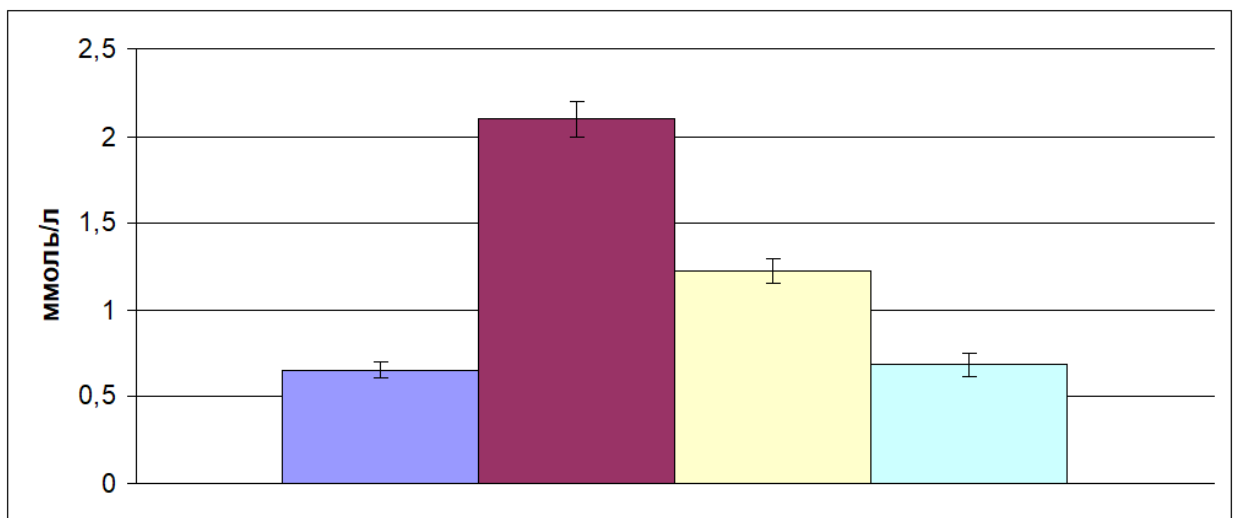


Рис. 5.9. Концентрація TAG у сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов піролідіндитіокарбамату амонію (група 8) – стовпчик 3; диметилфумарату (група 9) – стовпчик 4.

Індекс атерогенності при застосуванні PDTC і DMF за умов експерименту знижувався до 3.60 ± 0.28 та 3.77 ± 0.58 (рис. 5.10) відповідно, що було на 66.6% ($P < 0.001$) та 65.1% ($p < 0.01$) меншим за результат 5-ї групи. При цьому одержані величини вірогідно не відрізнялися від значень 1-ї групи.

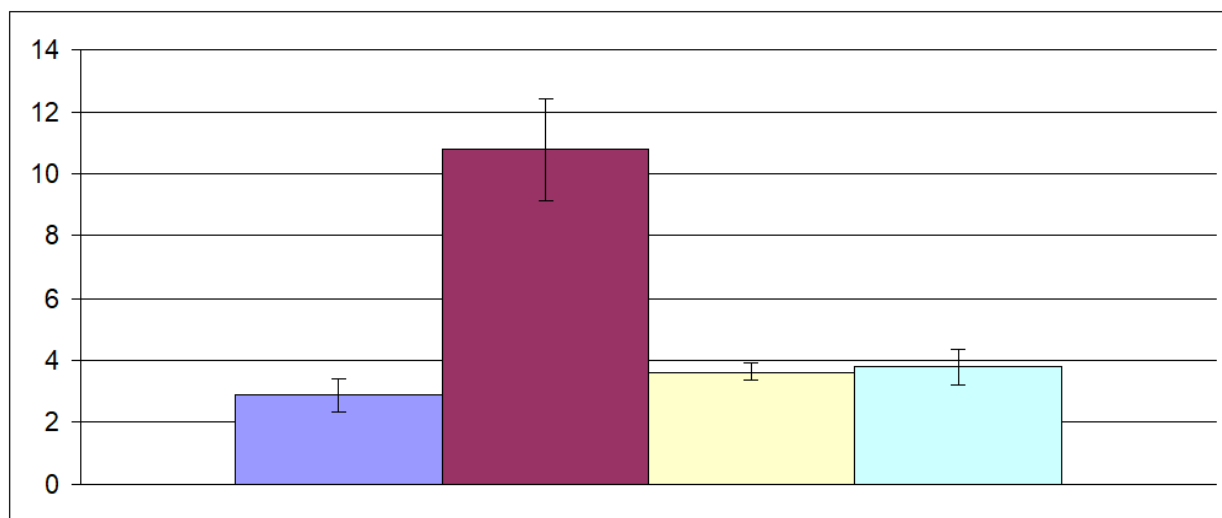


Рис. 5.10. Індекс атерогенності у інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов піролідіндитіокарбамату амонію (група 8) – стовпчик 3; диметилфумарату (група 9) – стовпчик 4.

Висновок до п. 5.3: пригнічення NF-κB піролідіндитіокарбаматом амонію й активація Nrf2 диметилфумаратом вірогідно зменшує прояви дисліпопротеїнемії, гіпо-α-ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, а також нормалізує індекс атерогенності за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення. За здатністю коригувати показники дисліпопротеїнемії та триацилгліцеролемії модулятори транскрипційних факторів утворюють такий ряд: диметилфумарат > піролідіндитіокарбамат амонію.

5.4. Вплив специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 на маркери системної запальної відповіді за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення

Застосування PDTC і DMF за умов ВКВЛД і ЦО супроводжувалося зменшенням вмісту TNF- α у сироватці крові до 54.69 ± 5.14 і 34.87 ± 2.40 пг/мл відповідно (рис. 5.11), що на 50.2 і 50.2% було нижчим (обидва на рівні $P < 0.001$) за результати 5-ї групи. При цьому, за умов введення DMF концентрація TNF- α статистично не відрізнялася від значення 1-ї групи.

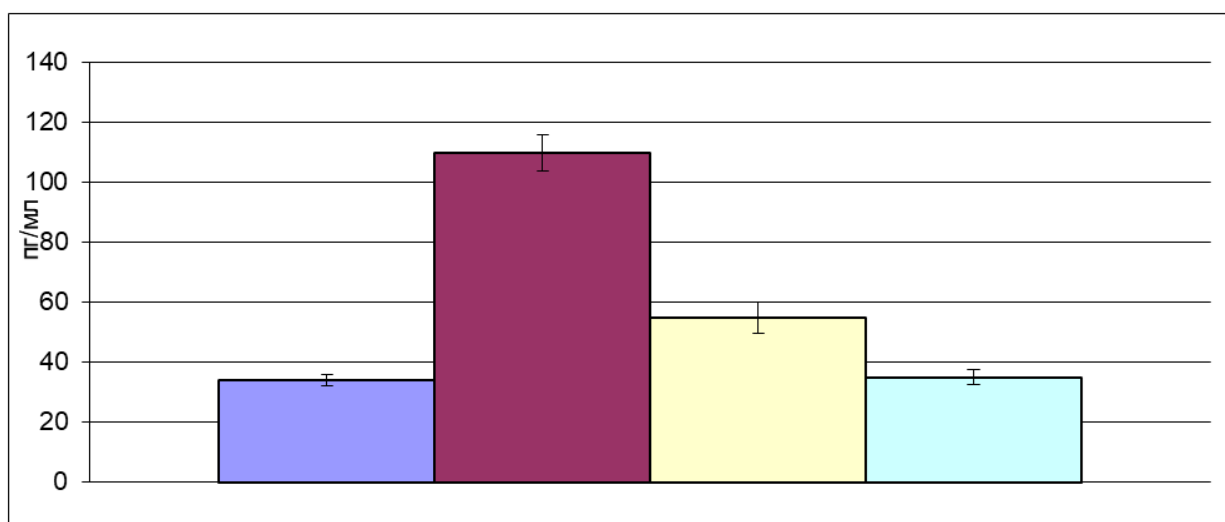


Рис. 5.11. Концентрація TNF- α у сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (група 8) – стовпчик 3; диметилфумарату (група 9) – стовпчик 4.

За призначення PDTC і DMF за умов експерименту знижувався також вміст С-реактивного білка у сироватці крові до 6.46 ± 0.23 і 4.08 ± 0.10 нг/мл відповідно (рис. 5.12), що на 49.3 і 68.0% було нижчим (обидва на рівні $P < 0.001$) за результати 5-ї групи. Водночас за умов введення DMF концентрація TNF- α статистично не відрізнялася від значення 1-ї групи.

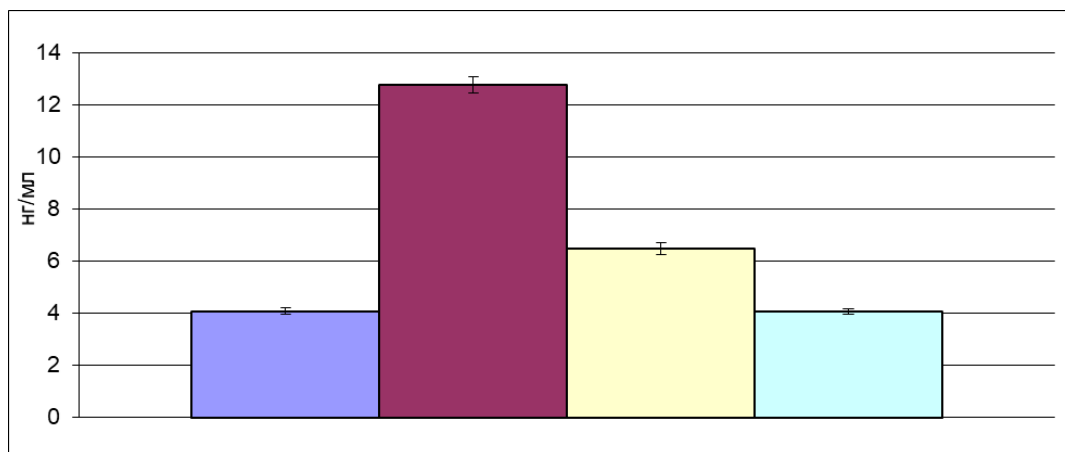


Рис. 5.12. Концентрація С-реактивного білка в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (група 8) – стовпчик 3; диметилфумарату (група 9) – стовпчик 4.

Висновок до п. 5.4: пригнічення NF-κB піролідиндитіокарбаматом амонію й активація Nrf2 диметилфумаратом вірогідно обмежує розвиток системної запальної відповіді за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення. За здатністю коригувати показники системної запальної відповіді модулятори транскрипційних факторів утворюють такий ряд: диметилфумарат > піролідиндитіокарбамат амонію.

5.5. Вплив специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники прооксидантно-антиоксидантного стану крові за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення

Застосування PDTCS і DMF за умов ВКВЛД і ЦО супроводжувалося зменшенням концентрації ТВА-активних сполук до 15.08 ± 0.47 і 11.57 ± 0.46 мкмоль/л відповідно (рис. 5.13), що на 34.5 і 49.8% було нижчим (обидва на рівні $P < 0.001$) за результати 5-ї групи.

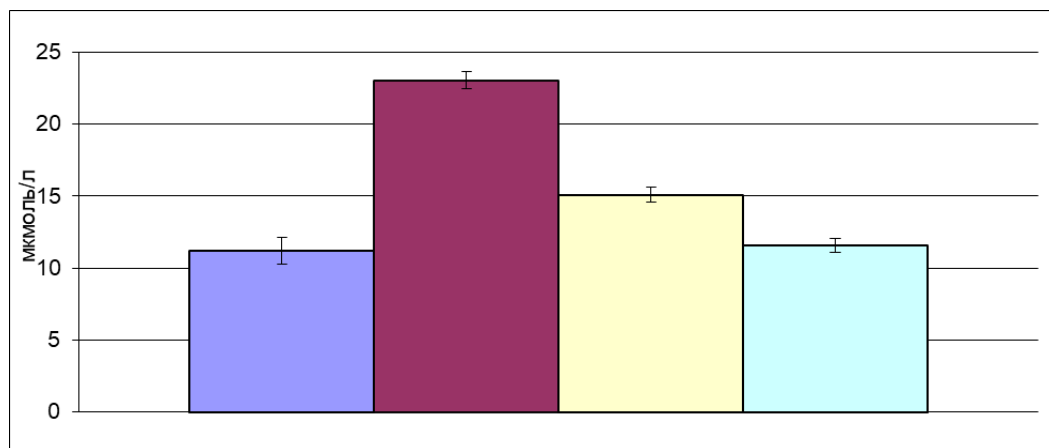


Рис. 5.13. Концентрація ТВА-активних сполук крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (група 8) – стовпчик 3; диметилфумарату (група 9) – стовпчик 4.

За призначення PDTC і DMF за умов експерименту знижувався також приріст концентрації ТВА-активних сполук за час 1.5-годинної інкубації – до 17.93 ± 1.25 і 15.32 ± 1.64 мкмоль/л відповідно (рис. 5.14).

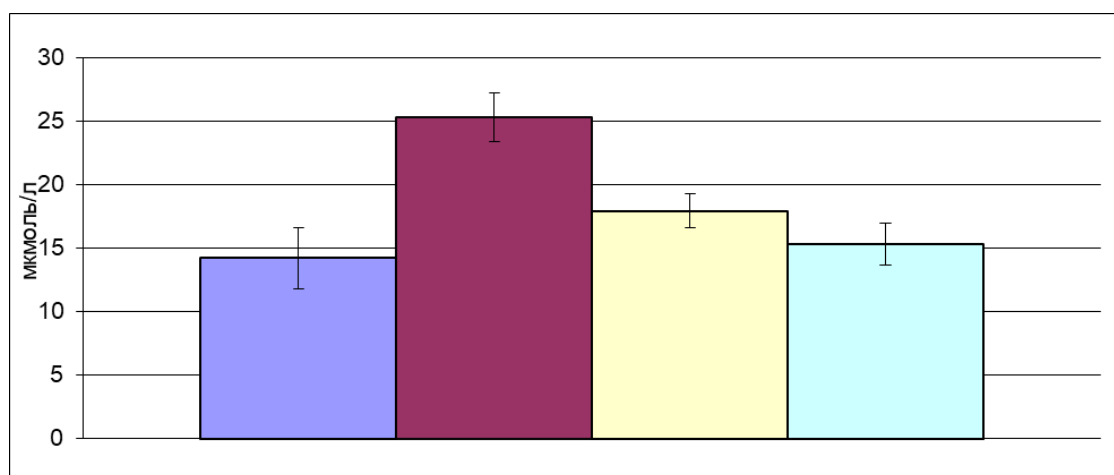


Рис. 5.14. Приріст концентрації ТВА-активних сполук за час 1.5-годинної інкубації крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (група 8) – стовпчик 3; диметилфумарату (група 9) – стовпчик 4.

При цьому, за умов введення DMF концентрація ТВА-активних сполук статистично не відрізнялася від значення 1-ї групи.

Це на 29.1 і 39.4% було нижчим (обидва на рівні $P < 0.01$) за результати 5-ї групи. За умов введення цих сполук приріст концентрації ТВА-активних сполук за час 1.5-годинної інкубації статистично не відрізнявся від значення 1-ї групи.

Висновок до п. 5.5: пригнічення NF-κB піролідиндитіокарбаматом амонію й активація Nrf2 диметилфумаратом вірогідно обмежує пероксидне окиснення ліпідів у крові щурів і підвищує її загальний антиоксидантний потенціал. За здатністю коригувати ПОЛ модулятори транскрипційних факторів утворюють такий ряд: диметилфумарат > піролідиндитіокарбамат амонію.

5.6. Вплив специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на маркери оксидативно-нітрозативного стресу в чутливих до змін фотоперіоду органах за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення

Печінка. При ЦО щурів за умов їх утримання на ВКВЛД продукція $\bullet\text{OO}^-$ у тканинах печінки NADPH- і NADH-залежними ETCs (таблиця 5.1) перевищувала на 93.1 та 88.8% (обидва на рівні $P < 0.001$) відповідно значення 5-ї групи. Вироблення $\bullet\text{OO}^-$ NADPH-оксидазою лейкоцитів було вдвічі ($P < 0.001$) вищим за результат 1-ї групи.

За умов ЦО тварин та утримання на ВКВЛД введення PDTC знижувало у гомогенаті печінки вироблення $\bullet\text{OO}^-$ NADPH- і NADH-залежними ETCs на 45.2 та 43.5% (обидва на рівні $p < 0.001$) відповідно порівняно з результатами 5-ї групи. Вироблення $\bullet\text{OO}^-$ NADPH-оксидазою лейкоцитів було на 41.6% ($P < 0.001$) нижчим за результат 5-ї групи.

Таблиця 5.1

Вплив специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 на утворення супероксидного аніон-радикала в тканинах печінки за умов ЦО та призначення щурам ВКВЛД (M \pm m, n=28)

Джерела генерації \bullet OO $^-$, нмоль/Г·с	Інтактні тварини	ВКВЛД + цілодобове освітлення		
		Контроль	+ PDTC	+ DMF
NADPH-залежні ETCs	22.05 \pm 0.66	42.57 \pm 0.81 *	23.32 \pm 0.52 *,**	21,76 \pm 0,38 *,**
NADH-залежний ETC	26.98 \pm 0.74	50.95 \pm 0.92 *	28.77 \pm 0.65 **	26,87 \pm 0,48 **
NADPH-оксидаза лейкоцитів	1.37 \pm 0.07	2.74 \pm 0.06 *	1.60 \pm 0.04 *,**	1,49 \pm 0,03 **

Примітка (тут і в інших таблицях розділу 5): * – P<0.05 порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – P<0.05 порівняно зі значеннями 5-ї групи.

Введення DMF за умов експерименту зменшувало у гомогенаті печінки вироблення \bullet OO $^-$ ETCs мікросом і NOS на 48.9%, мітохондрій – на 47.3%, NADPH-оксидази лейкоцитів – на 45.6% (усі на рівні P<0.001) порівняно з відповідними значеннями 5-ї групи.

При ЦО щурів за умов їх утримання на ВКВЛД активність NOS (загальна та її індукцибельного ізоферменту) (таблиця 5.2) у гомогенаті печінки перевищувала у 2.35 та 2.57 рази (обидва на рівні P<0.001) відповідно значення 5-ї групи. Активність cNOS, навпаки, була нижчою на 70.4% (P<0.001) за результат цієї групи.

Індекс спряження cNOS за цих умов на 83.8% (p<0.001) поступався значенню 5-ї групи, що вказує на неспряжений стан цього ізоферменту та продукцію ним \bullet OO $^-$ замість оксиду азоту (NO).

Таблиця 5.2

Вплив специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 на утворення активних форм азоту в гомогенаті печінки за умов цілодобового освітлення та призначення щурам ВКВЛД ($M \pm m$, $n=28$)

Показники	Інтактні тварини	ВКВЛД + цілодобове освітлення		
		Контроль	+ PDTC	+ DMF
Активність NOS, мкмоль $\text{NO}_2^- / \Gamma \cdot \text{хв}$	8.42 \pm 0.88	19.84 \pm 1.28 *	13.02 \pm 1.20 *,**	13.28 \pm 0.85 *,**
Активність cNOS, мкмоль $\text{NO}_2^- / \Gamma \cdot \text{хв}$	0.81 \pm 0.03	0.24 \pm 0.02 *	0.72 \pm 0.01 *,**	0.71 \pm 0.03 *,**
Активність iNOS, мкмоль $\text{NO}_2^- / \Gamma \cdot \text{хв}$	7.61 \pm 0.87	19.6 \pm 1.28 *	12.30 \pm 1.20 *,**	12.57 \pm 0.86 *,**
Індекс спряження cNOS	0.037 \pm 0.002	0.006 \pm 0.001 *	0.031 \pm 0.001 *,**	0.033 \pm 0.002 **
Вміст PNTAAEMs, мкмоль/ Γ	1.42 \pm 0.05	2.39 \pm 0.08 *	1.52 \pm 0.07 **	1.44 \pm 0.03 **

Наслідком надмірної продукції $\bullet\text{OO}^-$ та NO є утворення інших ROS / RNS. Так, концентрація PNTAAEMs за умов експерименту, за нашими даними, збільшувалася на 68.3% ($P < 0.001$).

Введення PDTC за умов цілодобового освітлення тварин та утримання на ВКВЛД зменшувало у тканинах печінки активність NOS (загальну та її індукбельного ізоферменту) на 34.4 та 29.8% (обидва на рівні $P < 0.01$), відповідно, порівняно зі значеннями 5-ї групи. Активність cNOS за цих умов зростала втричі ($P < 0.001$) за результат цієї групи.

Водночас індекс спряження cNOS зростав у 5.16 разів ($p < 0.001$) по відношенню до значення 5-ї групи, що вказує на відновлення спряженого стану цього ізоферменту з продукцією ним NO як сигнальної молекули.

Менша кількість $\bullet\text{OO}^-$ та NO індукцйбельного походження закономірно позначалася на концентрації пероксинітритів, яка, за цих умов зменшувалася на 36.4% ($P < 0.001$) порівняно зі значенням 5-ї групи.

Застосування DMF за умов експерименту істотно зменшувало в тканинах печінки активність NOS (загальну та її індукцйбельного ізоферменту) на 33.1% ($P < 0.01$) і 35.9% ($P < 0.001$) відповідно порівняно зі значеннями 5-ї групи. Водночас активність cNOS перевищувала результат 5-ї групи у 2.95 разів ($P < 0.001$).

При цьому індекс сполучення cNOS зростав у 5.5 разів ($P < 0.001$) відносно значення 5-ї групи, що свідчить про відновлення спряженого стану цього ізоферменту.

Зниження продукції $\bullet\text{OO}^-$ і цитотоксичної кількості NO, що генеруються iNOS, закономірно позначалося на концентрації пероксинітритів у гомогенаті печінки. Вміст пероксинітритів лужних і лужно-земельних металів за цих умов на 39.7% ($P < 0.001$) поступалося значенню 5-ї групи.

Таким чином, введення інгібітора NF- κ B піролідиндітіокарбамату амонію й індуктора Nrf2 диметилфумарату за умов цілодобового освітлення щурів та утримання щурів на дієті, збагаченої вуглеводами та жирами, є ефективним засобом обмеження у тканинах печінки вироблення ROS, на що вказує зменшення продукції супероксидного аніон-радикала різними джерелами (NADPH- і NADH-залежними ETCs, cNOS у неспряженому стані). Введення специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 за умов експерименту ефективно знижує у тканинах печінки генерацію RNS, що підтверджується значним обмеженням активності NOS за рахунок її індукцйбельної ізоформи та зменшенням концентрації пероксинітритів.

Скелетні м'язи. Утримання щурів на ВКВЛД за умов ЦО супроводжувалося достовірним збільшенням вироблення $\bullet\text{OO}^-$ у гомогенаті

м'язів стегна дихальним ланцюгом мітохондрій та саркоплазматичного ретикулула вдвічі порівняно зі значеннями 1-ї групи (таблиця 5.3).

Таблиця 5.3

Вплив специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на утворення супероксидного аніон-радикала у гомогенаті м'язів стегна за умов ЦО та призначення щурам ВКВЛД (M±m, n=28)

Джерела генерації •OO ⁻ , нмоль/Г·с	Інтактні тварини	ВКВЛД + цілодобове освітлення		
		Контроль	+ PDTC	+ DMF
NADPH-залежні ETCs	15.48±0.24	30.25±0.85 *	15.56±0.35 **	14.53±0.25 **
NADH-залежний ETC	14.42±0.23	28.55±0.97 *	14.87±0.33 **	13.90±0.25 **

Застосування PDTC і DMF виявило їхню здатність істотно обмежувати продукцію •OO⁻ у м'язах стегна. У їх гомогенаті вірогідно зменшувалося вироблення •OO⁻ мітохондріями (NADPH-залежним ETC) на 47.9 і 51.3%, а саркоплазматичним ретикулулом (NADH-залежними ETCs) – на 48.6 і 52.0% порівняно з відповідними результатами 5-ї групи.

ЦО за умов утримання щурів на ВКВЛД достовірно збільшувало у гомогенаті м'язів стегна загальну та індукцибельну активність NOS – у 1.9 та 2.2 раза відповідно порівняно зі значеннями 1-ї групи (таблиця 5.4). Водночас у 1.7 раза знижувалася активність сNOS.

Індекс спряження сNOS за умов досліду зменшувався у 6,6 раза порівняно з контролем, що відображає перехід сNOS у неспряжений стан, у якому фермент втрачає властивість виробляти NO і генерує •OO⁻. Концентрація PNTAAEMs у гомогенаті м'язів стегна за умов експерименту зростала у 1.74 раза порівняно зі значенням 1-ї групи.

Таблиця 5.4

Вплив специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на утворення активних форм азоту в гомогенаті м'язів стегна за умов цілодобового освітлення та призначення щурам ВКВЛД (M±m, n=28)

Показники	Інтактні тварини	ВКВЛД + цілодобове освітлення		
		Контроль	+ PDTC	+ DMF
Активність NOS, мкмоль NO ₂ ⁻ /Г·хв	4.23±0.24	8.17±0.39 *	5.13±0.41 **	5.21±0.29 *.* **
Активність cNOS, мкмоль NO ₂ ⁻ /Г·хв	0.52±0.07	0.14 ±0.03 *	0.40±0.02 **	0.39±0.02 **
Активність iNOS, мкмоль NO ₂ ⁻ /Г·хв	3.71±0.25	8.03±0.38 *	4.73±0.41 **	4.82±0.30 *.* **
Індекс спряження cNOS	0.033±0.004	0.005±0.001 *	0.026±0.001 **	0.027±0.001 **
Вміст PNTAAEMs, мкмоль/Г	1.05±0.04	1.83±0.07 *	1.15±0.05 **	1.08±0.02 **

Введення PDTC і DMF за умов експерименту достовірно зменшувало у гомогенаті м'язів стегна загальну активність NOS на 37.2 і 36.2%, а активність iNOS на 41.1 та 40.0% відповідно порівняно з результатами 5-ї групи. Водночас істотно зростала активність cNOS – у 2.9 і 2.8 раза відповідно.

Застосування зазначених модуляторів редоксчутливих транскрипційних факторів значно збільшувало індекс спряження cNOS: при введенні PDTC у 5.2 раза, DMF у 5.4 раза порівняно з відповідними значеннями 5-ї групи. Вміст PNTAAEMs у гомогенаті м'язів стегна при

застосуванні PDTC і DMF за умов експерименту вірогідно зменшувався на 37.2 і 41.0% відповідно порівняно з результатами 5-ї групи.

Таким чином, введення інгібітора NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію та індуктора Nrf2 диметилфумарату за умов цілодобового освітлення та утримання щурів на вуглеводно-ліпідній дієті суттєво обмежує в скелетних м'язах щурів показники оксидативно-нітрозативного стресу: вироблення супероксидного аніон-радикала електронно-транспортними ланцюгами мітохондрій і саркоплазматичного ретикулума, активність NO-синтази за рахунок її індукцибельної ізоформи, вміст пероксинітритів, збільшує активність і спряженість конститутивних NO-синтаз.

Головний мозок. При ЦО щурів за умов їх утримання на ВКВЛД продукція $\bullet\text{OO}^-$ у гомогенаті великих півкуль головного мозку NADPH- і NADH-залежними ETCs (таблиця 5.5) перевищувала на 93.3 і 97.4% (обидва на рівні $P<0.001$) відповідно значення 5-ї групи. Вироблення $\bullet\text{OO}^-$ NADPH-оксидазою лейкоцитів було на 98.7% ($P<0.001$) вищим за результат 1-ї групи.

Таблиця 5.5

Вплив специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на утворення супероксидного аніон-радикала в гомогенаті великих півкуль головного мозку за умов ЦО та призначення щурам ВКВЛД (M±m, n=28)

Джерела генерації $\bullet\text{OO}^-$, нмоль/Г·с	Інтактні тварини	ВКВЛД + цілодобове освітлення		
		Контроль	+ PDTC	+ DMF
1	2	3	4	5
NADPH-залежні ETCs	12.63±0.26	24.42±0.35 *	13.06±0.30 **	12.19±0.22 **
NADH-залежний ETC	15.29±0.34	30.18±0.90 *	16.1±0.36 **	15.04±0.27 **

Продовження табл. 5.5

1	2	3	4	5
NADPH-оксидаза лейкоцитів і гліальних клітин	0.79±0.04	1.57±0.03 *	0.89±0.02 *,**	0.83±0.01 **

За умов ЦО тварин та утримання на ВКВЛД введення PDTC знижувало у великих півкулях головного мозку вироблення $\bullet\text{OO}^-$ NADPH- і NADH-залежними ETCs на 46.5 і 46.7% (обидва на рівні $p < 0.001$) відповідно порівняно зі значеннями 5-ї групи. Вироблення $\bullet\text{OO}^-$ NADPH-оксидазою лейкоцитів і гліальних клітин було на 43.3% ($P < 0.001$) нижчим за результат 5-ї групи.

Введення DMF за умов експерименту зменшувало у гомогенаті великих півкуль головного мозку вироблення $\bullet\text{OO}^-$ ETCs мікросом і NOS на 50.1%, мітохондрій – на 50.2%, NADPH-оксидази лейкоцитів – на 47.1% (усі на рівні $P < 0.001$) порівняно з відповідними значеннями 5-ї групи.

При ЦО щурів за умов їх утримання на ВКВЛД активність NOS (загальна та її індукцйбельного ізоферменту) (таблиця 5.6) у гомогенаті великих півкуль головного мозку перевищувала на 77.8 і 99.3% (обидва на рівні $P < 0.001$) відповідно значення 5-ї групи. Активність cNOS, навпаки, була нижчою на 62.2% ($P < 0.001$) за результат цієї групи.

Індекс спряження cNOS за цих умов на 80.0% ($P < 0.001$) поступався значенню 5-ї групи, що вказує на неспряжений стан цього ізоферменту та продукцію ним $\bullet\text{OO}^-$ замість NO.

Наслідком надмірної продукції $\bullet\text{OO}^-$ та NO є утворення інших ROS / RNS. Так, концентрація PNTAAEMs у гомогенаті великих півкуль головного мозку за умов експерименту, за нашими даними, збільшувалася на 74.0% ($P < 0.001$).

Таблиця 5.6

Вплив специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на утворення активних форм азоту в гомогенаті великих півкуль головного мозку за умов цілодобового освітлення та призначення щурам ВКВЛД (M±m, n=28)

Показники	Інтактні тварини	ВКВЛД + цілодобове освітлення		
		Контроль	+ PDTC	+ DMF
Активність NOS, мкмоль NO ₂ ⁻ /Г·хв	6.17±0.65	10.97±0.61 *	7.59±0.61 **	7.68±0.43 **
Активність cNOS, мкмоль NO ₂ ⁻ /Г·хв	0.82±0.08	0.31±0.03 *	0.59±0.03 *,**	0.57±0.03 *,**
Активність iNOS, мкмоль NO ₂ ⁻ /Г·хв	5.35±0.58	10.66±0.63 *	7.00±0.61 **	7.11±0.44 *,**
Індекс спряження cNOS	0.065±0.006	0.013±0.001 *	0.045±0.002 *,**	0.047±0.002 *,**
Вміст PNTAAEMs, мкмоль/Г	1.23±0.04	2.14±0.09 *	1.33±0.06 **	1.26±0.03 **

Введення PDTC за умов ЦО тварин та утримання на ВКВЛД зменшувало у гомогенаті великих півкуль головного мозку активність NOS (загальну та її індукцибельного ізоферменту) на 30.8 і 34.3% (обидва на рівні P<0.01) відповідно порівняно зі значеннями 5-ї групи. Активність cNOS за цих умов зростала на 90.3% (P<0.001) за результат цієї групи.

Водночас індекс спряження cNOS зростав у 3.46 раза (p<0.001) по відношенню до значення 5-ї групи, що вказує на відновлення спряженого стану цього ізоферменту з продукцією ним NO як сигнальної молекули.

Менша кількість $\bullet\text{OO}^-$ та NO індукцйбельного походження закономірно позначалася на концентрації пероксинітритів, яка, за цих умов у гомогенаті великих півкуль головного мозку зменшувалася на 37.9% ($P < 0.001$) порівняно зі значенням 5-ї групи

Застосування DMF за умов експерименту істотно зменшувало в гомогенаті великих півкуль головного мозку активність NOS (загальну та її індукцйбельного ізоферменту) на 30.0 і 33.3% (обидва на рівні $P < 0.001$) відповідно порівняно зі значеннями 5-ї групи. Водночас активність cNOS перевищувала результат 5-ї групи на 83.9% ($P < 0.001$).

При цьому індекс спряження cNOS зростав у 3.61 раза ($p < 0.001$) відносно значення 5-ї групи, що свідчить про відновлення спряженого стану цього ізоферменту.

Зниження продукції $\bullet\text{OO}^-$ і цитотоксичної кількості NO, що генеруються iNOS, закономірно позначалося на концентрації пероксинітритів у гомогенаті великих півкуль головного мозку. Вміст пероксинітритів лужних і лужно-земельних металів за цих умов на 41.1% ($P < 0.001$) поступався значенню 5-ї групи.

Таким чином, введення інгібітора NF- κ B піролідиндітіокарбамату амонію й індуктора Nrf2 диметилфумарату за умов цілодобового освітлення щурів та утримання щурів на дієті, збагаченої вуглеводами та жирами, є ефективним засобом обмеження у тканині великих півкуль головного мозку вироблення ROS, на що вказує зменшення продукції супероксидного аніон-радикала різними джерелами (NADPH- і NADH-залежними ETCs, cNOS у неспряженому стані). Введення специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 за умов експерименту ефективно знижує у тканинах великих півкуль головного мозку генерацію RNS, що підтверджується значним обмеженням активності NOS за рахунок її індукцйбельної ізоформи та зменшенням концентрації пероксинітритів.

Висновок до п. 5.5: пригнічення NF-κB піролідиндитіокарбаматом амонію й активація Nrf2 диметилфумаратом вірогідно обмежують ознаки оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах печінки, скелетних м'язів і великих півкуль головного мозку щурів, зменшують у них продукцію супероксидного аніон-радикала різними джерелами, активність NOS за рахунок її індукційної ізоформи та концентрацію токсичних пероксинітритів. Істотних відмінностей у дії модуляторів транскрипційних факторів на показники оксидативно-нітрозативного стресу в зазначених органах не виявлено.

Матеріали цього розділу оприлюднені в статтях [7, 94, 95, 98, 226] і тезах [6, 30, 32-34, 51, 54, 56-58, 61].

РОЗДІЛ 6

ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛІВ НА МЕТАБОЛІЧНІ ТА ЗАПАЛЬНІ РОЗЛАДИ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ЦІЛОДОБОВОГО ОСВІТЛЕННЯ

6.1. Вплив поліфенолів на концентрацію мелатоніну в сироватці крові за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення

Введення CUR протягом 30-ти діб постійної світлової експозиції на тлі призначення щурам ВКВЛД супроводжувалося збільшенням концентрації МТ у сироватці крові, яка становила на час забою тварин 13.33 ± 0.93 пг/мл (рис. 6.1). Це значення на 87.7% ($P < 0.001$) перевищувало результат 5-ї групи.

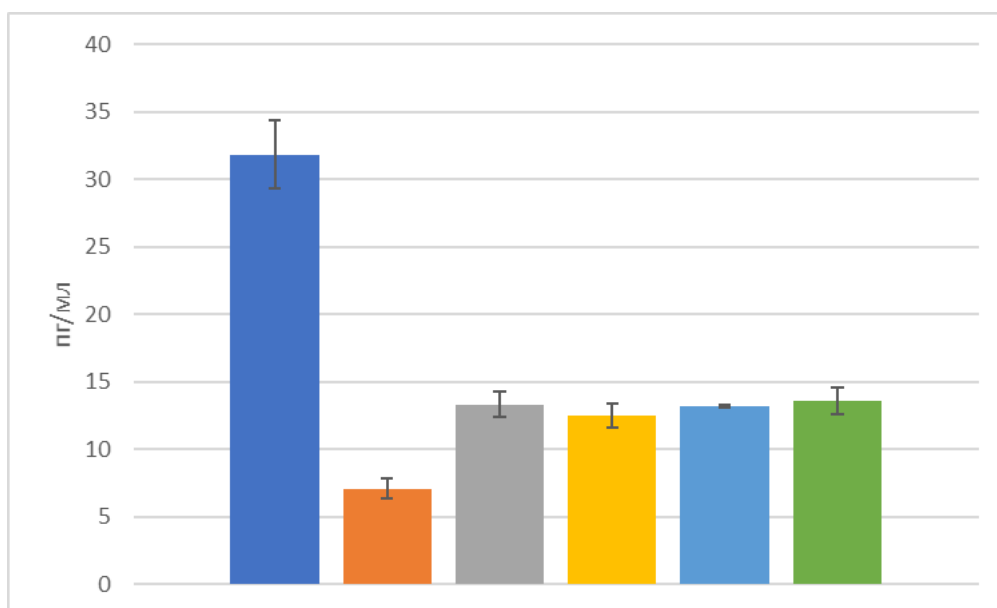


Рис. 6.1. Концентрація мелатоніну в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов куркуміну (група 10) – стовпчик 3; галату епігалокатехіну (група 11) – стовпчик 4; кверцетину (група 12) – стовпчик 5; ресвератролу (група 13) – стовпчик 6.

Призначення EGCG і QUE протягом 30-ти діб ЦО на тлі ВКВЛД збільшувало концентрацію МТ у сироватці крові до 12.51 ± 0.89 і 13.22 ± 0.03 пг/мл відповідно, що на 76.2 і 86.2% було вищим (обидва на рівні $P < 0.001$) за значення 5-ї групи.

Застосування RES також супроводжувалося підвищенням вмісту МТ у сироватці крові, який сягав 13.58 ± 0.99 пг/мл, що 91.3% ($P < 0.001$) перевищувало результат 5-ї групи.

Проте призначення всіх поліфенолів, що досліджувалися, не призводило до нормалізації концентрації МТ у сироватці крові. Вміст цього гормону був нижчим за значення інтактної групи (на рівні $P < 0.001$) при введенні CUR на 58.1%, EGCG і QUE – на 60.7 і 58.5% відповідно, RES – на 57.3%.

Висновок до п. 6.1: збагачення раціону поліфенолами куркуміном, галатом епігалокатехіну, кверцетином і ресвератролом за умов призначення ВКВЛД і ЦО вірогідно обмежує розвиток гіпомелатоніемії, але не є ефективним засобом нормалізації концентрації мелатоніну в сироватці крові.

6.2. Вплив поліфенолів на показники вуглеводного обміну за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення

Введення CUR за умов ВКВЛД і ЦО зменшує концентрацію глюкози у сироватці крові до 3.29 ± 0.19 ммоль/л (рис. 6.2), що на 52.2% ($P < 0.001$) було меншим за результат 5-ї групи.

При застосуванні EGCG і QUE протягом 30-ти діб ЦО на тлі ВКВЛД вміст глюкози у сироватці крові знижувався до 4.50 ± 0.20 і 3.50 ± 0.21 ммоль/л відповідно, що на 34.7 і 49.2% було нижчим (обидва на рівні $P < 0.001$) за значення 5-ї групи.

Призначення RES також призводило до зменшення концентрації глюкози у сироватці крові, яка становила 4.45 ± 0.18 ммоль/л, що 35.4% ($P < 0.001$) було меншим за результат 5-ї групи.

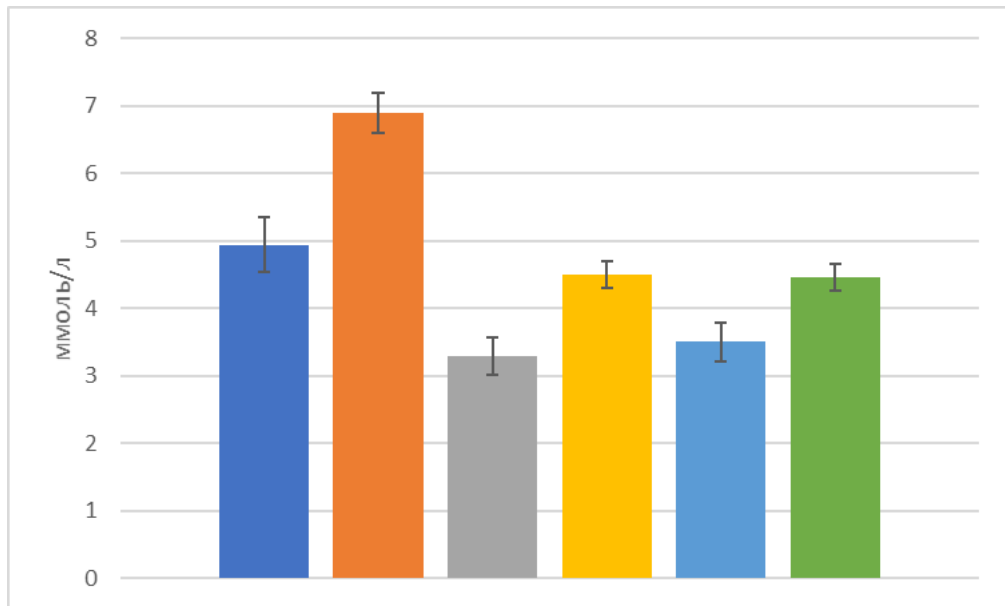


Рис. 6.2. Концентрація глюкози в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов куркуміну (група 10) – стовпчик 3; галату епігалокатехіну (група 11) – стовпчик 4; кверцетину (група 12) – стовпчик 5; ресвератролу (група 13) – стовпчик 6.

Примітно, що при застосуванні EGCG і RES вміст глюкози у сироватці крові сягав значення інтактної групи, чого не спостерігалось за умов введення CUR і QUE.

Збагачення раціону CUR за умов ВКВЛД і ЦО зменшує вміст INS у сироватці крові до 1.95 ± 0.18 мкОд/мл (рис. 6.3), що на 64.5% ($P < 0.001$) було меншим за результат 5-ї групи.

При застосуванні EGCG і QUE протягом 30-ти діб ЦО на тлі ВКВЛД вміст INS у сироватці крові зменшувався до 2.25 ± 0.21 і 2.77 ± 0.15 мкОд/мл відповідно, що на 59.1 і 49.6% (обидва на рівні $P < 0.001$) було меншим за результат 5-ї групи.

Введення RES за умов експерименту також знижувало концентрацію INS у сироватці крові, яка становила 2.11 ± 0.10 мкОд/мл, що на 61.6% ($P < 0.001$) було меншим за результат 5-ї групи.

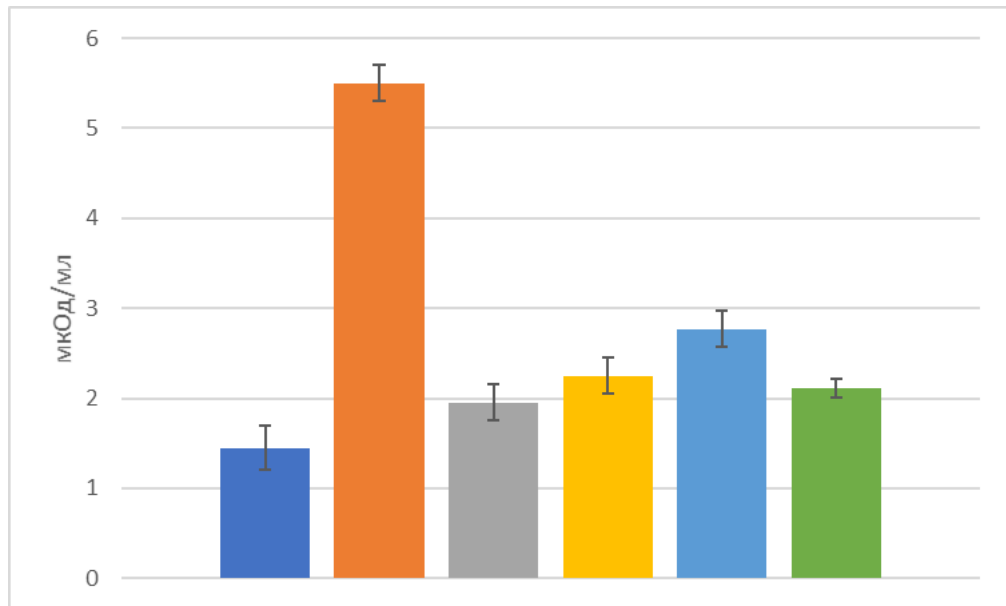


Рис. 6.3. Концентрація інсуліну в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов куркуміну (група 10) – стовпчик 3; галату епігалокатехіну (група 11) – стовпчик 4; кверцетину (група 12) – стовпчик 5; ресвератролу (група 13) – стовпчик 6.

Проте концентрація INS в сироватці крові при введенні EGCG, QUE і RES не сягала значення 1-ї групи.

При введенні CUR за умов ВКВЛД і ЦО індекс НОМА-IR за умов експерименту становив 0.29 ± 0.04 (рис. 6.4). Це значення на 75.2% ($P < 0.001$) було меншим за результат 5-ї групи.

При застосуванні EGCG і QUE індекс НОМА-IR зменшувався до 0.45 ± 0.05 і 0.44 ± 0.04 відповідно, що на 61.5 і 62.4% (обидва на рівні $P < 0.001$) поступалося значенню 5-ї групи.

Збагачення раціону RES за умов експерименту знижувало індекс НОМА-IR до 0.42 ± 0.03 , що на 64.1% ($P < 0.001$) було меншим за результат 5-ї групи.

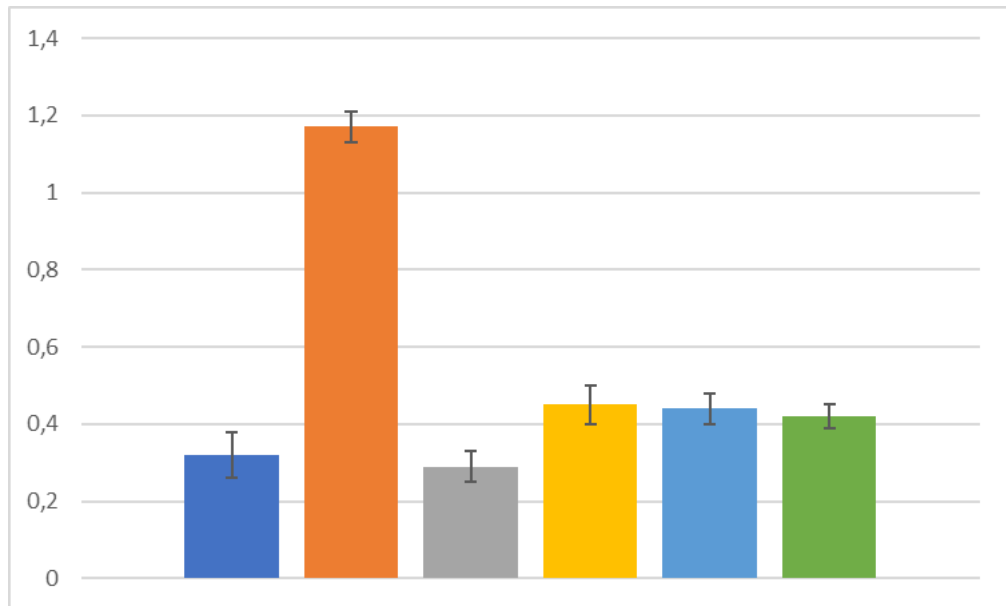


Рис. 6.4. Індекс НОМА-ІR у інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов куркуміну (група 10) – стовпчик 3; галату епігалокатехіну (група 11) – стовпчик 4; кверцетину (група 12) – стовпчик 5; ресвератролу (група 13) – стовпчик 6.

Примітно, що значення індексу НОМА-ІR при введенні всіх поліфенолів, що досліджувалися, статистично не відрізнялися від результату 1-ї групи.

Висновок до п. 6.2: збагачення раціону поліфенолами куркуміном, галатом епігалокатехіну, кверцетином і ресвератролом обмежує гіперглікемію (введення EGCG і RES супроводжується розвитком нормоглікемії), зменшує гіперінсулінемію (CUR нормалізує вміст INS) та інсулінорезистентність за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення.

6.3. Вплив поліфенолів на показники ліпідного обміну за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення

При введенні CUR, EGCG, QUE і RES за умов ВКВЛД і ЦО концентрація загального холестеролу (рис. 6.5) становила 2.67 ± 0.29 , 2.46 ± 0.15 , 2.45 ± 0.26 і 2.28 ± 0.22 ммоль/л відповідно, що вірогідно не відрізнялося від значення 5-ї групи.

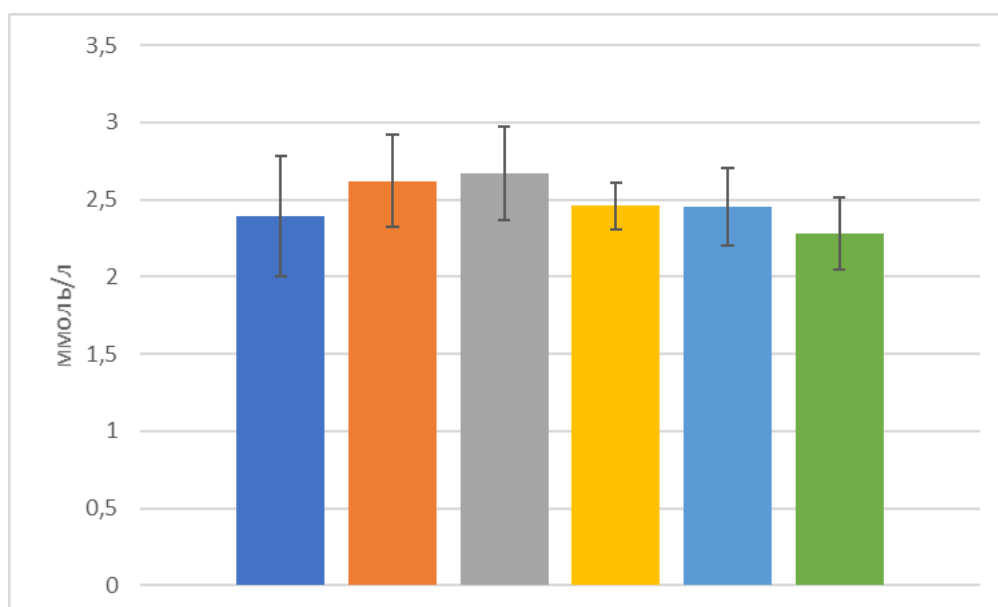


Рис. 6.5. Концентрація загального холестеролу в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов куркуміну (група 10) – стовпчик 3; галату епігалокатехіну (група 11) – стовпчик 4; кверцетину (група 12) – стовпчик 5; ресвератролу (група 13) – стовпчик 6.

Введення CUR за умов ВКВЛД і ЦО збільшувало вміст HDL холестеролу в сироватці крові до 0.46 ± 0.03 ммоль/л (рис. 6.6), що вдвічі ($P<0.001$) перевищувало результат 5-ї групи.

При застосуванні EGCG і QUE протягом 30-ти діб ЦО на тлі ВКВЛД концентрація HDL холестеролу в сироватці крові підвищувалася до 0.44 ± 0.03

і 0.47 ± 0.03 ммоль/л відповідно, що у 1.91 і 2.04 раза (обидва на рівні $P < 0.001$) було вищим за значення 5-ї групи.

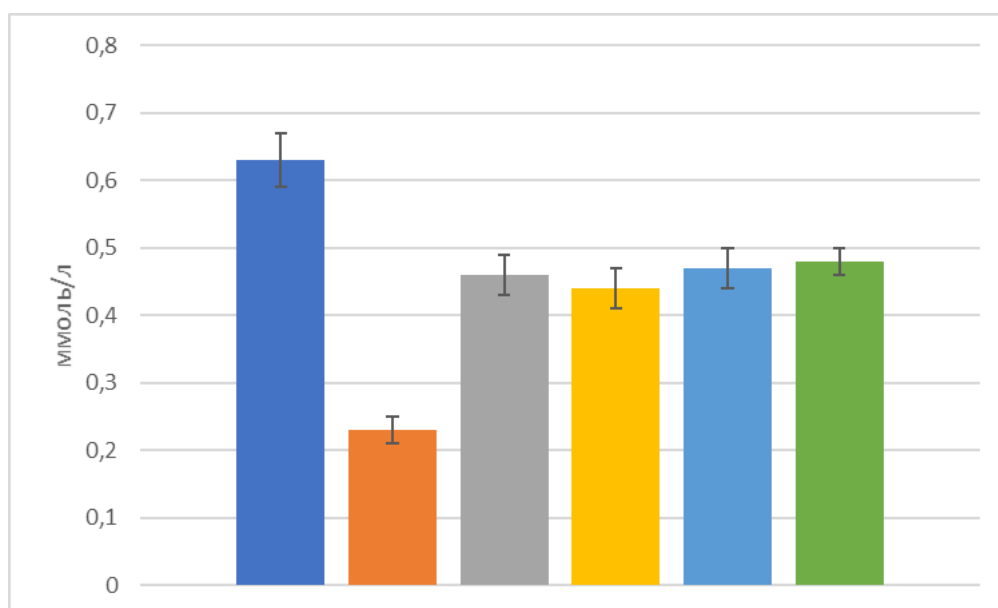


Рис. 6.6. Концентрація HDL холестеролу в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов куркуміну (група 10) – стовпчик 3; галату епігалокатехіну (група 11) – стовпчик 4; кверцетину (група 12) – стовпчик 5; ресвератролу (група 13) – стовпчик 6.

Призначення RES також призводило до зростанні вмісту HDL холестеролу в сироватці крові, який становив 0.48 ± 0.02 ммоль/л, що у 2.08 раза ($P < 0.001$) перевищувало результат 5-ї групи.

Водночас концентрація HDL холестеролу в сироватці крові при введенні всіх поліфенолів, що досліджувалися, не досягала значення інтактної групи.

При введенні CUR, EGCG, QUE і RES за умов ВКВЛД і ЦО концентрація LDL холестеролу (рис. 6.7) становила 1.84 ± 0.32 , 1.42 ± 0.18 , 1.65 ± 0.25 і 1.29 ± 0.22 ммоль/л відповідно, що вірогідно не відрізнялося від значення 5-ї групи.

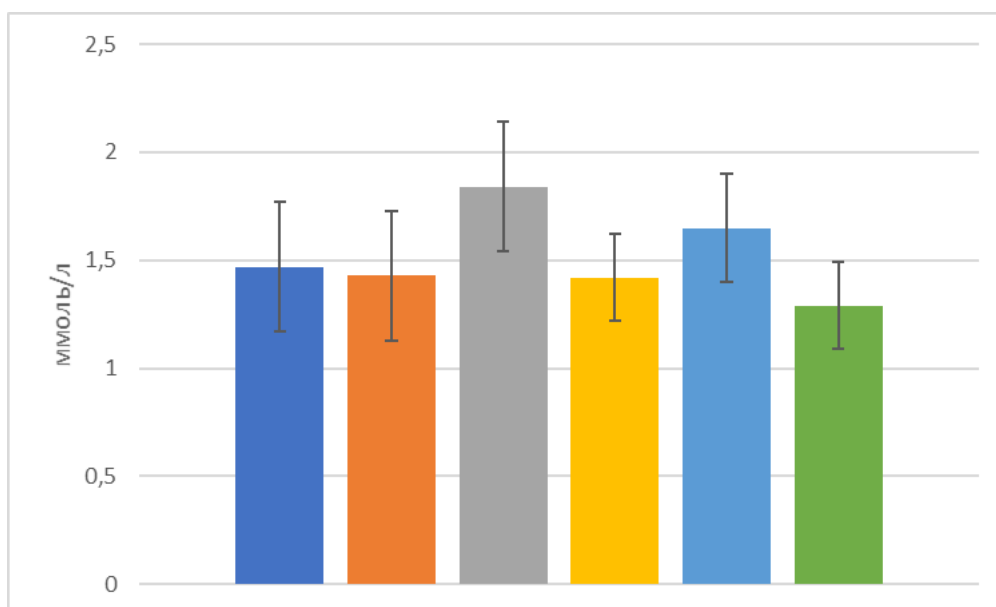


Рис. 6.7. Концентрація LDL холестеролу в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов куркуміну (група 10) – стовпчик 3; галату епігалокатехіну (група 11) – стовпчик 4; кверцетину (група 12) – стовпчик 5; ресвератролу (група 13) – стовпчик 6.

Введення CUR за умов ВКВЛД і ЦО значно зменшувало вміст VLDL холестеролу в сироватці крові до 0.37 ± 0.03 ммоль/л (рис. 6.6), що на 61.5% ($P < 0.001$) було меншим за результат 5-ї групи.

При застосуванні EGCG і QUE протягом 30-ти діб ЦО на тлі ВКВЛД концентрація VLDL холестеролу в сироватці крові зменшувалася до 0.60 ± 0.05 і 0.33 ± 0.03 ммоль/л відповідно, що на 37.5 і 65.6% (обидва на рівні $P < 0.001$) поступалося значенню 5-ї групи.

Призначення RES також призводило до зменшення вмісту VLDL холестеролу в сироватці крові, який становив 0.51 ± 0.03 ммоль/л, що на 46.9% ($P < 0.001$) було меншими за результат 5-ї групи.

Проте концентрація VLDL холестеролу в сироватці крові лише при введенні QUE сягала значення інтактної групи.

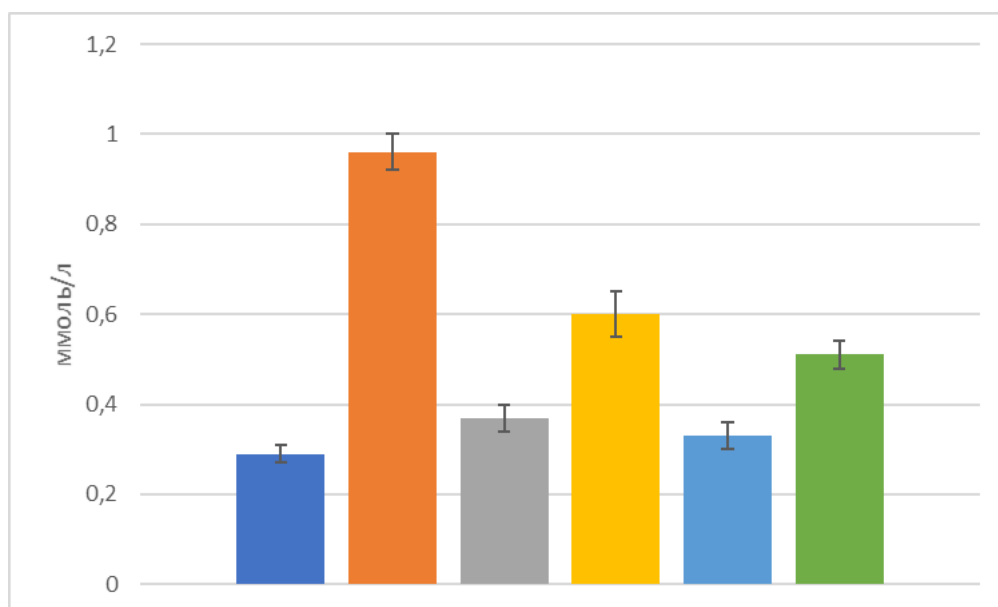


Рис. 6.8. Концентрація VLDL холестеролу в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов куркуміну (група 10) – стовпчик 3; галату епігалокатехіну (група 11) – стовпчик 4; кверцетину (група 12) – стовпчик 5; ресвератролу (група 13) – стовпчик 6.

Застосування CUR також вірогідно знижувало концентрацію TAG (рис. 6.9), що становила 0.82 ± 0.06 ммоль/л. Це значення на 61.0% ($P < 0.001$) було меншим за результат 5-ї групи.

При введенні EGCG і QUE протягом 30-ти діб ЦО на тлі ВКВЛД вміст TAG у сироватці крові зменшувався до 1.32 ± 0.11 і 0.72 ± 0.06 ммоль/л відповідно, що на 37.1 і 65.7% (обидва на рівні $P < 0.001$) поступалося значенню 5-ї групи.

Призначення RES також призводило до зменшення концентрації TAG у сироватці крові, яка становила 1.11 ± 0.06 ммоль/л, що на 47.1% ($P < 0.001$) було меншим за результат 5-ї групи.

Як і у разі концентрації VLDL холестеролу вміст TAG у сироватці крові сягала значення інтактної групи тільки при введенні QUE.

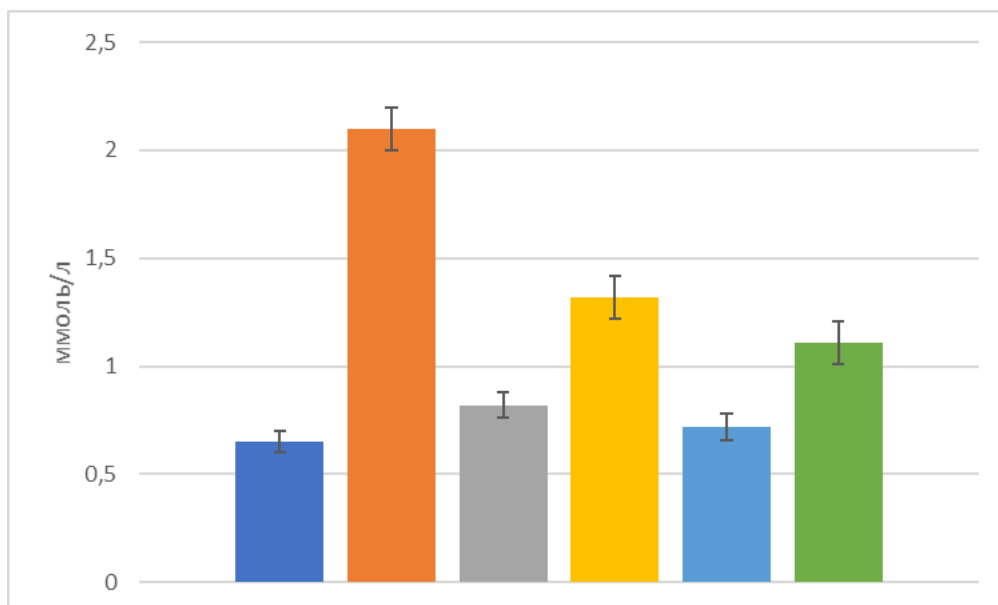


Рис. 6.9. Концентрація TAG у сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов куркуміну (група 10) – стовпчик 3; галату епігалокатехіну (група 11) – стовпчик 4; кверцетину (група 12) – стовпчик 5; ресвератролу (група 13) – стовпчик 6.

Індекс атерогенності при застосуванні CUR за умов експерименту знижувався до 5.14 ± 0.97 (рис. 6.10), що було на 52.4% ($p < 0.02$) меншим за результат 5-ї групи.

При введенні EGCG і QUE індекс атерогенності зменшувався до 4.76 ± 0.69 і 4.19 ± 0.51 відповідно, що на 55.9 і 61.2% (обидва на рівні $P < 0.01$) поступалося значенню 5-ї групи.

Призначення RES також призводило до зменшення індексу атерогенності, який становив 3.81 ± 0.51 , що на 64.7% ($P < 0.01$) було меншим за результат 5-ї групи.

Примітно, що індекс атерогенності статистично не відрізнявся від значення інтактної групи при введенні за умов експерименту CUR, QUE і RES.

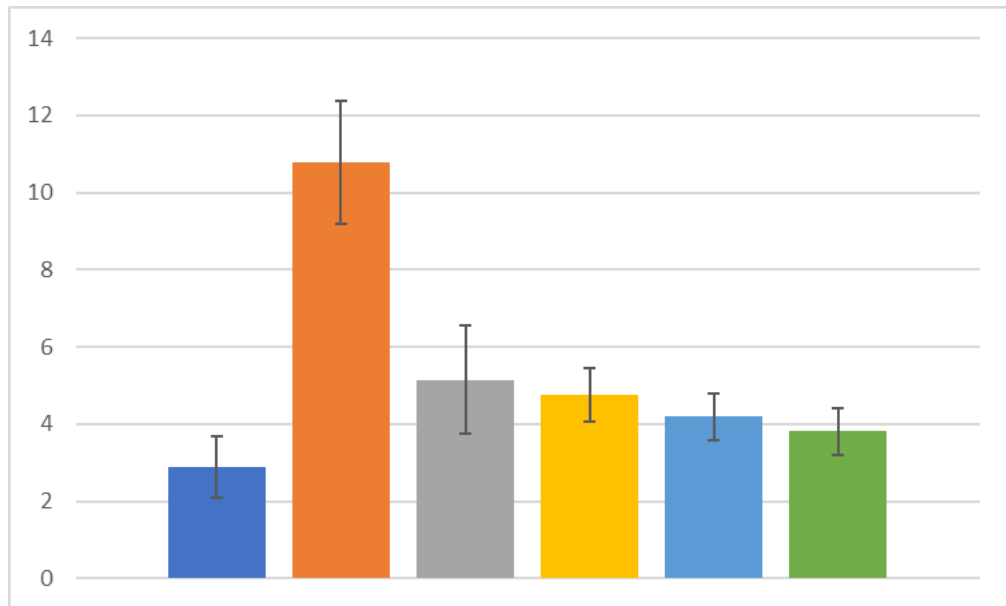


Рис. 6.10. Індекс атерогенності у інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов куркуміну (група 10) – стовпчик 3; галату епігалокатехіну (група 11) – стовпчик 4; кверцетину (група 12) – стовпчик 5; ресвератролу (група 13) – стовпчик 6.

Висновок до п. 6.3: збагачення раціону поліфенолами куркуміном, галатом епігалокатехіну, кверцетином і ресвератролом вірогідно зменшує прояви дисліпопротеїнемії, гіпо- α -ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії (при застосуванні QUE вміст TAG нормалізується), а також покращує індекс атерогенності (нормалізує при застосуванні CUR, QUE і RES) за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення.

6.4. Вплив поліфенолів на маркери системної запальної відповіді за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення

Застосування CUR за умов ВКВЛД і ЦО супроводжувалося зменшенням вмісту TNF- α у сироватці крові до 35.56 ± 2.05 пг/мл (рис. 6.11), що на 67.6% було нижчим ($P < 0.001$) за результати 5-ї групи.

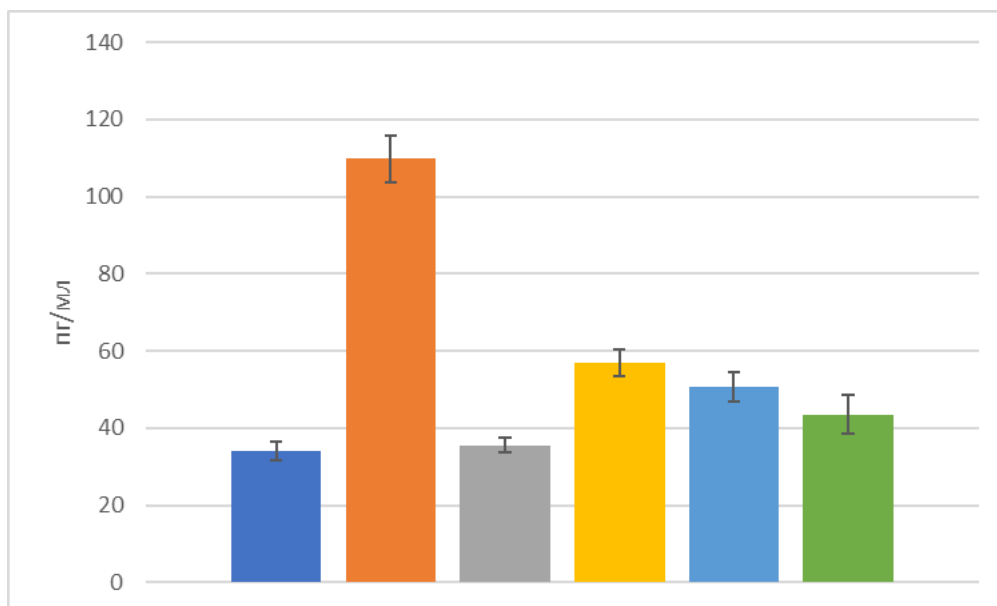


Рис. 6.11. Концентрація TNF- α у сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов куркуміну (група 10) – стовпчик 3; галату епігалокатехіну (група 11) – стовпчик 4; кверцетину (група 12) – стовпчик 5; ресвератролу (група 13) – стовпчик 6.

При введенні EGCG і QUE концентрація TNF- α у сироватці крові зменшувалася до 56.95 ± 3.48 і 50.61 ± 3.88 пг/мл відповідно, що на 48.1 і 53.9% (обидва на рівні $P < 0.001$) поступалося значенню 5-ї групи.

Призначення RES також призводило до зменшення вмісту TNF- α у сироватці крові, який становив 43.55 ± 4.91 пг/мл, що на 60.3% ($P < 0.001$) було меншим за результат 5-ї групи.

Примітно, що концентрація TNF- α у сироватці крові статистично не відрізнявся від значення інтактної групи при введенні за умов експерименту CUR і RES.

За призначення CUR за умов експерименту знижувався також вміст С-реактивного білка у сироватці крові до 4.17 ± 0.11 нг/мл (рис. 6.12), що на 67.3% було нижчим ($P < 0.001$) за результати 5-ї групи.

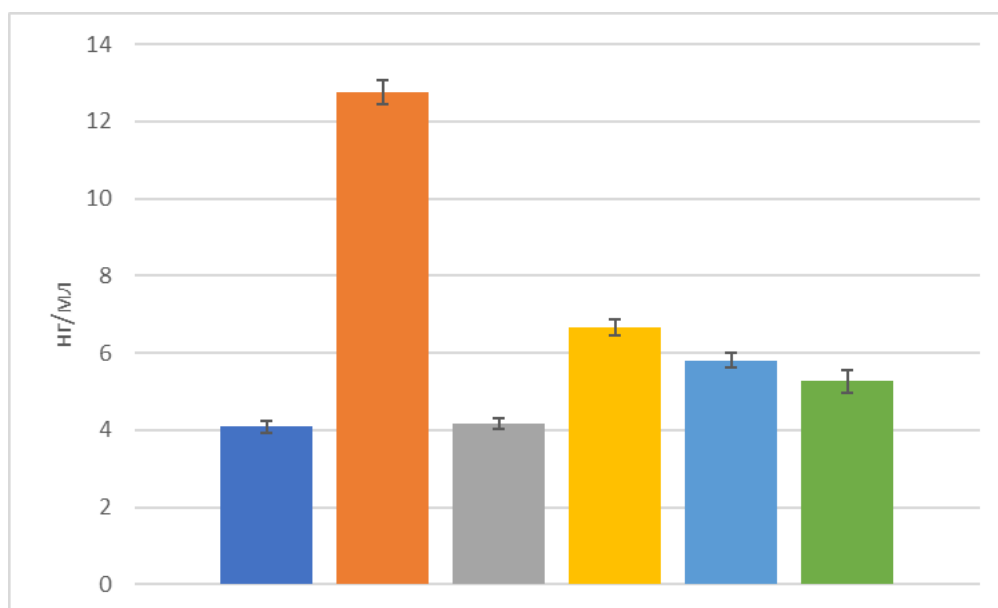


Рис. 6.12. Концентрація С-реактивного білка в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов куркуміну (група 10) – стовпчик 3; галату епігалокатехіну (група 11) – стовпчик 4; кверцетину (група 12) – стовпчик 5; ресвератролу (група 13) – стовпчик 6.

При введенні EGCG і QUE концентрація С-реактивного білка у сироватці крові зменшувалася до 6.65 ± 0.17 і 5.81 ± 0.19 нг/мл відповідно, що на 47.8 і 54.4% (обидва на рівні $P < 0.001$) поступалося значенню 5-ї групи.

Застосування RES також призводило до зменшення вмісту TNF- α у сироватці крові, який становив 5.26 ± 0.29 нг/мл, що на 58.7% ($P < 0.001$) було меншим за результат 5-ї групи.

Звертає на себе увагу той факт, що концентрація С-реактивного білка у сироватці крові статистично не відрізнявся від значення інтактної групи при введенні за умов експерименту лише CUR.

Висновок до п. 6.4: збагачення раціону поліфенолами куркуміном, галатом епігалокатехіну, кверцетином і ресвератролом вірогідно обмежує розвиток системної запальної відповіді за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення. Найбільшу здатність коригувати показники системної запальної відповіді мають CUR і QUE.

6.5. Вплив поліфенолів на показники прооксидантно-антиоксидантного стану крові за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення

Застосування CUR за умов ВКВЛД і ЦО супроводжувалося зменшенням концентрації ТВА-активних сполук у крові до 12.91 ± 0.53 мкмоль/л (рис. 6.13), що на 44.0% було нижчим ($P < 0.001$) за результати 5-ї групи.

При введенні EGCG і QUE концентрація ТВА-активних сполук у крові зменшувалася до 15.45 ± 0.64 і 13.70 ± 1.01 мкмоль/л відповідно, що на 32.9 і 40.5% (обидва на рівні $P < 0.001$) поступалося значенню 5-ї групи.

Призначення RES також призводило до зменшення вмісту ТВА-активних сполук у крові, який становив 12.6 ± 0.87 мкмоль/л, що на 45.3% ($P < 0.001$) було меншим за результат 5-ї групи.

Примітно, що концентрація ТВА-активних сполук у крові статистично не відрізнявся від значення інтактної групи при введенні за умов експерименту CUR і RES.

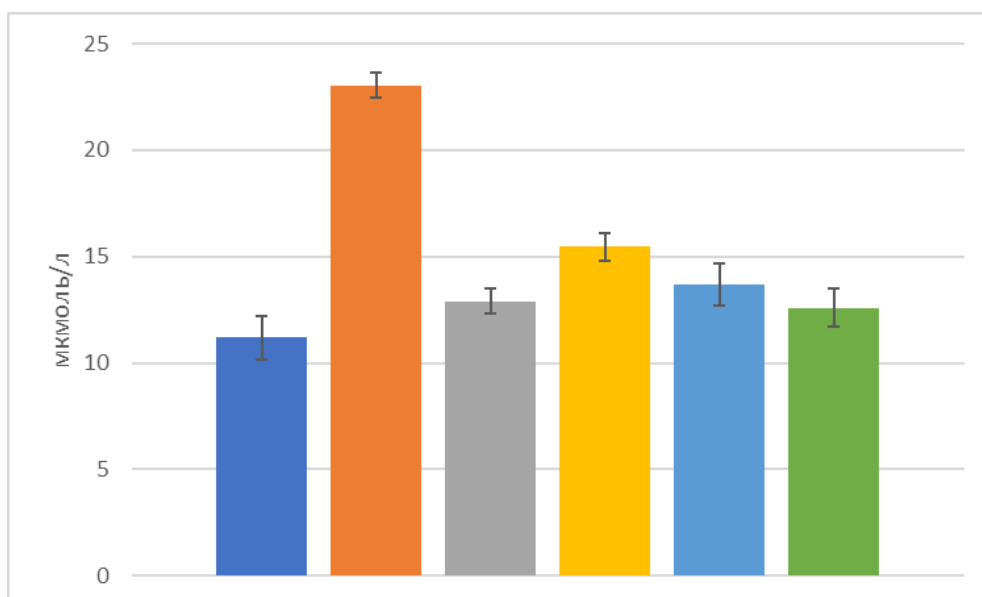


Рис. 6.13. Концентрація ТВА-активних сполук крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов куркуміну (група 10) – стовпчик 3; галату епігалокатехіну (група 11) – стовпчик 4; кверцетину (група 12) – стовпчик 5; ресвератролу (група 13) – стовпчик 6.

За призначення CUR за умов експерименту знижувався також приріст концентрації ТВА-активних сполук за час 1.5-годинної інкубації крові – до 17.14 ± 2.16 мкмоль/л (рис. 6.14), що на 32.2% було нижчим ($P < 0.02$) за результат 5-ї групи.

При введенні EGCG приріст концентрації ТВА-активних сполук за час 1.5-годинної інкубації крові зменшувався до 17.75 ± 1.35 мкмоль/л, що на 29.8% ($P < 0.01$) поступалося значенню 5-ї групи. Водночас при застосуванні QUE приріст концентрації ТВА-активних сполук за час 1.5-годинної інкубації крові не зазнавав вірогідних змін щодо груп порівняння і становив 19.92 ± 1.96 мкмоль/л.

Призначення RES призводило до зменшення приросту концентрації ТВА-активних сполук за час 1.5-годинної інкубації крові, який становив 15.11 ± 2.18 мкмоль/л, що на 40.2% ($P < 0.01$) було меншим за результат 5-ї групи.

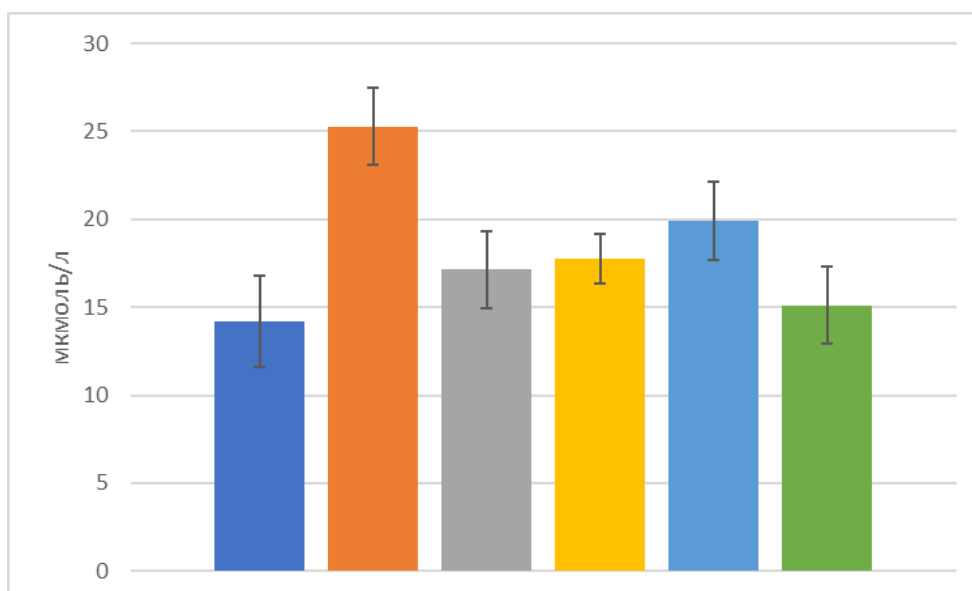


Рис. 6.14. Приріст концентрації ТВА-активних сполук за час 1.5-годинної інкубації крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов куркуміну (група 10) – стовпчик 3; галату епігалокатехіну (група 11) – стовпчик 4; кверцетину (група 12) – стовпчик 5; ресвератролу (група 13) – стовпчик 6.

Звертає на себе увагу той факт, що приріст концентрації ТВА-активних сполук за час 1.5-годинної інкубації крові статистично не відрізнявся від значення інтактної групи при введенні за умов експерименту CUR, EGCG і RES.

Висновок до п. 6.5: збагачення раціону поліфенолами куркуміном, галатом епігалокатехіну, кверцетином і ресвератролом вірогідно обмежує пероксидне окиснення ліпідів у крові щурів. CUR і RES виявляють здатність нормалізувати концентрацію вторинних продуктів ПОЛ. Окрім того CUR, EGCG і RES ефективно посилюють за умов експерименту загальний антиоксидантний потенціал крові.

6.6. Вплив поліфенолів на маркери оксидативно-нітрозативного стресу в чутливих до змін фотоперіоду органах за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення

Печінка. Введення CUR при відтворенні МС за умов цілодобового освітлення щурів значно зменшувало у тканинах печінки вироблення $\bullet\text{OO}^-$ (таблиця 6.1) мікосомальними монооксигеназами та NOS на 40.1%, дихальним ланцюгом мітохондрій – на 34.4%, NADPH-оксидазою лейкоцитів – на 32.1% (на рівні $p < 0.001$) порівняно з відповідними результатами 5-ї групи.

Таблиця 6.1

Вплив поліфенолів на утворення супероксидного аніон-радикала в тканинах печінки за умов ЦО та призначення щурам ВКВЛД (M \pm m, n=42)

Джерела генерації $\bullet\text{OO}^-$, нмоль/Г·с	Інтактні тварини	ВКВЛД + цілодобове освітлення				
		Контроль	+ CUR	+ EGCG	+ QUE	+ RES
NADPH-залежні ETCs	22.05 ± 0.66	42.57 ± 0.81 *	25.52 ± 0.59 *.* **	25.92 ± 0.62 **	25.51 ± 0.55 *.* **	24.81 ± 0.70 *, **
NADH-залежний ETC	26.98 ± 0.74	50.95 ± 0.92 *	33.42 ± 1.27 *.* **	32.00 ± 0.77 *.* **	33.41 ± 1.04 *.* **	32.53 ± 1.25 *, **
NADPH-оксидаза лейкоцитів	1.37 ± 0.07	2.74 ± 0.06 *	1.86 ± 0.07 *.* **	1.78 ± 0.04 *.* **	1.86 ± 0.06 *.* **	1.81 ± 0.07 *, **

Примітка (тут і в інших таблицях розділу 6): * – $P < 0.05$ порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – $P < 0.05$ порівняно зі значеннями 5-ї групи.

Застосування біофлавоноїдів, здатних пригнічувати NF-κB, також виявила їхню здатність істотно обмежувати генерацію $\bullet\text{OO}^-$ у тканинах печінки. Так, введення EGCG і QUE за умов експерименту вірогідно зменшувало у тканинах печінки продукцію $\bullet\text{OO}^-$ мітосомальними монооксигеназами та NOS – на 39.1 і 40.1%, дихальним ланцюгом мітохондрій – на 37.2 і 34.4 %, NADPH-оксидазою лейкоцитів – на 35.0 і 32.1% порівняно з відповідними результатами 5-ї групи.

Введення RES за умов експерименту призводило до значного зниження NADPH- та NADH-індукованої генерації $\bullet\text{OO}^-$ у тканинах печінки на 41.7% та 36.2% відповідно порівняно результатами 5-ї групи. Ліпополісахарид-індукована продукція $\bullet\text{OO}^-$ фагоцитами знижувалася на 33.9%.

Застосування CUR при відтворенні ВКВЛД за умов ЦО щурів значно зменшувало у тканинах печінки активність NOS та iNOS (таблиця 6.2) на 39.0% і 41.6% відповідно порівняно зі значеннями 5-ї групи (обидва при $P<0.01$). Активність sNOS за цих умов була більшою за результат 5-ї групи у 2.79 раза ($P<0.001$). Індекс спряження цього ізоферменту зростав у 4.3 раза ($P<0.001$) порівняно зі значенням 5-ї групи.

Таблиця 6.2

Вплив поліфенолів на утворення активних форм азоту в гомогенаті печінки за умов цілодобового освітлення та призначення щурам ВКВЛД (M±m, n=42)

Показники	Інтактні тварини	ВКВЛД + цілодобове освітлення				
		Контроль	+ CUR	+ EGCG	+ QUE	+ RES
1	2	3	4	5	6	7
Активність NOS, мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{Г}\cdot\text{ХВ}$	8.42 ±0.88	19.84 ±1.28 *	12.11 ±1.40 *.* **	10.58 ±1.68 **	12.66 ±1.14 *.* **	11.03 ±1.80 **

Продовження табл. 6.2

1	2	3	4	5	6	7
Активність сNOS, мкмоль NO ₂ ⁻ /Г·хв	0.81 ±0.03	0.24 ±0.02 *	0.67 ±0.02 *,**	0.70 ±0.02 *,**	0.70 ±0.03 *,**	0.72 ±0.02 *,**
Активність іNOS, мкмоль NO ₂ ⁻ /Г·хв	7.61 ±0.87	19.6 ±1.28 *	11.44 ±1.40 *,**	9.88 ±1.68 **	11.96 ±1.15 *,**	10.31 ±1.80 **
Індекс спряження сNOS	0.037 ±0.002	0.006 ±0.001 *	0.026 ±0.001 *,**	0.027 ±0.001 *,**	0.028 ±0.001 *,**	0.029 ±0.001 *,**
Вміст PNTAAEMs, мкмоль/Г	1.42 ±0.05	2.39 ±0.08 *	1.82 ±0.06 *,**	1.66±0.05 *,**	1.57±0.05 **	1.57 ±0.06 **

Одночасне обмеження генерування •OO⁻ та індукцйбельного синтезу NO закономірно зменшує рівень пероксинітриту в тканинах печінки. Концентрація PNTAAEMs за умов експерименту була нижчою на 23.8% (P<0.001) за результат 5-ї групи.

Введення EGCG і QUE за умов ЦО тварин та утримання на ВЛД вірогідно зменшувало у тканинах печінки загальну активність NOS на 46.7 і 36.2%, активність іNOS – на 49.6 і 39.0% порівняно з відповідними значеннями 5-ї групи. Активність сNOS за цих умов зростала в обох випадках у 2.9 раза.

Застосування біофлавоноїдів значно покращувало спряженість сNOS, оскільки індекс спряження цього ізоферменту зростав при введенні EGCG і QUE у 4.5 і 4.7 раза порівняно з відповідними результатами 5-ї групи.

Наслідком обмеження вироблення $\bullet\text{OO}^-$ і NO було зниження концентрації пероксинітритів, яка, при застосуванні EGCG і QUE за умов експерименту вірогідно зменшувалася на 30.5 і 34.3% порівняно з відповідними значеннями 5-ї групи.

Введення щурам RES за умов дії ЦО та утримання їх на ВКВЛД знижувало загальну активність NOS у тканинах печінки на 44.4 %, активність iNOS - на 47.4 % порівняно з відповідними показниками 5-ї групи. Активність sNOS за цих умов була втричі вищою.

Збагачення раціону цим поліфенолом за умов експерименту знижувало загальну активність NOS у тканинах печінки на 44.4 %, а активність iNOS - на 47.4 % порівняно з відповідними значеннями 5-ї групи.

Таким чином, збагачення раціону поліфенолами куркуміном, галатом епігалокатехіну, кверцетином і ресвератролом за умов цілодобового освітлення щурів та утримання щурів на дієті, збагаченої вуглеводами та жирами, є ефективним засобом обмеження у тканинах печінки вироблення ROS / RNS , на що вказує зменшення швидкості продукції супероксидного аніон-радикала різними джерелами (NADPH-залежними мікросомальними монооксигеназами та конститутивними NO-синтазами у неспряженому стані, дихальним ланцюгом мітохондрій та NADPH-оксидазою лейкоцитів), пригнічення активності NOS за рахунок її індукцибельної ізоформи, зменшення концентрації пероксинітритів.

Скелетні м'язи. Застосування CUR виявило його здатність істотно обмежувати продукцію $\bullet\text{OO}^-$ у м'язах стегна (таблиця 6.3). У їх гомогенаті вірогідно зменшувалося вироблення $\bullet\text{OO}^-$ мітохондріями на 39.5%, а саркоплазматичним ретикуломом – на 43.7% (обидва на рівні $P < 0.001$) порівняно з відповідними результатами 5-ї групи.

Введення EGCG і QUE за умов експерименту зменшувало у гомогенаті м'язів стегна генерування $\bullet\text{OO}^-$ саркоплазматичним ретикуломом на 42.9 і 43.8%, дихальним ланцюгом мітохондрій – на 42.1 і 39.5% відповідно (всі при $P < 0.001$) порівняно з відповідними результатами 5-ї групи.

Таблиця 6.3

**Вплив поліфенолів на утворення супероксидного аніон-радикала у
гомогенаті м'язів стегна за умов ЦО та призначення щурам ВКВЛД
($M \pm m$, n=42)**

Джерела генерації $\cdot\text{OO}^-$, нмоль/Г·с	Інтактні тварини	ВКВЛД + цілодобове освітлення				
		Контроль	+ CUR	+ EGCG	+ QUE	+ RES
NADPH- залежні ETCs	15.48 ± 0.24	30.25 $\pm 0.85^*$	17.02 $\pm 0.40^{*,**}$	17.28 $\pm 0.42^{*,**}$	17.01 $\pm 0.37^{*,**}$	16.57 $\pm 0.47^{**}$
NADH- залежний ETC	14.42 ± 0.23	28.55 $\pm 0.97^*$	17.27 $\pm 0.66^{*,**}$	16.54 $\pm 0.40^{*,**}$	17.27 $\pm 0.53^{*,**}$	16.80 $\pm 0.65^{*,**}$

При застосуванні RES за цих умов вироблення $\cdot\text{O}_2^-$ у гомогенаті м'язів NADPH- і NADH-залежними ETCs було нижчим за значення 5-ї групи – на 45.2 і 41.2% відповідно (обидва при $P < 0.001$).

Введення CUR за умов експерименту достовірно зменшувало у гомогенаті м'язів стегна загальну активність NOS на 39.7%, а активність iNOS на 44.6% (обидва на рівні $P < 0.001$) порівняно з результатами 5-ї групи (таблиця 6.4). Водночас істотно зростала активність cNOS – у 3.42 раза ($P < 0.001$).

Застосування CUR у 5.8 раза ($P < 0.001$) збільшувало індекс спряження cNOS порівняно зі значенням 5-ї групи. Вміст PNTAAEMs у гомогенаті м'язів стегна при застосуванні цього поліфенолу за умов експерименту вірогідно зменшувався на 25.1% ($P < 0.001$) порівняно з результатом 5-ї групи.

Введення біофлавоноїдів EGCG і QUE за умов експерименту зменшувало у гомогенаті м'язів стегна загальну активність NOS на 46.3 і

38.1%, активність iNOS – на 50.7 і 42.1% (всі при $P < 0.001$) порівняно з відповідними значеннями 5-ї групи.

Таблиця 6.4

Вплив поліфенолів на утворення активних форм азоту в гомогенаті м'язів стегна за умов цілодобового освітлення та призначення щурам ВКВЛД ($M \pm m$, $n=42$)

Показники	Інтактні тварини	ВКВЛД + цілодобове освітлення				
		Контроль	+ CUR	+ EGCG	+ QUE	+ RES
Активність NOS, мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{Г} \cdot \text{хв}$	4.23 ± 0.24	8.17 $\pm 0.39^*$	4.93 $\pm 0.49^{**}$	4.39 $\pm 0.61^{**}$	5.06 $\pm 0.39^{**}$	4.51 $\pm 0.62^{**}$
Активність cNOS, мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{Г} \cdot \text{хв}$	0.52 ± 0.07	0.14 $\pm 0.03^*$	0.48 $\pm 0.06^{**}$	0.43 $\pm 0.01^{**}$	0.41 $\pm 0.02^{**}$	0.42 $\pm 0.01^{**}$
Активність iNOS, мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{Г} \cdot \text{хв}$	3.71 ± 0.25	8.03 $\pm 0.38^*$	4.45 $\pm 0.46^{**}$	3.96 $\pm 0.60^{**}$	4.65 $\pm 0.39^{**}$	4.09 $\pm 0.63^{**}$
Індекс спряження cNOS	0.033 ± 0.004	0.005 $\pm 0.001^*$	0.029 $\pm 0.004^{**}$	0.025 $\pm 0.001^{**}$	0.024 $\pm 0.001^{*,**}$	0.025 $\pm 0.001^{**}$
Вміст PNTAAEMs, мкмоль/Г	1.05 ± 0.04	1.83 $\pm 0.07^*$	1.37 $\pm 0.04^{*,**}$	1.25 $\pm 0.04^{*,**}$	1.18 $\pm 0.04^{*,**}$	1.18 $\pm 0.04^{*,**}$

Активність cNOS за цих умов зростала в 3.07 і 2.92 раза, а індекс її спряження – в 5.0 та 4.8 раза (всі при $p < 0.001$) порівняно з результатами 5-ї групи. Концентрація PNTAAEMs зменшувалася на 31.7 і 35.5% (обидва при $P < 0.001$) відповідно.

Застосування RES за цих умов супроводжувалося зменшенням у гомогенаті м'язів стегна загальної активності NOS на 44.8%, активності iNOS – на 49.1% (обидва при $p < 0.001$) порівняно з відповідними значеннями 5-ї групи. Активність cNOS за цих умов зростала втричі, а індекс її спряження – в'ятеро (при $P < 0.001$) порівняно з результатом 5-ї групи. Концентрація PNTAAEMs зменшувалася на 35.5% ($P < 0.001$).

Таким чином, введення поліфенолів (куркуміну, епігалокатехіну-3-галату, кверцетину та ресвератролу) при відтворенні моделі метаболічного синдрому є ефективним засобом обмеження у м'язах стегна ознак оксидативно-нітрозативного стресу, що підтверджується зменшенням вироблення супероксидного аніон-радикала NADPH^- і NADH -залежними електронно-транспортними системами та конститутивною ізоформою NO-синтази, падінням активності NO-синтази за рахунок її індукцибельної ізоформи та зменшенням концентрації пероксинітритів.

Головний мозок. За умов ЦО тварин та утримання на ВКВЛД введення CUR знижувало у великих півкулях головного мозку генерацію $\bullet\text{OO}^-$ NADPH^- і NADH -залежними ETCs (таблиця 6.5) на 41.5 і 38.0% (обидва на рівні $P < 0.001$) відповідно порівняно зі значеннями 5-ї групи. Вироблення $\bullet\text{OO}^-$ NADPH -оксидазою лейкоцитів і гліальних клітин було на 33.8% ($P < 0.001$) нижчим за результат 5-ї групи.

Введення EGCG і QUE за умов експерименту істотно зменшувало у гомогенаті великих півкуль головного мозку вироблення $\bullet\text{OO}^-$ мікросомальними монооксигеназами та NOS – на 40.6 та 41.6%, дихальним ланцюгом мітохондрій – на 40.6 та 38.0%, NADPH -оксидазою лейкоцитів і гліальних клітин – на 36.3 та 33.8% (всі на рівні $P < 0.001$) порівняно з відповідними результатами 5-ї групи.

Таблиця 6.5

Вплив поліфенолів на утворення супероксидного аніон-радикала в гомогенаті великих півкуль головного мозку за умов ЦО та призначення щурам ВКВЛД ($M \pm m$, $n=42$)

Джерела генерації $\bullet\text{OO}^-$, нмоль/Г·с	Інтактні тварини	ВКВЛД + цілодобове освітлення				
		Контроль	+ CUR	+ EGCG	+ QUE	+ RES
NADPH-залежні ETCs	12.63 ± 0.26	24.42 $\pm 0.35^*$	14.28 $\pm 0.33^{*,**}$	14.50 $\pm 0.35^{*,**}$	14.27 $\pm 0.30^{*,**}$	13.9 $\pm 0.39^{*,**}$
NADH-залежний ETC	15.29 ± 0.34	30.18 $\pm 0.90^*$	18.70 $\pm 0.71^{*,**}$	17.92 $\pm 0.43^{*,**}$	18.70 $\pm 0.58^{*,**}$	18.20 $\pm 0.70^{*,**}$
NADPH-оксидаза лейкоцитів і гліальних клітин	0.79 ± 0.04	1.57 $\pm 0.03^*$	1.04 $\pm 0.04^{*,**}$	1.00 $\pm 0.02^{*,**}$	1.04 $\pm 0.03^{*,**}$	1.01 $\pm 0.04^{*,**}$

Призначення RES за умов експерименту зменшувало у гомогенаті великих півкуль головного мозку вироблення $\bullet\text{OO}^-$ ETCs мікросом і NOS на 43.1%, мітохондрій – на 39.7%, NADPH-оксидази лейкоцитів – на 35.7% (усі на рівні $P < 0.001$) порівняно з відповідними результатами 5-ї групи.

Введення CUR за умов ЦО тварин та утримання на ВКВЛД зменшувало у гомогенаті великих півкуль головного мозку загальну й індукцибельну активність NOS (таблиця 6.6) на 33.5% ($P < 0.01$) і 38.4% ($P < 0.001$) відповідно порівняно зі значеннями 5-ї групи. Активність cNOS за цих умов зростала у 2.29 раза ($P < 0.01$) за результат цієї групи.

Таблиця 6.6

Вплив поліфенолів на утворення активних форм азоту в гомогенаті великих півкуль головного мозку за умов цілодобового освітлення та призначення щурам ВКВЛД (M±m, n=42)

Показники	Інтактні тварини	ВКВЛД + цілодобове освітлення				
		Контроль	+ CUR	+ EGCG	+ QUE	+ RES
Активність NOS, мкмоль NO ₂ ⁻ /Г·хв	6.17 ±0.65	10.97 ±0.61 *	7.29±0.72 **	6.47 ±0.89 **	7.47 ±0.57 **	6.65±0.92 **
Активність cNOS, мкмоль NO ₂ ⁻ /Г·хв	0.82 ±0.08	0.31 ±0.03 *	0.71±0.09 **	0.64 ±0.02 *,**	0.60 ±0.03 *,**	0.62±0.02 *,**
Активність iNOS, мкмоль NO ₂ ⁻ /Г·хв	5.35 ±0.58	10.66 ±0.63 *	6.57±0.67 **	5.83 ±0.89 **	6.87 ±0.58 **	6.03±0.93 **
Індекс спряження cNOS	0.065 ±0.006	0.013 ±0.001 *	0.050±0.007 **	0.044 ±0.002 *,**	0.042 ±0.002 *,**	0.045±0.002 *,**
Вміст PNTAAEMs, мкмоль/Г	1.23 ±0.04	2.14 ±0.09 *	1.59±0.05 *,**	1.46 ±0.05 *,**	1.38 ±0.05 *,**	1.38±0.05 *,**

Водночас індекс спряження cNOS зростав у 3.84 раза ($P < 0.001$) по відношенню до значення 5-ї групи, що вказує на відновлення спряженого стану цього ізоферменту з продукцією ним NO як сигнальної молекули.

Менша кількість $\bullet\text{OO}^-$ та NO індукцйбельного походження закономірно позначалася на концентрації PNTAAEMs, яка, за цих умов у гомогенаті великих півкуль головного мозку зменшувалася на 25.7% ($P < 0.001$) порівняно зі значенням 5-ї групи.

Введення EGCG і QUE за умов експерименту вірогідно зменшувало у гомогенаті великих півкуль головного мозку загальну активність NOS на 41,0 і 31.9% (обидва при $P < 0.01$), активність iNOS – на 45.3 і 35.6 % (обидва при $P < 0.001$) порівняно з відповідними значеннями 5-ї групи. Активність cNOS за цих умов зростала на 106.0 і 93.5% , а індекс її спряження – у 3.38 і 3.23 раза (всі при $P < 0.001$) порівняно з контролем II. Концентрація PNTAAEMs зменшувалася на 31.8 і 35.5 % (обидва при $P < 0.001$) відповідно.

Застосування RES за умов експерименту істотно зменшувало в гомогенаті великих півкуль головного мозку активність NOS (загальну та її індукцйбельного ізоферменту) на 39.4 і 33.3% (обидва на рівні $P < 0.01$) відповідно порівняно зі значеннями 5-ї групи. Водночас активність cNOS вдвічі ($P < 0.001$) перевищувала результат 5-ї групи.

Водночас індекс спряження cNOS зростав у 3.46 раза ($p < 0.001$) щодо значення 5-ї групи, що свідчить про відновлення спряженого стану цього ізоферменту.

Зниження продукції $\bullet\text{OO}^-$ і цитотоксичної кількості NO, що генеруються iNOS, закономірно позначалося на концентрації пероксинітритів у гомогенаті великих півкуль головного мозку. Вміст PNTAAEMs за цих умов на 35.5% ($P < 0.001$) поступався значенню 5-ї групи.

Таким чином, введення поліфенолів (куркуміну, епігалокатехіну-3-галату, кверцетину та ресвератролу) за умов цілодобового освітлення щурів та утримання щурів на дієті, збагаченої вуглеводами та жирами, є ефективним засобом обмеження у тканині великих півкуль головного мозку

вироблення ROS, на що вказує зменшення продукції супероксидного аніон-радикала різними джерелами. Введення поліфенолів за умов експерименту ефективно знижує у тканинах великих півкуль головного мозку генерацію RNS, що підтверджується значним обмеженням активності NOS за рахунок її індукційної ізоформи та зменшенням концентрації пероксинітритів.

Висновок до п. 6.5: збагачення раціону поліфенолами куркуміном, галатом епігалокатехіну, кверцетином і ресвератролом вірогідно обмежує позначки оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах печінки, скелетних м'язів і великих півкуль головного мозку щурів, зменшує у них продукцію супероксидного аніон-радикала різними джерелами, активність NOS за рахунок її індукційної ізоформи та концентрацію токсичних пероксинітритів. Істотних відмінностей у дії поліфенолів на показники оксидативно-нітрозативного стресу в зазначених органах не виявлено.

Матеріали цього розділу оприлюднені в статтях [85-87, 91-93, 99, 100, 224, 225] і тезах [59, 84, 88].

РОЗДІЛ 7

ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТКАНИН ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ ЗА УМОВ ЦІЛОДОВОГО ОСВІТЛЕННЯ І ЗБАГАЧЕННЯ РАЦІОНУ КВЕРЦЕТИНОМ

Патоморфологічні зміни у структурній організації компонентів печінки набувають прояву основних патологічних реакцій стромальних і паренхіматозних елементів, тому використання патогістологічних досліджень, як об'єктивних критеріїв прижиттєвої та посмертної діагностики різних станів та захворювань доповнюють та розкривають візуальне спостереження стану структур органів у реальному часі. Крім цього відкривається можливість дослідження особливостей перебігу патологічних процесів та захворювань у конкретного хворого, з урахуванням впливу на організм внутрішніх та зовнішніх факторів, що змінюють типову картину хвороби при індивідуальній мінливості, вікових критеріях, супутніх захворюваннях, стану імунітету, умовах життєдіяльності чи корекції біологічно активними речовинами.

Морфологічна характеристика тканин печінки інтактних щурів.
Структурна організація тканин печінки інтактних щурів принципово не відрізнялась від будови цього органу, що презентувалась у наукових роботах, які були раніш опубліковані у наукових джерелах [74, 376] з зазначенням специфічних утворень таких як центральна вена, ендотеліоцити, печінкові балки, гепатоцити та клітина Купфера (рис. 7.1).

Узагальнюючі отримані данні щодо нормальної будови печінки щура можна підтвердити, що структурно-функціональною одиницею печінки щурів є печінкова часточка, яка має полігональну форму. В її умовному центрі розташовується центральна вена, від якої радіально розходяться тяжі так званих печінкових балок, які утворені двома рядами гепатоцитів, що виконують роль епітеліальних клітин.

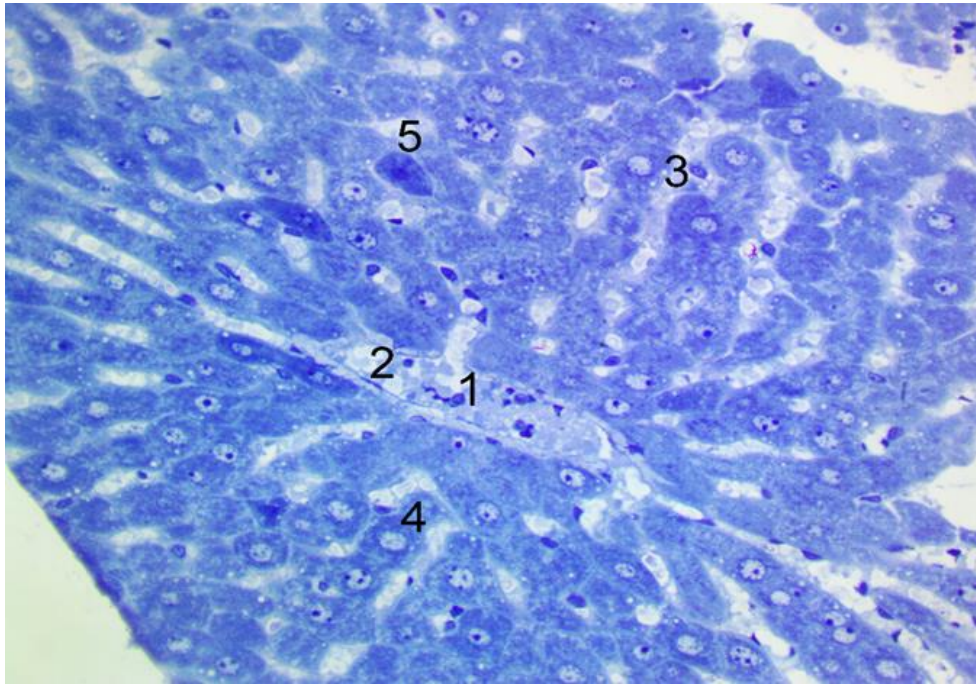


Рис. 7.1. Паренхіма печінки інтактних щурів. 1 – центральна вена, 2 – ендотеліоцит. 3 – печінкові балки. 4 – гепатоцит. 5 – клітина Купфера. Напівтонкий зріз. Забарвлення толуїдиновим синім. Збільшення об. 40.

Кожен гепатоцит має безпосередній зв'язок з кровоносними судинами – синусоїдними капілярами. З цим будуть пов'язані дві специфічні функції: перша – синтезу речовин, що надходять в кров, друга – виділенням вироблених продуктів в жовчну протоку. У зв'язку з цим гепатоцити за будовою стають двополярними клітинами, тобто мають два полюси: один спрямований до синусоїдного (кровоносного) капіляра, тому його називають судинним. Інший зорієнтований до жовчного капіляра тому його називають жовчним. Жовчні капіляри не мають власної стінки, жовч тече між гранями гепатоцитів від центру до периферії дольки. У зворотному напрямку від периферії до центру по внутрішньочасточковим синусоїдним капілярам тече змішана кров (артеріальна змішується з портальною кров'ю). Звернений в просвіт синусоїдного капіляра судинний полюс гепатоцита має мікрворсинки. Між судинним полюсом гепатоцита і синусоїдним капіляром

є вузька щілина – простір Дісе. Всередині часточки синусоїди капілярів вистелені ендотеліальними клітинами.

На внутрішній поверхні ендотелію синусоїда, особливо в ділянках розгалуження капілярів, є клітини ретикулоендотеліальної системи – зірчасті макрофаги, або клітини Купфера, що виконують фагоцитарну функцію. Клітини Купфера мають специфічні відростки, що спрямовані в просвіт капіляра, тому більша поверхня макрофагів стикається з кров'ю.

Міжчасточкові артерія, вена і жовчна протока розташовані поруч між часточками в складі печінкової тріади. Артерія і вена морфологічно і морфометрично відрізняються одна від одної за величиною просвіту і товщиною м'язової оболонки. Жовчна протока також відрізняється від кровоносних судин наявністю одношарового багаторядного кубічного епітелію з круглими ядрами. Між часточками збірні вени розташовані ізольовано, не супроводжуються артеріями і жовчною протокою.

За умов норми в печінці щурів спостерігається сталий структурний різнорівневий збалансований гомеостаз. На органному рівні він досягався тісною взаємодією строми та паренхіми. Вміст сполучної тканини в печінці малий і представлений, в основному, капсулою органу, яка досить тонка, а внутрішньочасточкова пухка сполучна тканина в нормі виявлялася тільки навколо судин. На тканинному і клітинному рівні основними показниками тканинного і клітинного упорядкування являються: відсутність клітин з мітотичним діленням та наявність значної кількості двоядерних гепатоцитів.

При проведенні морфометричних досліджень цифрових зображень, використовуючи програмне забезпечення Tour Viwe корпорації TourTek версія 3.7.13127.2018.1016 ми визначали відносні показники структурних компонентів печінкової тканини щурів. Так площа поперечного перерізу гепатоцитів становила 400.25 ± 49.68 мкм, площа поперечного перерізу цитоплазми гепатоцитів становила 340.37 ± 45.77 , а площа поперечного перерізу ядра гепатоцитів становила 59.88 ± 10.59 . Ядерно-цитоплазматичне співвідношення становило 0.18 ± 0.03 мкм.

Кількість гепатоцитів в полі зору мікроскопу при збільшенні в 400 крат становила 26.21 ± 3.56 шт. – одноядерних, та 4.57 ± 1.14 шт. – двоядерних, їх співвідношення стало 0.18 ± 0.04 .

Вивчення синусоїдних компонентів дало наступні показники: площа синусоїдних клітин становила 20.19 ± 4.58 мкм, кількість синусоїдних клітин становила 39.93 ± 4.36 у полі зору, а співвідношення кількості синусоїдних клітин до кількості одноядерних гепатоцитів становило 1.54 ± 0.15 .

Патоморфологічні зміни тканин печінки щурів за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення. При моделюванні експериментального МС (призначення ВКВЛД) і ЦО в тканинах печінки піддослідних тварин було виявлено ознаки порушення їх морфологічної будови. Гістологічна структура тканин печінки експериментальних тварин характеризувалась частковою декомпенсацією печінкових балок та набряком паренхіматозних компонентів. Гепатоцити набували полігональної форми, розташовувались компактно, у вигляді «бруківки», мали виражений набряк, із світлою цитоплазмою, що свідчить про мобілізацію глікогену (так звані клітини Краєвського) (рис. 7.2).

Такі структурні зміни свідчать про те, що гепатоцити втрачають глікоген, зазнають гідропічної дистрофії, внаслідок чого виникає аноксичний некроз в центральній області печінкової часточки – центролобулярні некрози.

На гістологічних препаратах МС і ЦО знайдена помірна кількість двоядерних гепатоцитів. Невеликі групи збережених печінкових клітин з ознаками поділу ядерного матеріалу (рис. 7.3).

Балочно-радіальну будову часточок стерто на тлі гідропічної та жирової дистрофії гепатоцитів і дрібновогнищевих некрозів, збережені гепатоцити мають ядра з одним а то і двома ядерцями (рис. 7.4).

Центральні вени повнокровні, їх ендотелій з ознаками десквамації, базальна мембрана потовщена. Портальні тракти розширені за рахунок набряку. В припортальній зоні відзначено формування поодиноких вогнищ некрозів (рис. 7.5).

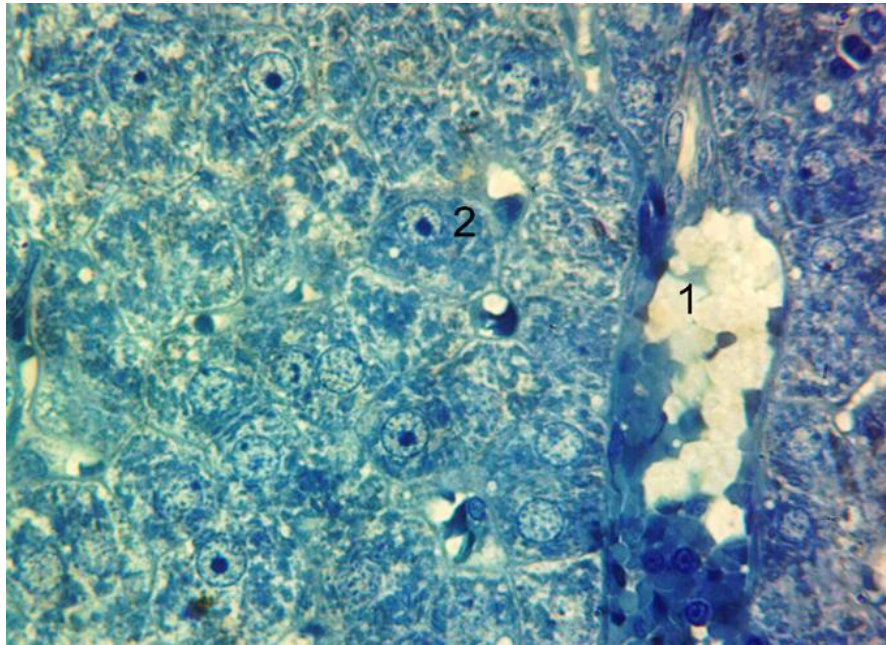


Рис. 7.2. Паренхіма печінки щурів за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення. 1 – вена помірного кровонаповнення, 2 – гепатоцити полігональної форми, що розташовані стисло у вигляді «бруківки» (клітини Краєвського). Напівтонкий зріз. Забарвлення толуїдиновим синім. Збільшення об. 100.

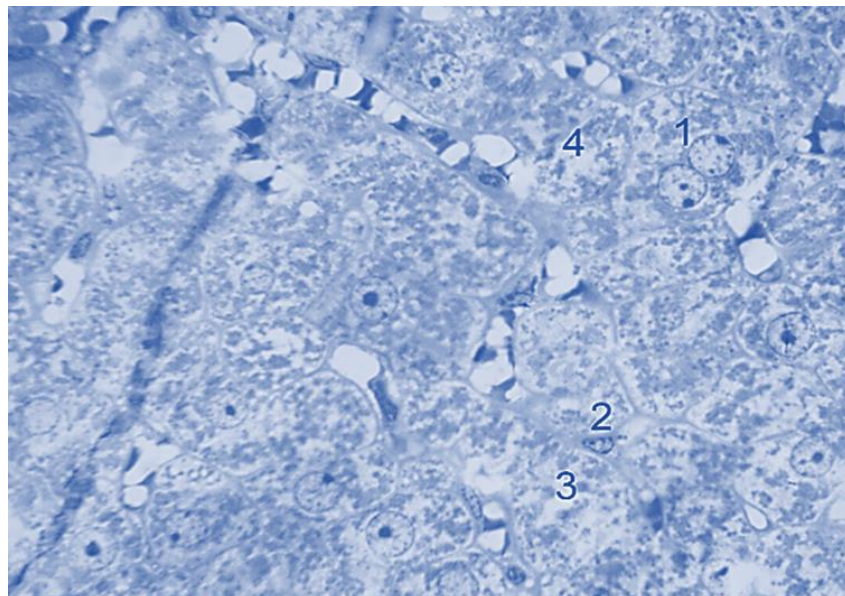


Рис. 7.3. Паренхіма печінки щурів експериментальним МС і ЦО. 1 – двоядерні гепатоцити. 2 – клітини Купфера. 3 – некроз гепатоцитів. 4 – невеликі клітини з поділом ядерного матеріалу. Напівтонкий зріз. Забарвлення толуїдиновим синім. Збільшення об. 100.

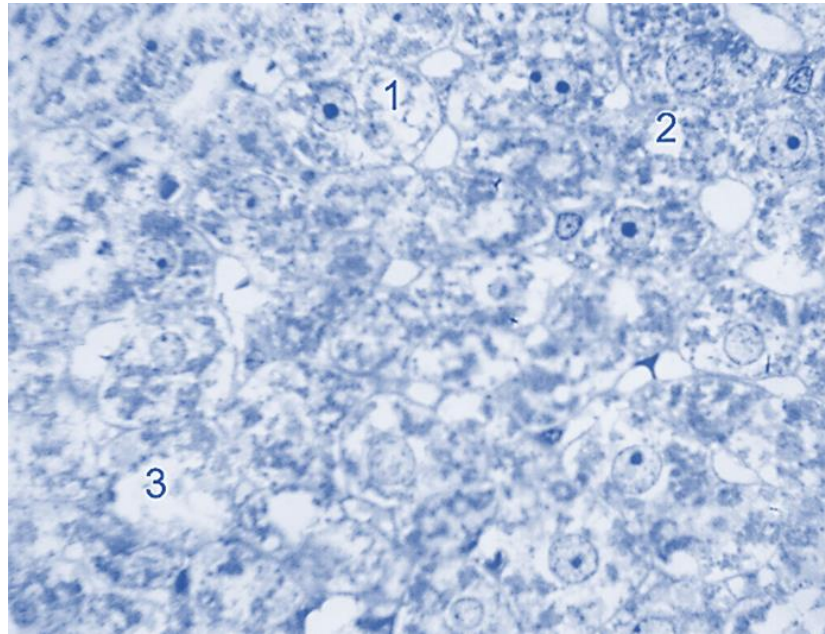


Рис. 7.4. Паренхіма печінки щурів експериментальним МС і ЦО. 1 – гідропічна дистрофія гепатоцитів, 2 – жирова дистрофія гепатоцитів, 3 – некрози гепатоцитів. Напівтонкий зріз. Забарвлення толуїдиновим синім. Збільшення об. 100.

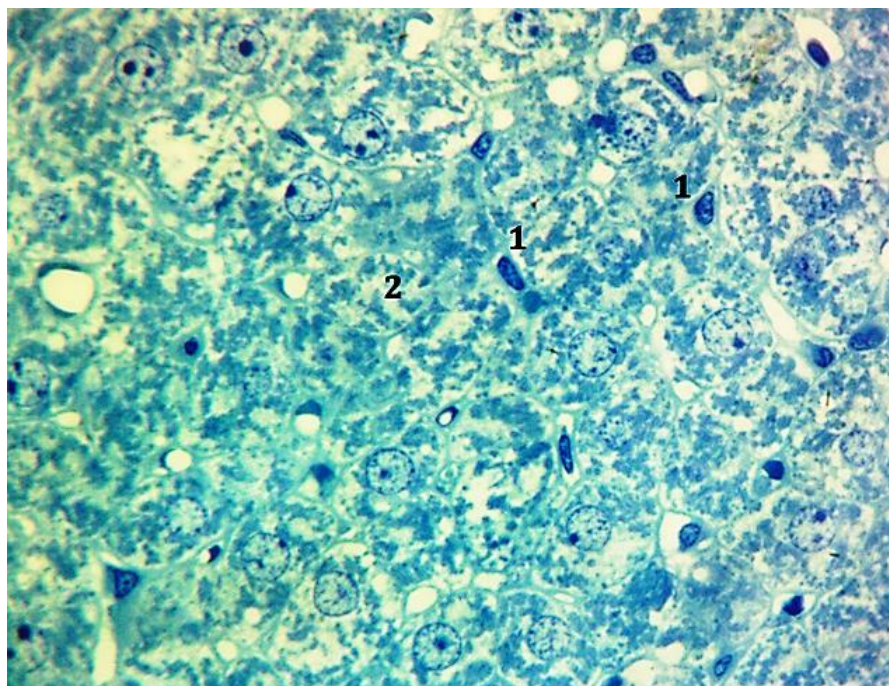


Рис. 7.5. Паренхіма печінки щурів з експериментальним МС і ЦО. 1 – набухання ядер клітин Купфера. 2 – некрози гепатоцитів. Напівтонкий зріз. Забарвлення толуїдиновим синім. Збільшення об. 100.

У пошкоджених портальних трактах відмічалися деструктивні зміни жовчних протоків, дистрофічні зміни ендотелію судин. Вказані порушення розповсюджувалися в порто-портальному напрямку. Спостерігалось нерівномірне розширення (набряк) перисинусоїдних просторів Дісе (рис. 7.6).

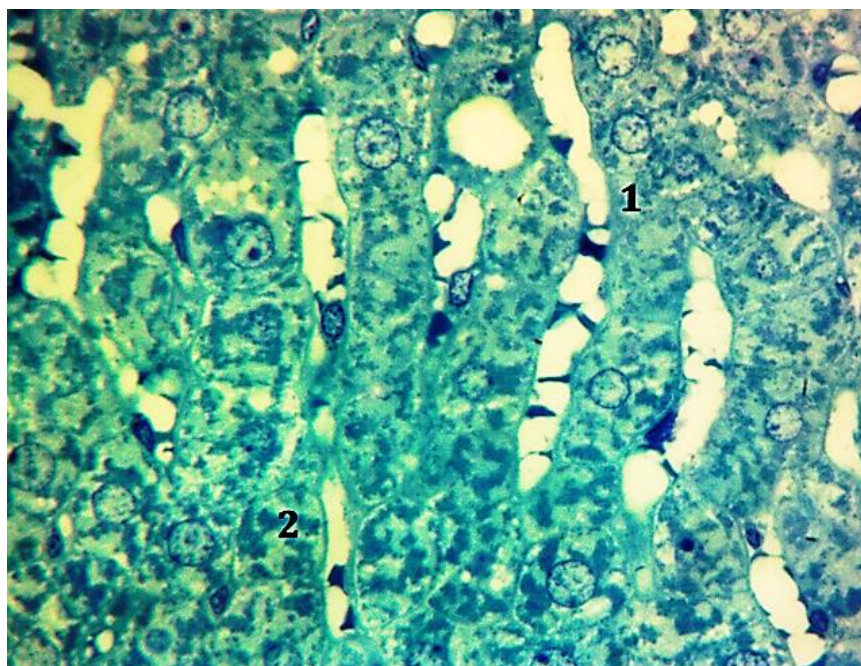


Рис. 7.6. Паренхіма печінки щурів з експериментальним МС і ЦО. 1 – нерівномірне розширення (набряк) перисинусоїдних просторів Дісе. 2 – некрози гепатоцитів. Напівтонкий зріз. Забарвлення толуїдиновим синім. Збільшення об.100.

Патоморфологічна характеристика тканин печінки щурів за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення з корекцією кверцетином. Після введення QUE за умов ВКВЛД і ЦО у печінці тварин мікроскопічно спостерігалися ознаки помірного набряку паренхіми, при цьому структура печінкових балок була переважно збережена. Більшість гепатоцитів візуально не відрізнялися від таких у контролі та характеризувалися полігональною формою з виразними контурами (рис. 7.7).

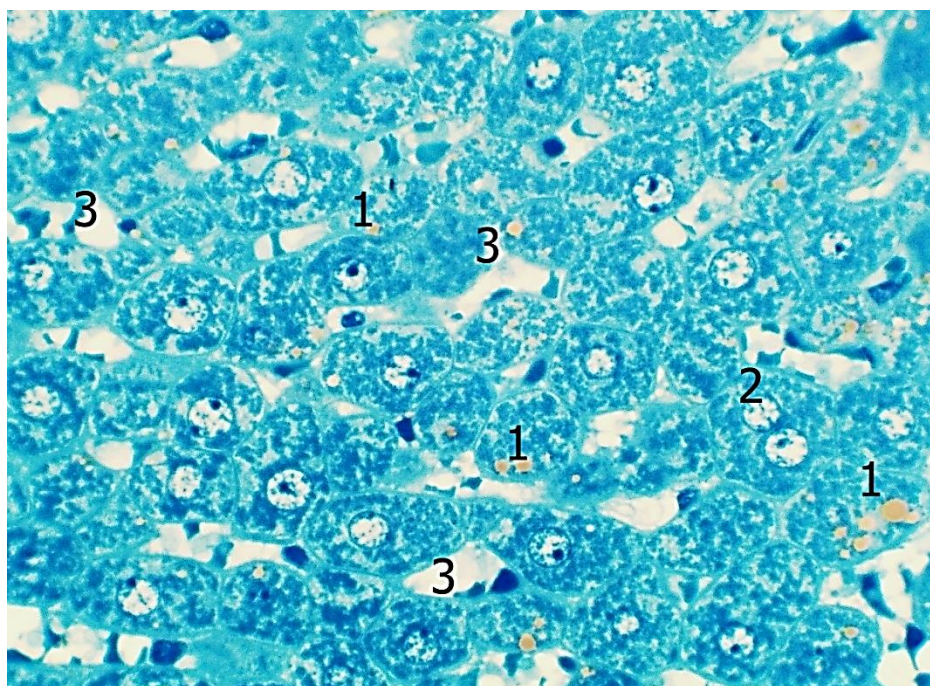


Рис. 7.7. Паренхіма печінки щурів за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення після корекції кверцетином. 1 – гепатоцити із явищами жирової дистрофії; 2 – двоядерний гепатоцит; 3 – синусоїдні капіляри. Напівтонкий зріз. Забарвлення толуїдиновим синім. Збільшення об. 40 \times .

Цитоплазма цих клітин виявляла амфотільність та, у деяких випадках, помірно виражену гранулярність. Ядра мали правильну округлу, або інколи еліпсоподібну форму, розташовувалися в центрі клітин і містили від одного до чотирьох ядерець. Переважно гепатоцити містили одне ядро, значно рідше зустрічалися двоядерні клітини.

Порівняно з попередньою експериментальною групою гепатоцити з явищами гідропічної дистрофії виявлялися значно рідше, вони розташовувалися переважно в центрі печінкових часточок, як правило, поодинокі і лише в поодиноких спостереженнях утворювали дрібновогнищеві агломерації. Періодично зустрічалися гепатоцити з ознаками жирової дистрофії, характерною особливістю яких була наявність у цитоплазмі осміофільних включень середніх і дрібних розмірів. Ці клітини

розташовувалися як у центральних відділах печінкових часточок, так і по периферії останніх, у безпосередній близькості від портальних трактів. Печінкових клітин з морфологічною картиною, характерною для незворотних некротичних змін, виявлено не було.

Центральні вени печінкових часточок характеризувалися різним ступенем вираженості повнокров'ям, яке в окремих випадках поширювалося на термінальні відділи синусоїдних капілярів. Загалом синусоїдні капіляри містили помірну кількість формених елементів крові, деякі з них були помірно розширеними (рис. 7.8).

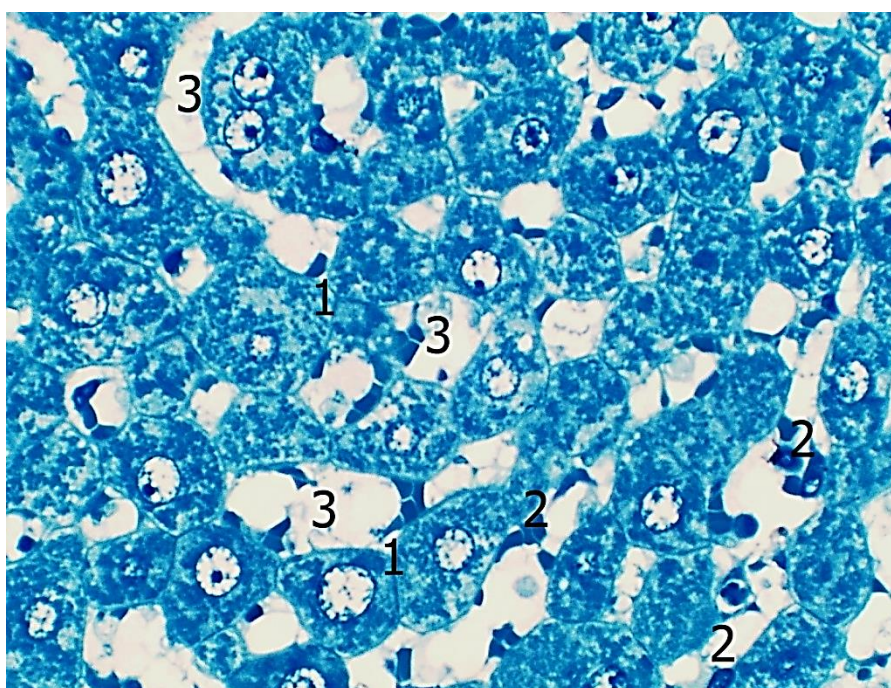


Рис. 7.8. Паренхіма печінки щурів за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення після корекції кверцетином. 1 – гепатоцити, що формують печінкові балки; 2 – клітини Купфера з набряклими ядрами; 3 – синусоїдні капіляри. Напівтонкий зріз. Забарвлення толуїдиновим синім. Збільшення об. 40[×].

Було виявлено набряк пересинусоїдальних просторів і значну кількість клітин Купфера з ядрами з ознаками набухання. Портальні тракти помітно не відрізнялися від таких у контрольній групі. Некротичних змін у них не виявлялося.

Кровоносні судини портальних трактів у більшості спостережень характеризувалися помірною повнокровністю. В окремих артеріальних судинах мало місце набухання ендотелію. Жовчні протоки характеризувалися типовою будовою, зазвичай жовчі не містили. У перипортальної сполучної тканини постійно зустрічалися фібробласти, лімфоцити, плазмоцити, клітини макрофагально-моноцитарного ряду, нечисленні мастоцити, що розташовані в периваскулярних зонах (рис. 7.9).

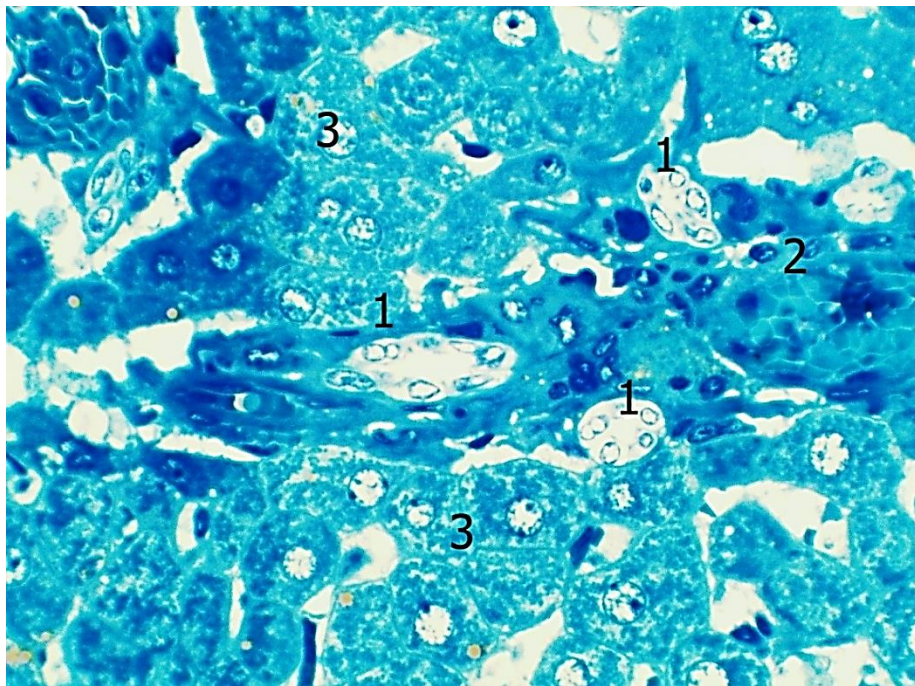


Рис. 7.9. Паренхіма печінки щурів за умов відтворення метаболічного синдрому та цілодобового освітлення після корекції кверцетином. 1 – незмінені внутрішньопечінкові жовчні протоки; 2 – перипортальна сполучна тканина; 3 – гепатоцити. Напівтонкий зріз. Забарвлення толуїдиновим синім. Збільшення об. 40[×].

Порівняльний патоморфологічний аналіз тканин печінки щурів при експериментальному метаболічному синдромі за умов цілодобового освітлення із застосуванням кверцетину та без нього. Морфометричні показники клітин печінки за групами нашого дослідження наведено в порівняльному аспекті у таблиці 7.1.

Таблиця 7.1

Порівняльні морфометричні показники клітин печінки за групами

Показники		Інтактна печінка	ВКВЛД	ВКВЛД і ЦО+QUE
1		2	3	4
Площа поперечно го перерізу у мкм	Гепатоцита	400.25±49.68	488.08±44.51	306.38±36.70
	Ядра	59.88±10.59	59.69±8.48	55.86±8.49
	Цитоплазми	340.37±45.77	428.39±40.97*	250.52±32.91 **
Ядерно-цитоплазматичне співвідношення		0.18±0.03	0.14±0.02 *	0.23±0.04 **
Кількість гепатоцитів у полі зору мікроскопа при 400 [×] збільшенні	Одноядерних	26.21±3.56	20.36±2.46 *	27.21±5.24 **
	Двоядерних	4.57±1.14	4.29±1.08	6.43±2.35
Відношення кількості двоядерних гепатоцитів до кількості одноядерних гепатоцитів		0.18±0.04	0.22±0.07	0.25±0.11
Площа синусоїдних клітин		20.19±4.58	21.36±5.12	15.47±4.46

Продовження табл. 7.1

1	2	3	4
Кількість синусоїдних клітин	39.93±4.36	19.36±3.46 *	32.79±5.42 **
Відношення кількості синусоїдних клітин до кількості одноядерних гепатоцитів	1.54±0.15	0.99±0.26 *	1.24±0.27 **

При дослідженні гістологічних препаратів печінки тварин 5-ї групи було виявлено, що площа поперечного перерізу гепатоцита сягала 488.08 ± 44.51 мкм, але вірогідно не відрізнялася від контролю. Проте дещо збільшувалася площа цитоплазми з 340.37 ± 45.77 мкм в інтактній групі до 428.39 ± 40.97 мкм при експериментальному МС і ЦО, а площа поперечного перерізу ядра залишалась в обох групах майже однаковою. Тому ядерно-цитоплазматичне співвідношення зменшилось у піддослідній групі до 0.14 ± 0.02 порівняно з інтактною (0.18 ± 0.03).

Наступним морфометричним проявом МС і ЦО було загальне зменшення кількості одноядерних гепатоцитів до 20.36 ± 2.46 порівняно з результатом 1-ї групи (26.21 ± 3.56), а середні показники двоядерних залишалися майже однаковими в обох групах.

Не значними були коливання площі синусоїдних клітин, однак їх кількість суттєво зменшується з 39.93 ± 4.36 в контролі до 19.36 ± 3.46 у 5-й групі.

Наступним важливим морфологічним компонентом прояву експериментального МС і ЦО стало зменшення співвідношення кількості синусоїдних клітин до кількості одноядерних гепатоцитів, яке становило в 5-й групі 0.99 ± 0.26 при показнику 1.54 ± 0.15 в інтактній групі.

При застосуванні QUE за умов ВКВЛД і ЦО площа поперечного перерізу гепатоцитів (306.38 ± 3.67 мкм) суттєво не відрізнялася від значень

груп порівняння. Водночас площа цитоплазми печінкових клітин (250.52 ± 26.71 мкм) була вірогідно меншою щодо результату 5-ї групи.

Площа перерізу ядра гепатоцитів за цих умов становила 55.86 ± 8.49 та істотно не відрізнялася від значень груп порівняння. Ядерно-цитоплазматичне відношення у гепатоцитах після корекції кверцетином (0.23 ± 0.04) значно перевищувало результат 5-ї групи.

Морфологічним проявом протекторної дії QUE при МС і ЦО також слід вважати збільшення кількості одноядерних гепатоцитів до 27.21 ± 5.24 , порівняно зі значенням 5-ї групи.

Показник площі синусоїдальних клітин після корекції МС і ЦО становив 15.47 ± 4.46 , що вірогідно не відрізнялося від значень груп порівняння. Водночас кількість цих клітин вірогідно зросла до 32.79 ± 5.42 щодо результату 5-ї групи. Також слід відзначити певне збільшення співвідношення кількості синусоїдальних клітин до кількості одноядерних гепатоцитів, що у цій групі тварин становило 1.24 ± 0.27 .

Серед основних патогістологічних проявів визначалися зміна форм гепатоцитів на полігональну з щільним розміщенням, що набуває вигляд «бруківки». Такі зміни відбуваються в наслідок збільшення розмірів гепатоцитів при МС за рахунок збільшення його цитоплазми. Мікроскопічно вони значно набрякли, мають світлу цитоплазму, що свідчить про мобілізацію глікогену з утворенням клітин Краєвського. Втрачаючи глікоген гепатоцити зазнають гідропічної дистрофії, внаслідок чого виникає аноксичний центролобулярний некроз.

Спостерігається жирова дистрофія гепатоцитів, що у поєднанні з вищенаведеними процесами та набряком паренхіми структура тканина втрачає балочно-радіальну будову часточок. Тому при морфометричному аналізі ми спостерігаємо загальне зменшення кількості одноядерних гепатоцитів у порівнянні з інтактною печінкою.

Патоморфологічні зміни структури спостерігаються і з боку компонентів стромы. Так, у центральних венах визначаються повнокров'я, їх

ендотелій з має ознаки десквамації, а базальна мембрана потовщується. Портальні тракти розширені за рахунок набряку. В припортальній зоні відзначається формування поодиноких вогнищ некрозів та деструктивні зміни жовчних протоків і дистрофічні зміни ендотелію судин. Відзначено нерівномірне розширення за рахунок набряку перисинусоїдних просторів Дісе. Тому коливання площі синусоїдних клітин було незначним, однак їх кількість суттєво зменшується разом зі співвідношенням кількості синусоїдних клітин до кількості одноядерних гепатоцитів в експериментальній групі.

Вказані зміни розповсюджуються в усіх частках печінки і свідчать про дифузну хронізацію запальних процесів, а сталість кількості двоядерних гепатоцитів в обох групах свідчить про помірну регенерацію паренхіми печінки на внутрішньоклітинному рівні при МС [376].

Таким чином до основних патологічних процесів, що відбуваються в тканинах печінки при експериментальному метаболічному синдромі належать набряк паренхіми, гідропічна дистрофія, аноксичний централобулярний некроз, жирова дистрофія гепатоцитів.

Основні патогістологічні зміни відбуваються як у паренхімі так і у стромі органу. В паренхімі: зміна форм гепатоцитів, їх щільне розміщенням (вигляд «бруківки»), світла цитоплазма, наявність клітин Краєвського. жирова дистрофія, централобулярний некроз, ознаки набряку, втрата балочно-радіальної будову часточок. З боку компонентів стромі: в центральних венах визначаються повнокров'я, ендотелій має ознаки десквамації, базальна мембрана потовщена, портальні тракти розширені за рахунок набряку, в припортальній зоні формування поодиноких вогнищ некрозів та деструктивні зміни жовчних протоків, дистрофічні зміни ендотелію судин, розширення перисинусоїдних просторів Дісе.

Зміна морфометричних показників проявляється у вигляді збільшення площі цитоплазми гепатоцитів, зменшення кількості одноядерних гепатоцитів, суттєвому зменшенні кількості синусоїдних клітин та зменшенні

співвідношення кількості синусоїдних клітин до кількості одноядерних гепатоцитів.

Проведений морфологічний аналіз отриманих результатів свідчить, що корекція МС при застосуванні QUE призводить до нормалізації більшості структурних параметрів печінки, що вивчаються, наближаючи значення останніх до таких у інтактних тварин. Насамперед слід відзначити відсутність у тварин третьої експериментальної групи печінкових клітин з явищами некрозу та помітне зменшення гепатоцитів із дистрофічними змінами та явищами вираженого набряку. При цьому ми спостерігали наближення метричних параметрів гепатоцитів до інтактних тварин.

Висновок до розділу 7: корекція метаболічного синдрому кверцетином знижує в тканинах печінки ознаки запального процесу як в паренхімі, так і в стромі органу. Застосування QUE сприяє нормалізації кровотоку в кровоносних судинах портальних трактів та у печінкових синусоїдах, а використання кверцетину помітно зменшує негативний вплив вуглеводно-ліпідної дієти та цілодобового освітлення на портальні тракти печінки, які помітно не відрізнялися від тварин контрольної групи.

Матеріали цього розділу оприлюднені в статтях [227, 229] і тезах [90].

РОЗДІЛ 8

МЕТАБОЛІЧНІ ТА ПРОЗАПАЛЬНІ ЗМІНИ В КРОВІ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ВВЕДЕННІ МЕЛАТОНІНУ ТА ПОЛІФЕНОЛІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ПОСТІЙНОГО ОСВІТЛЕННЯ

8.1. Поєднана дія мелатоніну та кверцетину на метаболізм і запалення за умов цілодобового освітлення та висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти

Поєднане введення екзогенного МТ і QUE збільшувало концентрацію МТ у сироватці крові до 30.4 ± 1.8 пг/мл порівняно зі значенням 5-ї групи, але цей результат суттєво не відрізнявся від такого у 7-й групі (рис. 8.1).

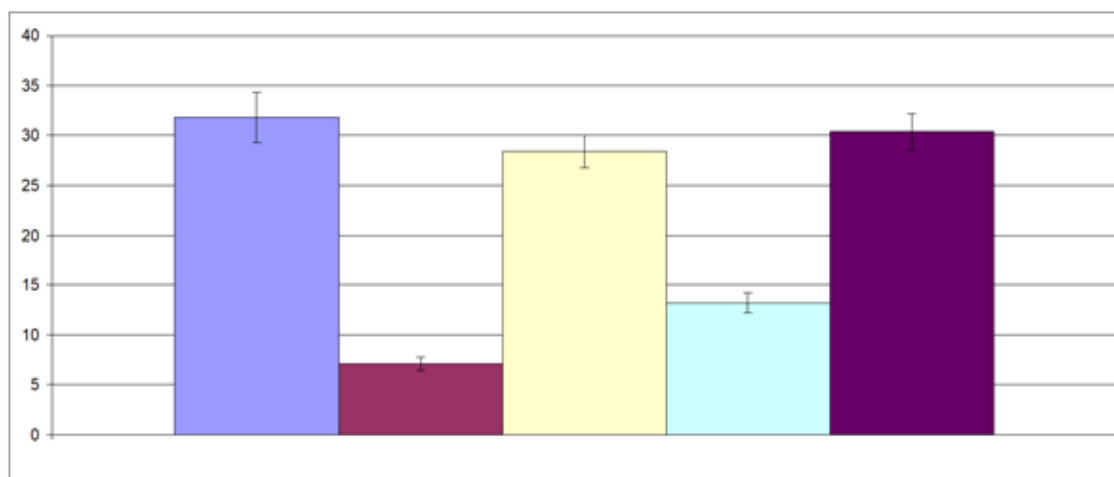


Рис. 8.1. Концентрація мелатоніну в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов мелатоніну (група 7) – стовпчик 3; кверцетину (група 12) – стовпчик 4; мелатоніну разом з кверцетином (група 14) – стовпчик 5.

Примітно, що одночасний вплив цих чинників значно знижує концентрацію МТ порівняно з окремою дією ЦО та ВКВЛД. Ці зміни, за нашими спостереженнями, коригуються введенням екзогенного МТ.

Водночас при поєднаному введенні МТ і QUE за умов ЦО на тлі ВКВЛД концентрація TNF- α у сироватці крові знижувалася до 36.0 ± 2.5 пг/мл (рис. 8.2), що було меншим на 44.5% ($P < 0.01$) за значення 7-ї групи та на 28.9% ($P < 0.01$) – 12-ї групи.

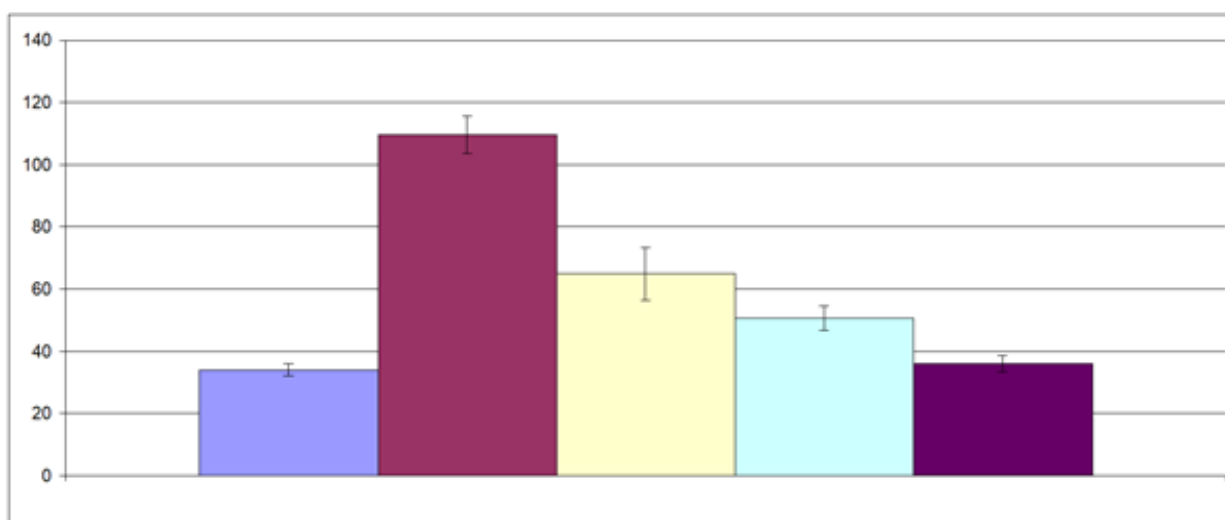


Рис. 8.2. Концентрація фактора некрозу пухлини α в сироватці крові (пг/мл) інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов мелатоніну (група 7) – стовпчик 3; кверцетину (група 12) – стовпчик 4; мелатоніну разом з кверцетином (група 14) – стовпчик 5.

Вміст С-реактивного білка у сироватці крові за умов експерименту зменшувався до 4.3 ± 0.1 нг/мл (рис. 8.3), поступаючись на 42.3% ($P < 0.001$) відповідному результату 7-ї групи та на 26.2% ($P < 0.001$) – 12-ї групи.

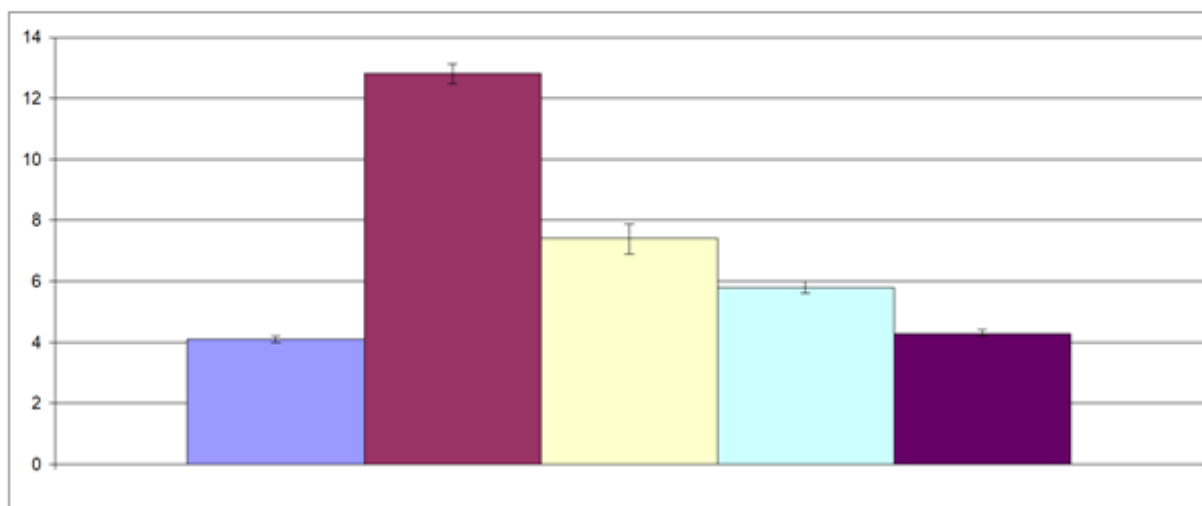


Рис. 8.3. Концентрація С-реактивного білка в сироватці крові (нг/мл) інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов мелатоніну (група 7) – стовпчик 3; кверцетину (група 12) – стовпчик 4; мелатоніну разом з кверцетином (група 14) – стовпчик 5.

При поєднаному введенні МТ і QUE за умов ЦО на тлі ВКВЛД вміст глюкози суттєво не відрізнявся від значення 12-ї групи (таблиця 8.1). Водночас концентрація INS у сироватці крові була на 68.1 та 49.1% меншою за відповідні результати 7-ї і 12-ї груп. Індекс НОМА-ІR був меншим за значення цих груп на 70.2 та 29.5% відповідно.

Таблиця 8.1

Поєднаний вплив мелатоніну та кверцетину на показники вуглеводного обміну за умов цілодобового освітлення на тлі призначення щурам висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти ($M \pm m$, $n=35$)

Схема досліджу	Концентрація глюкози, ммоль/л	Концентрація інсуліну, мкОд/мл	Індекс НОМА-ІR
1	2	3	4

Продовження табл. 8.1

1	2	3	4
Інтактні тварини (група 1)	4.94±0.24	1.5±0.2	0.32±0.06
ЦО на тлі ВКВЛД (група 5)	6.89±0.25 *	5.5±0.2 *	1.17±0.04 *
Введення мелатоніну за умов ЦО на тлі ВКВЛД (група 7)	5.30±0.30 **	4.4±0.4 *,**	1.04±0.11 *
Введення кверцетину за умов ЦО на тлі ВКВЛД (група 12)	3.50±0.20 *,**,***	2.8±0.2 *,**,***	0.44±0.04 **,***
Поєднане введення мелатоніну та кверцетину за умов ЦО на тлі ВКВЛД (група 14)	4.90±0.20 **,***	1.4±0.1 **,***,****	0.31±0.02 **,***,****

Примітка: (тут і в табл. 8.2): * P<0.05 порівняно зі значеннями контролю; ** P<0.05 порівняно зі значеннями 5-ї групи; *** P<0.05 порівняно зі значеннями 7-ї групи; **** P<0.05 порівняно зі значеннями 12-ї групи

При поєднаному введенні МТ і QUE за умов ЦО на тлі ВКВЛД вміст HDL холестеролу в сироватці крові був на 26.7 та 21.3% більшим за результати 7-ї і 12-ї груп (таблиця 8.2). Концентрації VLDL холестеролу і TAG суттєво не відрізнялися від значення 12-ї групи.

Таблиця 8.2

Поєднаний вплив мелатоніну та кверцетину на показники ліпідного обміну за умов цілодобового освітлення на тлі призначення щурам висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти (M \pm m, n=35)

Схема досліджу	Загальний холестерол, ммоль/л	HDL холестерол, ммоль/л	LDL холестерол, ммоль/л	VLDL холестерол, ммоль/л	TAG, ммоль/л
Інтактні тварини (група 1)	2.39 \pm 0.29	0.63 \pm 0.04	1.47 \pm 0.29	0.29 \pm 0.02	0.65 \pm 0.05
ЦО на тлі ВКВЛД (група 5)	2.62 \pm 0.30	0.23 \pm 0.02 *	1.43 \pm 0.29	0.96 \pm 0.04 *	2.10 \pm 0.10 *
Введення мелатоніну за умов ЦО на тлі ВКВЛД (група 7)	2.47 \pm 0.22	0.45 \pm 0.02 *,**	1.37 \pm 0.24	0.65 \pm 0.07 *,**	1.42 \pm 0.14 *,**
Введення кверцетину за умов ЦО на тлі ВКВЛД (група 12)	2.45 \pm 0.26	0.47 \pm 0.03 *,**	1.65 \pm 0.25	0.33 \pm 0.03 **,***	0.72 \pm 0.06 **,***
Поєднане введення мелатоніну та кверцетину за умов ЦО на тлі ВКВЛД (група 14)	2.42 \pm 0.30	0.57 \pm 0.02 **,***,****	1.57 \pm 0.32	0.28 \pm 0.02 **,***	0.62 \pm 0.05 **,***

Висновок до п. 8.1: поєднаний вплив мелатоніну та кверцетину за умов ЦО на тлі ВКВЛД суттєво покращує показники системної запальної відповіді, вуглеводного та ліпідного метаболізму, що підтверджується більш істотним порівняно з окремим застосуванням мелатоніну та кверцетину зменшенням у сироватці крові вмісту TNF- α , С-реактивного білка, INS,

підвищенням концентрації HDL холестеролу, а також зниженням індексу HOMA-IR.

8.2. Поєднана дія мелатоніну та ресвератролу на метаболізм і запалення за умов цілодобового освітлення та висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти

Поєднане введення екзогенного MT і RES збільшувало концентрацію MT у сироватці крові до 32.3 ± 2.0 пг/мл, тобто у 4.5 раза ($P < 0.001$) порівняно зі значенням 5-ї групи (рис. 8.4). Цей результат вірогідно на 19.6% ($P < 0.05$) у 2.5 раза ($P < 0.001$), відповідно, перевищував значення 7-ї та 13-ї груп.

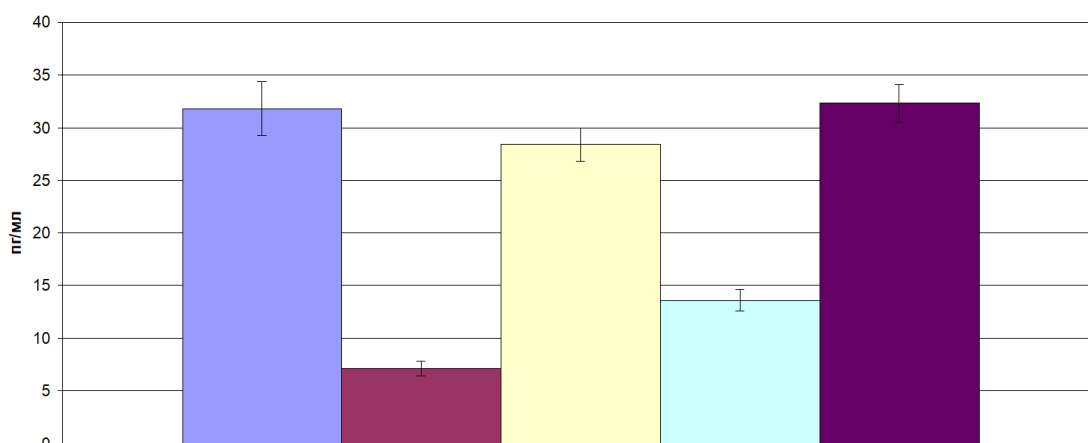


Рис. 8.4. Концентрація мелатоніну в сироватці крові інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов мелатоніну (група 7) – стовпчик 3; ресвератролу (група 13) – стовпчик 4; мелатоніну разом з ресвератролом (група 15) – стовпчик 5.

Тобто, застосування RES за ЦО на тлі ВКВЛД супроводжується вірогідним зростанням, але не нормалізацією, у сироватці крові вмісту MT, а поєднана дія екзогенного MT і RES за умов експерименту більш ефективно коригує гіпомелатонінемію порівняно з окремим впливом цих сполук.

Водночас при поєднаному введенні МТ і RES за умов ЦО на тлі ВКВЛД концентрація TNF- α у сироватці крові знижувалася до 35.6 ± 2.0 пг/мл (рис. 8.5), що було меншим на 45.0% ($P < 0.01$) за значення 7-ї групи, проте вірогідно не відрізнялося від результату 13-ї групи.

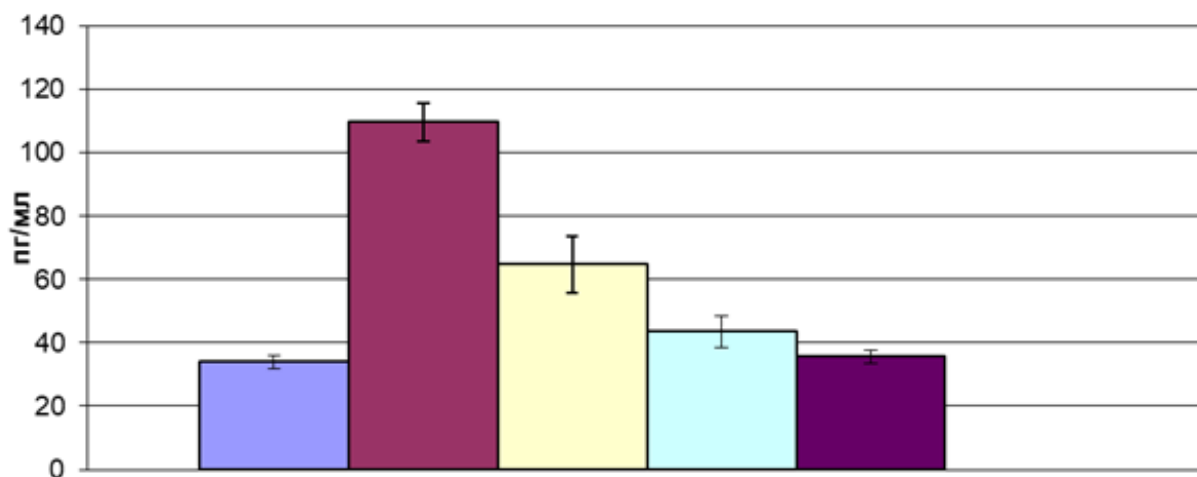


Рис. 8.5. Концентрація фактора некрозу пухлини α в сироватці крові (пг/мл) інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов мелатоніну (група 7) – стовпчик 3; ресвератролу (група 13) – стовпчик 4; мелатоніну разом з ресвератролом (група 15) – стовпчик 5.

Вміст С-реактивного білка у сироватці крові зменшувався до 4.4 ± 0.1 нг/мл (рис. 8.6), поступаючись на 41.5% ($P < 0.001$) відповідному результату 7-ї групи та на 17.3% ($P < 0.02$) – 13-ї групи.

При поєднаному введенні МТ і RES за умов ЦО на тлі ВКВЛД вміст глюкози суттєво не відрізнявся від значення 7 і 13-ї групи (таблиця 8.3). Водночас концентрація INS у сироватці крові була на 70.6 та 38.4% (обидва за $P < 0.001$) меншою за відповідні результати 7-ї і 13-ї груп. Індекс НОМА-IR постувався значенням цих груп на 73.1% ($P < 0.001$) і 33.3% ($P < 0.01$) відповідно.

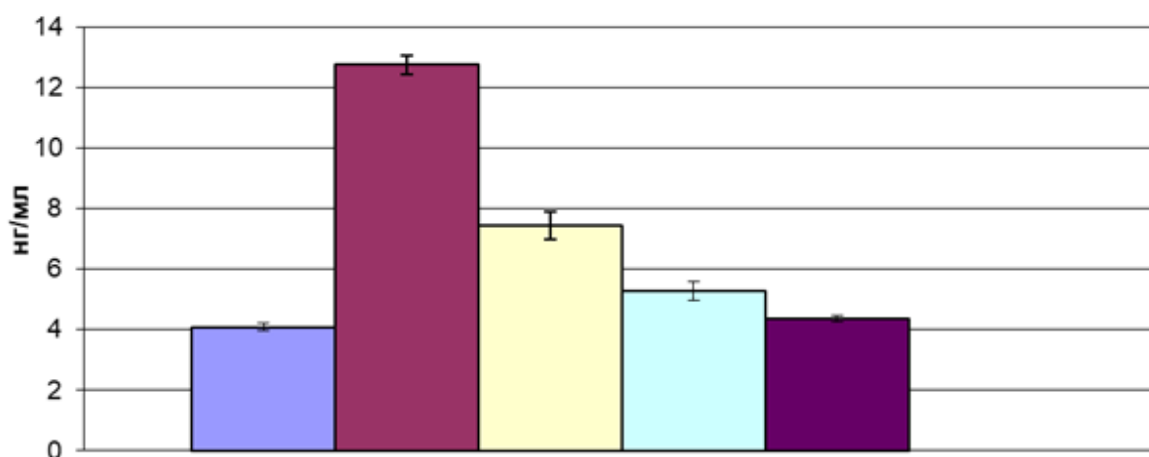


Рис. 8.6. Концентрація С-реактивного білка в сироватці крові (нг/мл) інтактних щурів (група 1) – стовпчик 1; за умов постійного освітлення на тлі ВКВЛД (група 5) – стовпчик 2; введення за цих умов мелатоніну (група 7) – стовпчик 3; ресвератролу (група 13) – стовпчик 4; мелатоніну разом з ресвератролом (група 15) – стовпчик 5.

Таблиця 8.3

Посьданий вплив мелатоніну і ресвератролу на показники вуглеводного обміну за умов цілодобового освітлення на тлі призначення щурам висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти (M±m, n=35)

Схема досліджу	Концентрація глюкози, ммоль/л	Концентрація інсуліну, мкОд/мл	Індекс НОМА-IR
1	2	3	4
Інтактні тварини (група 1)	4.94±0.24	1.5±0.2	0.32±0.06
ЦО на тлі ВКВЛД (група 5)	6.89±0.25 *	5.5±0.2 *	1.17±0.04 *
Введення мелатоніну за умов ЦО на тлі ВКВЛД (група 7)	5.30±0.30 **	4.4±0.4 *,**	1.04±0.11 *

1	2	3	4
Введення ресвератролу за умов ЦО на тлі ВКВЛД (група 13)	4.45±0.18 **,***	2.1±0.1 *,**,***	0.42±0.03 **,***
Поєднане введення мелатоніну та ресвератролу за умов ЦО на тлі ВКВЛД (група 15)	4.91±0.13 **	1.3±0.1 **,***,****	0.28±0.03 **,***,****

Примітка: (тут і в табл. 8.4): * P<0.05 порівняно зі значеннями контролю; ** P<0.05 порівняно зі значеннями 5-ї групи; *** P<0.05 порівняно зі значеннями 7-ї групи; **** P<0.05 порівняно зі значеннями 13-ї групи

При поєднаному введенні МТ і RES за умов ЦО на тлі ВКВЛД вміст HDL холестеролу в сироватці крові був на 31.1% (P<0.001) і 22.9% (P<0.01) більшим за результати 7-ї і 13-ї груп (таблиця 8.4). Концентрація VLDL холестеролу була меншою на 56.9 і 45.1%, а вміст TAG на 57.0 і 45.0% (всі на рівні P<0.001) за відповідні значення 7-ї та 13-ї груп.

Таблиця 8.4

Поєднаний вплив мелатоніну і ресвератролу на показники ліпідного обміну за умов цілодобового освітлення на тлі призначення щурам висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти (M±m, n=35)

Схема досліджу	Загальний холестерол, ммоль/л	HDL холестерол, ммоль/л	LDL холестерол, ммоль/л	VLDL холестерол, ммоль/л	TAG, ммоль/л
1	2	3	4	5	6

Продовження табл. 8.4

1	2	3	4	5	6
Інтактні тварини (група 1)	2.39±0.29	0.63±0.04	1.47±0.29	0.29±0.02	0.65±0.05
ЦО на тлі ВКВЛД (група 5)	2.62±0.30	0.23±0.02 *	1.43±0.29	0.96±0.04 *	2.10±0.10 *
Введення мелатоніну за умов ЦО на тлі ВКВЛД (група 7)	2.47±0.22	0.45±0.02 *,**	1.37±0.24	0.65±0.07 *,**	1.42±0.14 *,**
Введення ресвератролу за умов ЦО на тлі ВКВЛД (група 13)	2.28±0.22	0.48±0.02 *,**	1.29±0.22	0.51±0.03 *,**	1.11±0.06 *,**
Поєднане введення мелатоніну та ресвератролу за умов ЦО на тлі ВКВЛД (група 15)	2.36±0.31	0.59±0.02 **,***,****	1.50±0.31	0.28±0.02 **,***,****	0.61±0.04 **,***,****

Висновок до п. 8.2: поєднаний вплив мелатоніну і ресвератролу за умов ЦО на тлі ВКВЛД суттєво покращує вміст білків гострої фази запалення, вуглеводного та ліпідного метаболізму, що підтверджується більш істотним порівняно з окремим застосуванням мелатоніну та ресвератролу зменшенням у сироватці крові вмісту С-реактивного білка, INS, VLDL

холестеролу і TAG, підвищенням концентрації HDL холестеролу, а також зниженням індексу HOMA-IR.

Матеріали цього розділу оприлюдненні в статтях [96, 97] і тезах [89].

РОЗДІЛ 9

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Найбільш адекватними моделями експериментального відтворення МС вважаються ті, що пов'язані з застосуванням фруктози з питною водою (у кількості 100-200 г/л протягом 2-х місяців), що викликає розвиток у гризунів вісцерального ожиріння, гіпертриацилгліцеролемії, ІР, зниження толерантності до глюкози та артеріальної гіпертензії [26, 395]. Інший підхід до моделювання цього синдрому у статевозрілих кролів пов'язаний з дією ЦО протягом 5 місяців (вдень природним світлом, а вночі електричним) при підтримці рівня освітлення 20-40 лк [14].

Відомий з літературних джерел спосіб моделювання МС, який вибрано нами як прототип [49]. Для відтворення МС лабораторним тваринам (гризунам) з питною водою вводять фруктозу у кількості 200 г/л протягом двох місяців та призначають ВКВЛД.

З літературних джерел відомо, що фруктоза здатна посилювати ліпогенез та відкладення TAG у INS-чутливих органах (жировій тканині, печінці, скелетних м'язах), що, у свою чергу, порушує INS-залежні сигнальні шляхи та викликає дисліпідемію. Крім того, цей вуглевод стимулює експресію генів синтази ЖК, ацил-Со А карбоксилази, стероїл-Со А десатурази 1, що позитивно позначається на реакціях ліпогенезу [202, 335, 481].

Наведений спосіб моделювання МС у більшості тварин відтворює головні порушення обміну речовин (гіпертриацилгліцеролемію, дисліпідемію, окисно-нітрозативний стрес), ІР, вісцеральне ожиріння та СЗВ [80, 104]. Проте 20-25% щурів залишаються резистентними до дії наведених чинників і не виявляють розвиток усіх компонентів МС. В основу корисної моделі, запропонованої нами зі співавторами [103], була поставлена задача створення способу моделювання у білих щурів МС із відтворенням дії

аліментарного чинника (ВКВЛД), який відрізняється тим, що, додатково, застосовується фізичний чинник, а саме ЦО.

Позитивний ефект полягає в тому, що комплексна дія аліментарного (ВКВЛД) та фізичного (ЦО) чинників викликає розвиток головних ознак МС (ІР, вісцеральне ожиріння, ендотеліальна дисфункція, гіпертриацилгліцеролемія, зменшення концентрації HDL у сироватці крові, системна прозапальна гіперцитокінемія) у 95-100% щурів. Дійсно, за нашими даними, ЦО щурів на тлі призначення їм ВКВЛД супроводжується більш значним ступенем проявів головних метаболічних ознак цього синдрому: гіперінсулінемією, дисліпопротеїнемією, гіпо- α -ліпопротеїнемією, гіпертриацилгліцеролемією, підвищенням маси вісцерального жиру у порівнянні з окремим застосуванням раціону, збагаченого вуглеводами та ліпідами. Індекс НОМА-ІР за цих умов також значно перевищує контроль. При цьому збільшується концентрація прозапального цитокіну TNF- α і С-реактивного білка, що свідчить про розвиток СЗВ.

У той же час підвищений рівень цих прозапальних білків суттєво не змінюється за умов ЦО щурів протягом часу призначення їм ВКВЛД щодо даних окремого застосування названого раціону, що підтверджує більшу адекватність запропонованої нами моделі порівняно з прототипами.

Слід враховувати, що застосування 10-20%-го розчину фруктози для пиття протягом 2-х міс супроводжується розвитком у морських свинок і хом'яків ознак МС [26, 395]. У щурів умовою її відтворення є доповнення фруктозного навантаження відповідним раціоном, збагаченим вуглеводами та переокисненими жирами [49]. Відомо, що TAG і метаболіти ВЖК (ЖК, активовані СоА, діацилгліцерол, цераміди) здатні викликати ІР. Це відбувається внаслідок порушення передачі інсулінового сигналу (наприклад, завдяки фосфорилуванню за серином IRS-1) [48].

Згідно з отриманими нами результатами, призначення щурам ВКВЛД вірогідно зменшує концентрацію МТ, але значно меншою мірою, ніж це відбувається при постійній світловій експозиції.

Це підтверджує здатність аліментарних чинників за деяких умов впливати на секрецію МТ, виявлену іншими дослідниками [407]. Цією умовою можуть бути потужні індуктори гіпопінеалізму (наприклад, порушення циклу «світло-темрява»), а вуглеводно-ліпідна дієта посилює їхню здатність викликати розвиток гіпомелатоніемії. Відомо, що такі компоненти раціону, як глюкоза, натрій, етанол та кофеїн, можуть впливати на циркадіанні ритми та вироблення МТ через зміну експресії генетичних компонентів циркадіанного осцилятора, зокрема, Clock-генів [172]. Не виключено, що інші вуглеводи (крім глюкози) та ліпіди також здатні зменшувати пінеальне продукування МТ за допомогою подібних механізмів.

Нині широко дискутується питання щодо загальної ланки патогенезу МС, яка була би спроможна інтегрувати всі його компоненти. Знайшло теоретичне та експериментальне обґрунтування припущення, що таким універсальним механізмом може бути тривала активація сигналізації, залежної від NF-κB [43, 48, 197, 240]. Так, гіперінсулінемія за умов порушень PI-3-K шляху активує внутрішньоклітинні механізми запалення, включно з NF-κB-сигналізацією [48]. Розвиток окисно-нітрозативного стресу в разі гіпомелатоніемії також може бути пов'язаним з активацією NF-κB [101].

Дійсно, за нашими результатами, ЦО щурів підвищувало вміст прозапального цитокіну TNF-α і С-реактивного білка, синтез яких кодується NF-κB-підконтрольними генами [404, 510, 485], що свідчить про розвиток СЗВ.

У разі призначення ВКВЛД також істотно підвищувалася концентрація TNF-α і С-реактивного білка. Відомо, що TAG і ВЖК є активаторами AP-1 і NF-κB-залежного синтезу прозапальних цитокінів – TNF-α, IL-1β, IL-6 та ін., зокрема, через зв'язування з TLR-4 [48, 199, 203]. Наслідком цього є фосфорилування за серином IRS-1 з подальшим пригніченням передачі INS сигналу та розвитком IP [48].

Дійсно, згідно з нашими даними, у щурів, які зазнали впливу ЦО і утримувалися на ВКВЛД, спостерігалось підвищення рівня TNF- α та СРБ, які є маркерами СЗВ.

Раніше було показано, що існує зв'язок між СЗВ і дієтами, збагаченими фруктозою [505] та жирами [208]. Наприклад, споживання фруктози підвищує рівень прозапальних цитокінів, проникність кишечника та накопичення ліпідів у печінці, а також збільшує рівень прозапальних цитокінів [505]. Підвищений рівень ВЖК і цитокінів може активувати ІКК і NF- κ B як через активацію TLR4 (рис. 9.1) [203], так і через індукцію клітинних стресів (оксидативного та/або ендоплазматичного ретикулуму) [208].

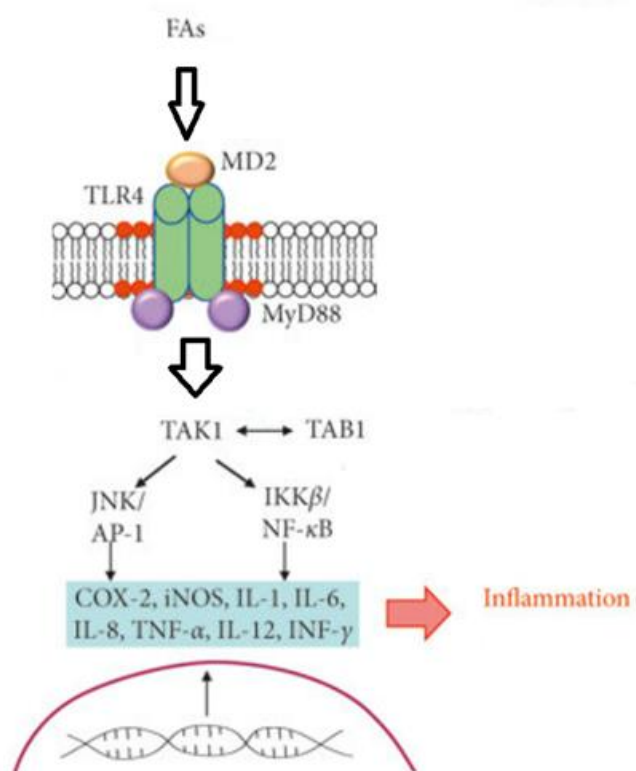


Рис. 9.1. AP-1 і NF- κ B-асоційовані сигнальні шляхи, пов'язані з впливом ВЖК на TLRs (адаптовано за [203]). FAs – жирні кислоти; MD2 – комплекс фактора диференціювання міелоїдних клітин MD2; TAK – TGF- β активована кіназа; TLR4 – Toll-подібний рецептор 4; MyD88 – цитозольний адаптерний білок; JNK – c-Jun N-кінцева кіназа; AP-1 – транскрипційний фактор AP-1 (англ. Activator Protein 1); IKK β – І κ B-кіназний комплекс β .

Наслідком оксидативного стресу, характерного як для ВКВЛД [388], так і для ЦО [18, 19, 502], є активація ПОЛ і зниження системних антиоксидантних можливостей. У разі призначення ВКВЛД, за отриманими нами даними, підвищується концентрація ТВА-активних сполук, але її приріст суттєво не змінюється. Це вказує на розвиток компенсованого ПОЛ у крові щурів.

Одержані нами результати вказують, що за умов ЦО щурів протягом часу призначення їм ВКВЛД вірогідно збільшується концентрація ТВА-активних сполук. Їх приріст за час інкубації також значно підвищується, що вказує на розвиток декомпенсованого ПОЛ. Причому утворення вторинних продуктів цього процесу значно перевищує таке при окремому застосуванні ЦО або ВКВЛД.

Відомо, що гіпомелатоніємія також сприяє активації ПОЛ і зниженню АО забезпечення, оскільки МТ має прямі антирадикальні властивості [311], сприяє експресії низки АО ферментів (SOD, каталази, глутатіонпероксидази) і продукції фенольних і тіолових антиоксидантів [425, 213, 106].

Відомо, що важливим механізмом реалізації патогенної дії ліпопротеїнів крові є їхня окисна модифікація, пов'язана з розвитком оксидативного стресу [3], що узгоджується з результатами нашої роботи.

Продукти ПОЛ є індукторами активації редоксчутливих TFs (NF- κ B, AP-1) [370], які регулюють експресію низки прозапальних цитокінів, що, в свою чергу, ініціює розвиток окисного стресу [3]. Індукція окиснення ліпопротеїнів є важливою ланкою атерогенезу, що сприяє експресії молекул клітинної адгезії, міграції моноцитів із кровотоку та гладеньком'язових клітин, їхньому перетворенню у пінисті клітини, активації синтезу факторів росту, тромбоксану, цитокінів у ендотеліюцитах, макрофагах і гладеньком'язових клітинах, інгібуванню синтезу простагліцину. При цьому порушується ендотелійзалежна вазодилатація, збільшується агрегація тромбоцитів і тромбогенна активність ендотелію [3, 73].

За нашими даними, інтрагастральне введення МТ у дозі 5 мг/кг маси тіла на добу протягом 30-ти діб світлової експозиції та призначення щурам ВКВЛД, супроводжується нормалізацією концентрації цього гормону у сироватці крові, що підтверджує адекватність вибраного режиму призначення цього гормону.

За цих умов нормалізувалася концентрація глюкози у сироватці крові, зменшувалися прояви дисліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, СЗВ, ПОЛ у крові щурів зі збільшенням її АО потенціалу.

Результати систематичного огляду та метааналізів показали, що МТ значно покращує ліпідні параметри, зменшує стеатоз печінки й ІР у мишей, які знаходилися на фруктозній дієті [345, 516]. Раніше було виявлено, що МТ здатний пригнічувати стрес-індукований ліполіз, знижувати за цих умов вміст загального холестеролу, TAG і ВЖК, підвищувати HDL-холестерол. У експерименті на діабетичних щурах лінії OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) показано, що введення МТ суттєво зменшує гіпертриацилгліцеролемію та відновлює печінкову 5-десатуразу [382]. Позитивний вплив МТ було підтверджено при відтворенні в експериментах на гризунах різних моделей МС (щери лінії Zucker, надлишкове введення фруктози та стрептозотоцину), коли спостерігалось зменшення глікемії натще, глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), ліпідів, лептину та INS [126]. Автори пов'язують ці ефекти із стимулюючою дією МТ на глікогеноліз за рахунок фосфорилування синтази кінази 3β (GSK- 3β) в клітинах печінки та зв'язування з МТ₁-рецепторами α -клітин підшлункової залози.

Незважаючи на численні свідчення позитивної дії екзогенного МТ щодо обмеження ІР, корекції вуглеводного та ліпідного метаболізму, забезпечення балансу секреції INS, відновлення прооксидантно-антиоксидантного статусу [171, 172], слід зазначити, що досягнення нормальної концентрації МТ недостатньо для усунення головних ознак МС. Очевидно, гіпомелатонінемія виконує тригерну дію на інші важливі механізми цього синдрому, провідні ланки яких залишаються активними і

після відновлення фізіологічної кількості МТ у сироватці крові. На молекулярному рівні такою ланкою може бути активація певних TFs, зокрема, NF-κB. Антагоністичною щодо NF-κB-залежної сигналізації системою вважається шлях Nrf2 / ARE, який регулює базальну та індуквану експресію генів багатьох АО і цитопротекторних білків, включно з гемоксигеназою-1, NAD(P)H-хінондегідрогеназою 1, с-глутамілцистеїн-синтетазою, глутатіон-пероксидазою 1, глутатіон-S-трансферазу, глутатіон-редуктазою, SOD та ін. [488]. Примітно, що нестача продукції МТ може супроводжуватися зниженням активності Nrf2 [110].

Дійсно, за нашими даними, введення інгібітора активації NF-κB PDTC й індуктора Nrf2 DMF на тлі експериментальної гіпомелатоніемії та призначення щурам ВКВЛД нормалізує концентрацію глюкози у сироватці крові, обмежує гіпомелатоніемію, гіперінсулінемію та ІР, знижує прояви дисліпопротеїнемії, гіпо-α-ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, а також індекс атерогенності. При цьому також у сироватці крові зменшується концентрація TNF-α і С-реактивного білка, що свідчить про обмеження розвитку СЗВ.

Раніше подібні метаболічні зміни було виявлено у сироватці крові щурів за умов ВКВЛД при введенні тваринам іншого інгібітора активації NF-κB JSH-23 (4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензол-1,2-діаміну), що порушує процес ядерної транслокації цього чинника без втручання у процес деградації ІκB [80]. При цьому було виявлено обмеження гіперглікемії, підвищення чутливості тканин до INS, зменшення вмісту LDL і VLDL холестеролу, а також TAG у сироватці крові. Ці праці експериментально підтверджують точку зору щодо ключової ролі активації NF-κB у розвитку головних компонентів МС [43, 48, 197, 240].

Введення інгібітора активації NF-κB PDTC й індуктора Nrf2 DMF на тлі ЦО та призначення щурам ВКВЛД, за нашими даними, обмежує ПОЛ у крові щурів, підвищує в ній АО потенціал. Відомо, що активація вільнорадикальних процесів є наслідком експресії генів, що забезпечують

реалізацію оксидативно-нітрозативного стресу при запаленні, зокрема IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF- α , iNOS, COX-2 тощо [167, 233, 344, 354, 485, 486].

Одержані нами результатами узгоджуються з даними літературних джерел, що продемонстрували позитивний вплив іншого інгібітора NF- κ B – метформіну гідрохлориду – на концентрацію глюкози у сироватці крові, гіперінсулінемію та IP, дисліпопротеїнемію, гіпо- α -ліпопротеїнемію та гіпертриацилгліцеролемію, а також маркери СЗВ за умов призначення ВКВЛД і ЦО білих щурів [8]. Автори пов'язують таку дію препарату з його здатністю пригнічувати активацію NF- κ B шляхом порушення фосфорилування IKK та убіквітин-залежної протеасомної деградації білка I κ B α [269].

При дослідженні впливу PDTC і DMF на генерування ROS / RNS INS-чутливими органами (скелетними м'язами, печінкою) за умов ЦО щурів та призначення їм ВКВЛД виявлено зниження продукування \bullet OO $^-$ NADPH- і NADH-залежними ETCs (у тканинах печінки); зменшення нестимульованого генерування цього радикала та його утворення дихальним ланцюгом мітохондрій (у м'язах стегна).

Раніше було показано, що NF- κ B-залежні прозапальні цитокіни (особливо TNF- α , IL-6 та IL-1 β) впливають на функціональний стан головного джерела ROS – мітохондрій [257]. Так, введення TNF- α у культуру адипоцитів призводить до значних змін у мітохондріальній біоенергетиці, включаючи збільшення протонного витоку, зниження $\Delta\Psi_m$, посилення базального дихання і зниження синтезу АТР [257]. Зі свого боку, ROS мітохондріального походження є потужними активаторами інфламасом. Відомо, що надлишкова продукція ROS / RNS супроводжується порушенням функціонального стану печінки, сприяє розвитку при МС неалкогольного стеатогепатиту [533].

Введення PDTC і DMF за умов експерименту зменшує активність NOS за рахунок її індукцибельної ізоформи та концентрацію PNTAAEMs у тканинах печінки і скелетних м'язів, пригнічує в них ПОЛ, збільшує АО

потенціал. Все це створює умови для покращення функціонально-метаболічного стану INS-чутливих органів.

Раніше повідомлялося про підвищення експресії гена iNOS при активації NF-κB [370], причому цей процес знаходиться під гальмівним контролем МТ [391].

Одержані нами результати узгоджуються з даними дослідників, які виявили, що застосування PDTC знижує продукцію $\bullet\text{OO}^-$ і вторинного продукту ПОЛ малонового діальдегіду, підвищує активність SOD і каталази у серці і двоголовому м'язі стегна щурів за умов відтворення фруктозної моделі МС [2, 116]. Інший інгібітор активації NF-κB – метформіну гідрохлорид – за умов ЦО та призначення щурам ВКВЛД також зменшує вироблення $\bullet\text{OO}^-$ NADPH- і NADH-залежними ETCs у тканинах печінки, знижує загальний фон генерування цього радикала та його утворення дихальним ланцюгом мітохондрій у м'язах стегна. Введення цього препарату за умов експерименту також зменшує сумарну активність NOS та концентрацію пероксинітриду у тканинах печінки, пригнічує в них ПОЛ, збільшує АО потенціал і активність SOD [5]. Метаболічна дія цієї сполуки тісно пов'язана з її здатністю пригнічувати активацію NF-κB [80, 104]. При цьому зменшується NF-κB-залежний синтез прозапальних цитокінів і пов'язане з ними фосфорилування за серином IRS-1. Це усуває важливий механізм формування IP – порушення передачі INS сигналу [48]. Раніше також була показана здатність метформіну гідрохлориду знижувати продукування ROS / RNS у клітинах аорти, слинних залоз і пародонта щурів, які знаходилися на ВКВЛД [31, 66, 68, 80].

Згідно з нашими результатами, істотний вплив індуктора Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах печінки і скелетних м'язів, залежні від активності NF-κB, очевидно, пов'язаний зі здатністю системи Nrf2 / ARE пригнічувати NF-κB-сигналізацію, зменшуючи тим самим пов'язану з нею експресію генів, що кодують біосинтез прозапальних і прооксидантних білків: цитокінів, iNOS, ферментів сімейства

P450, gp91 phox тощо [183]. Виявлено протективну дію індукторів Nrf2 за умов гострої недостатності печінки, її ішемії-реперфузії, алкогольного та неалкогольного стеатогепатиту, вірусного гепатиту та раку печінки [513].

Раніше було показано, при нокдауні Nrf2 значно збільшується транскрипція підконтрольних NF-κB генів у відповідь на введення LPS, що свідчить про здатність Nrf2 перешкоджати NF-κB-залежній сигналізації [112]. Введення індукторів Nrf2 фенетилізотіоціанату та сульфорафану пригнічує фосфорилування на ділянці IKK / IκB, що порушує активацію NF-κB (ядерну транслокацію його компонента p65) [512]. Крім того, протирадикальні ефекти індукторів Nrf2 можуть бути пов'язані з ARE-залежною активацією експресії генів АО білків (глутатіонпероксидази 1, глутатіонредуктази, SOD, тіоредоксину та ін.) [484].

Останнім часом змінилися уявлення щодо ролі INS в функціонуванні головного мозку. Доведено роль цього гормону у пригніченні апоптозу, β-амілоїдної та глутаматної токсичності, окисної деструкції біомолекул, стресу ендоплазматичного ретикулума. Нейропротекторна дія INS реалізується через сигнальні каскади, що включають субстрати інсулінових рецепторів, PI-3-K, Akt (PKB), mTOR (англ., mammalian Target Of Rapamycin), p70-S6K, кіназу-3β глікогенсинтази та ін. [319, 447]. Діяльність цих сигнальних шляхів значно порушується при розвитку IP. За умов MC у головному мозку збільшується утворення ROS / RNS, виявляються ознаки нейрозапалення та розладів церебральної гемодинаміки, збільшується проникність гематоенцефалічного бар'єру [135, 492]. При цьому саме NF-κB-залежна продукція ROS / RNS вважається важливим механізмом порушення поведінкових реакцій у ссавців [222].

Нами показано, що введення PDTС і DMF за умов ЦО та утримання щурів на ВКВЛД є ефективним засобом обмеження у тканині великих півкуль головного мозку вироблення ROS, на що вказує зменшення продукції $\bullet\text{OO}^-$ різними джерелами (NADPH- і NADH-залежними ETCs, cNOS у неспряженому стані).

Відомо, що збільшення продукції ROS NADPH-залежними системами (мікросомальними монооксигеназами, лейкоцитами та гліальними клітинами) є важливим механізмом розвитку нейрозапалення при нейродегенеративних і цереброваскулярних захворюваннях [453, 455]. Порухення процесу транслокації NF-κB в ядро клітини при дії 4-метил-N-(3-енілпропіл)бензол-1,2-діаміну і PDTC суттєво зменшує генерацію $\bullet\text{OO}^-$ NADPH-залежними ETCs у гомогенаті великих півкуль головного мозку за умов відтворення різних моделей СЗВ [101, 105].

Введення специфічних модуляторів TFs NF-κB і Nrf2 за умов експерименту ефективно знижує у тканинах великих півкуль головного мозку генерацію RNS, що підтверджується значним обмеженням активності NOS за рахунок її індукцйбельної ізоформи та зменшенням концентрації PNTAAEMs.

Таким чином, одержані результати дозволяють простежити ефекти PDTC і DMF, здатних прямо або опосередковано пригнічувати NF-κB, оскільки саме його активація є найпотужнішим позитивним регулятором експресії гена iNOS [370]. Зменшення під впливом специфічних модуляторів редокс-чутливих TFs продукції $\bullet\text{OO}^-$ та NO закономірно обмежує утворення інших високотоксичних ROS / RNS, зокрема, пероксинітритів. У свою чергу, покращення спряження cNOS забезпечує утворення NO, що виконує не цитотоксичну, як за умов NF-κB-залежної активації iNOS, а сигнальну функцію [409].

Оскільки поліфеноли (куркуміноїди, флаваноїди та стильбени) є потужними модуляторами TFs NF-κB і Nrf2 [303], інтерес викликає дослідження ефективності дії цих сполук на гіпомелатонінемію, запалення та метаболізм за умов ВКВЛД і ЦО.

За нашими даними, збагачення раціону поліфенолами CUR, EGCG, QUE і RES за умов призначення ВКВЛД і ЦО вірогідно обмежує розвиток гіпомелатонінемії, але не є ефективним засобом нормалізації концентрації МТ у сироватці крові.

Раніше було показано, що застосування QUE супроводжується зростанням експресії генів у клітинах фібробластів SIRT1 та NR1D1, які регулюють центральний циркадіанний осцилятор [390]. У попередніх дослідженнях на моделі щурів з модельованим ЦД також було показано здатність RES збільшувати експресією гена SIRT1 [114]. Підвищення експресії гена SIRT1 зазвичай знижує активність низки прозапальних та прооксидантних TFs, таких як NF- κ B, FOXO, STAT3 і p53 [413]. Пригнічення NF- κ B збільшує транскрипцію ключового ферменту в пінеальному синтезі МТ – ААНАТ [353]. Все це вказує на те, що флавоноїди і стилібени можна розглядати і як індуктори синтезу МТ, і як сполуки, що має синергічний вплив разом з цим гормоном на імунну систему та метаболізм за рахунок впливу на одні й ті ж самі TFs.

Одержані нами результати підтверджують здатність CUR, EGCG, QUE і RES за умов призначення ВКВЛД і ЦО обмежувати гіперглікемію, зменшувати гіперінсулінемію, ІР, прояви дисліпопротеїнемії, гіпо- α -ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, а також покращувати індекс атерогенності. Крім того названі поліфеноли вірогідно знижують розвиток СЗВ за умов експерименту. Найбільшу здатність коригувати показники СЗВ, за нашими даними, мають CUR і QUE.

Все це узгоджується з даними щодо впливу поліфенолів на вуглеводний та ліпідний обмін, продемонстрованими при тривалому прийомі цих сполук. Так, попередні дослідження показали, що застосування CUR може знижувати рівень глюкози та ліпідів у крові, покращувати ІР, зменшувати запалення та оксидативний стрес [24, 546]. Прийом QUE також значно знижує вміст загального холестеролу, LDL холестеролу та С-реактивного білка у пацієнтів з МС та пов'язаними з ним розладами [477]. EGCG, у свою чергу, здатний дозозалежно відновлювати показники маси тіла, гіперглікемію, ІР і дисфункцію β -клітин острівців Лангерганса у щурів, які отримували дієту з високим вмістом сахарози та жирів у поєднанні з ін'єкцією стрептозотоцину для індукції розвитку ЦД 2-го типу [556]. В

іншому дослідженні застосування EGCG викликало поряд з корекцією рівня глюкози в крові натще, постпрандіальної глюкози, INS сироватки крові натще та НОМА-IR відновлювало показники ліпідного профілю (загальний холестерол, TAG, HDL, LDL і ВЖК [330]. Зменшення індексу маси тіла та НОМА-IR при введенні EGCG щурам з модельованим ЦД 2-го типу супроводжувалося зменшенням експресії мРНК фосфоенолпіруват-карбоксікінази у тканині печінки та збільшенням експресії мРНК транспортера глюкози GLUT4 у скелетних м'язах [339]. Позитивний вплив EGCG на показники IP, ліпідного спектру та запальної відповіді у печінці щурів, що отримували дієту з високим вмістом жирів, пов'язують зі зменшенням експресії генів ІКК β , фосфорильованих форм ІКК β і NF- κ B [266].

Отримані нами результати також узгоджуються з даними про вплив RES на вуглеводний та ліпідний обмін, продемонстрованими при тривалому прийомі цієї сполуки. Так, RES значно покращує ліпідний профіль (достовірно знижує концентрацію VLDL і TAG, нормалізує рівень загального холестеролу і LDL та підвищує рівень HDL), чутливість до INS, експресію печінкової мРНК PPAR α , а також зменшує вміст печінкового NF- κ B і морфологічні ознаки стеатозу печінки [422]. Роль дезорганізації циркадної системи в механізмах метаболічних порушень підтверджується даними про здатність RES усувати викликану 11-тижневою дієтою з високим вмістом жирів циркадіанну десинхронізацію та покращувати порушений ліпідний профіль, ритми лептину в плазмі крові мишей, що може бути пов'язано з впливом RES на експресію генів циркадіанного осцилятора (BMAL1, CLOCK і PER2) та генів, пов'язаних з годинниковим контролем ліпідного обміну (SIRT1, PPAR α , SREBP-1c, ACC1 і FAS) [471].

Отримані результати щодо статистично значущого зниження сироваткових рівнів TNF- α і С-реактивного білка за умов ВКВЛД і ЦО під впливом RES підтверджуються даними рандомізованих контрольованих досліджень, згідно з якими дієтичне додавання RES різко знижує рівні TNF- α

і С-реактивного білка [304]. Застосування RES як допоміжного засобу до фармакотерапії метаболічних порушень підтверджується значним покращенням маркерів запалення.

Вочевидь, послаблення СЗВ і метаболічних порушень через патогенний вплив ЦО та ВКВЛД є результатом впливу поліфенолів на ключові сигнальні шляхи, що беруть участь у регуляції імунної відповіді, запалення, вуглеводного та ліпідного обмінів.

Збагачення раціону поліфенолами, за нашими даними, вірогідно обмежує ПОЛ у крові щурів за умов експерименту. CUR і RES виявили здатність нормалізувати концентрацію вторинних продуктів ПОЛ. Окрім того CUR, EGCG і RES ефективно посилювали загальний антиоксидантний потенціал крові за умов експерименту.

Наше дослідження демонструє, що поліфеноли, що вводили за умов ВКВЛД і ЦП, знижують концентрацію ТВА-активних сполук та її приріст протягом 1.5-годинної інкубації в прооксидантному буфері, що вказує на стримування ПОЛ та зростання загального АО потенціалу крові. Висловлено припущення, що потужні АО властивості цих сполук дозволяють їм зменшувати оксидативний стрес та інгібувати вільні радикали.

Результати нашої роботи узгоджуються з іншими опублікованими даними щодо впливу поліфенолів на ПОЛ. Раніше було продемонстровано, що одночасне введення CUR і піперину, що збільшує біодоступність куркуміну [415], значно зменшує ПОЛ-індукований карбонільний стрес, утворення продуктів окисної модифікації білків, 4 гідроксиноненолю та рівня NO [144]. Виявлене нами вірогідне зростання АО потенціалу при застосуванні CUR за умов експерименту підтверджує раніше встановлену здатність цієї сполуки підвищувати активність АО ферменту SOD, що було продемонстровано на при дослідженні солідної пухлини Ерліха у мишей [381].

Дослідження останніх років доводять, що обмеження ПОЛ при надходженні флавоноїдів більшою мірою може бути пов'язаним з їхньою здатністю модулювати редокс-чутливі TFs, ніж з їх безпосередньою дією як

скевенджерів ROS / RNS [52, 69, 73, 303, 528, 532]. Проте, АО ефекти EGCG і QUE можуть реалізуватися також завдяки наявності в їхній структурі слабких фенольних гідроксильних груп, які легко віддають свій атом водню при взаємодії з вільними радикалами. Крім цього, флавоноїди є інгібіторами COX і LOX, що беруть участь у ферментативному ПОЛ з утворенням простагландинів і лейкотрієнів [73].

У щурів, які отримували різну кількість RES, також знижувався рівень продуктів ПОЛ у сироватці крові. Наприклад, 4-місячне додавання 0.04% і 0.06% RES значно зменшувало концентрацію вторинного продукту ПОЛ малонового діальдегіду в сироватці крові щурів, які отримували дієту з високим вмістом фруктози [299]. 10-тижневе додавання RES до раціону (у добовій дозі 30 мг/кг на добу) суттєво знижувало вміст проміжних продуктів ПОЛ у тканинах печінки, покращувало показники SOD, каталази та відновленого глутатіону у щурів, які отримували збагачену фруктозою дієту, в той час як загальна АО здатність сироватки крові зазнавала лише незначного впливу [422]. RES відомий як антиоксидант з подвійною дією: він може підвищувати активність АО ферментів (SOD, каталази, глутатіонпероксидази, глутатіон S-трансферази та глутатіон-редуктази) і здатний діяти як скевенджер супероксидних, гідроксильних та інших вільних радикалів, що запобігає ПОЛ у клітинних мембранах і пошкодженню ДНК [309]. Відомо, що експресія генів, які кодують вищезгадані АО ферменти, пов'язана з активацією за участю RES сигнальної системи Nrf2 / ARE [276].

Одержані нами результати свідчать, що збагачення раціону поліфенолами вірогідно обмежує позначки оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах печінки, скелетних м'язів і великих півкуль головного мозку щурів, зменшує у них продукцію $\bullet\text{OO}^-$ мікросомами, мітохондріями та NADPH-оксидазою лейкоцитів і гліальних клітин, активність NOS за рахунок її індукційної ізоформи та концентрацію токсичних пероксинітритів. При цьому, суттєвих відмінностей у дії поліфенолів на показники оксидативно-нітрозативного стресу в зазначених органах нами не було виявлено.

Наявність у флавоноїдів хіноної структури надає їм окиснювально-відновлювальні властивості та здатність переносити електрони від дегідрогеназ та піридиннуклеотидів через убіхінон. Завдяки цьому усувається перевідновленість клітин, що покращує електронно-транспортну функцію мітохондріального ферментного комплексу I та зменшує ризик вироблення мітохондріями ROS [553].

Одержані результати також дозволяють простежити ефекти поліфенолів, як інгібіторів NF-κB, оскільки саме його активація є найпотужнішим позитивним регулятором експресії гена iNOS [370]. Зменшення під впливом флавоноїдів продукції $\bullet\text{OO}^-$ і NO закономірно обмежує утворення інших високотоксичних ROS / RNS, зокрема, пероксинітритів. У свою чергу, покращення спряження cNOS забезпечує утворення NO, що виконує не цитотоксичну, як за умов NF-κB-залежної активації iNOS, а сигнальну функцію.

Таким чином, результати експерименту дозволяє розглядати CUR, EGCG, QUE і RES як перспективні засоби, що коригують ознаки оксидативно-нітрозативного стресу в INS-чутливих органах (скелетних м'язах, печінці) та у великих півкулях головного мозку, тобто виявляють властивості міо-, гепато- та нейропротекторних молекул.

При гістологічному дослідженні тканин печінки за умов призначення QUE, за нашими даними, спостерігається зменшення ознак запалення як у паренхімі, так і в стромі органу, що дає підстави стверджувати про зберігання за цих умов структурно-функціональної цілісності цього органа. Застосування QUE сприяє нормалізації кровотоку в кровеносних судинах портальних трактів та у печінкових синусоїдах. Окрім того, використання QUE помітно зменшує негативний вплив ВКВЛД на морфофункціональний стан портальних трактів печінки, які помітно не відрізняються за цих умов від результатів інтактної групи. Раніше була доведена позитивна дія QUE за умов гострого десинхронозу на функціональний стан нирок [25].

Сучасні дослідження показують, що поєднання МТ з препаратами, що пригнічують активацію NF-κB, може бути обґрунтованим через взаємне посилення їх фармакологічної ефективності. Наприклад, поєднане застосування МТ і бортезомібу, який гальмує NF-κB-залежний сигнальний шлях шляхом інгібування 26S-протеасоми, а також комбінації МТ і доцетакселу – препарату, що індукує стрес ендоплазматичного ретикулума, посилює апоптоз злоякісних клітин, зменшує їх стійкість до антинеопластичного препарату та знижує його токсичність унаслідок пригнічення активації NF-κB [460, 501].

Однак до цього часу не проводилися дослідження ефективності спільного використання МТ і поліфенолів – природних інгібіторів активації NF-κB – за умов впливу патогенних чинників «західного» способу життя (вживання висококалорійної їжі, багатої на вуглеводи та жири, порушення циркадіанних ритмів).

Нещодавно з'явилися перші повідомлення, що дозволяють припустити, що метаболічні та протизапальні ефекти МТ можуть бути пов'язаними з його здатністю також інгібувати NF-κB. Так, показано, що МТ чинить пригнічувальну дію на протеасому, утворення якої є важливою ланкою у механізмі регуляції основних сигнальних білків, включаючи NF-κB, p53, циклін p27, апоптотичні фактори Bax і Bim, каспазу 3, каспазу 9, антиапоптотичний чинник Bcl-2, TRAIL, NRF2 і TF β-катеніну [501]. Проте до цього часу залишається нез'ясованим, чи впливає МТ на клітинні сигнальні шляхи через прямий інгібувальний вплив на каталітичне ядро протеасоми, або через інші механізми (гальмівну дію на її регуляторну ділянку, або через непряму дію МТ на фосфорилування сигнальних молекул).

За нашими даними, поєднаний вплив МТ і QUE за умов ЦО на тлі ВКВЛД суттєво покращує показники СЗВ, вуглеводного та ліпідного метаболізму, що підтверджується більш істотним порівняно з окремим застосуванням цих сполук зменшенням у сироватці крові вмісту TNF-α, С-

реактивного білка, INS, підвищенням концентрації HDL холестеролу, а також зниженням індексу HOMA-IR.

Очевидно, послаблення СЗВ і метаболічних порушень через патогенний вплив ЦО та ВКВЛД є результатом впливу МТ і QUE на ключові сигнальні шляхи, що беруть участь у регуляції імунної відповіді, запалення, вуглеводного та ліпідного обмінів.

Поєднаний вплив МТ і RES за умов експерименту також суттєво покращує вміст білків гострої фази запалення, вуглеводного та ліпідного метаболізму, що підтверджується більш істотним порівняно з окремим застосуванням МТ і RES зменшенням у сироватці крові вмісту С-реактивного білка, INS, VLDL холестеролу і TAG, підвищенням концентрації HDL холестеролу, а також зниженням індексу HOMA-IR.

За нашими даними, поєднане застосування МТ та PDTC на тлі ЦО та призначення щурам ВЛД у більшій мірі обмежувало продукування $\bullet\text{OO}^-$ NADPH- і NADH-залежними електронно-транспортними ланцюгами у тканинах печінки та дихальним ланцюгом мітохондрій у м'язах стегна, ніж це відбувалося при окремому призначенні названих агентів. Саме за цих умов у тканинах печінки пригнічується утворення $\bullet\text{OO}^-$ NADPH-оксидазою лейкоцитів.

Раніше наші співавтори показали, що поєднане застосування МТ та PDTC на тлі ЦО та призначення щурам ВКВЛД у значно більшій мірі обмежувало в тканинах печінки щурів також утворення RNS (зменшувалася активність NOS і концентрація пероксинітриту), ПОЛ, збільшувало АО потенціал, ніж це відбувалося при окремому призначенні цих сполук [4].

З іншого боку, введення МТ разом з метформіну гідрохлоридом, що виявляє властивості інгібітора NF-κB, при відтворенні МС за умов гіпопінеалізму, не тільки коригує гіпомелатонінемію, але й потенціює низку метаболічних ефектів метформіну, спрямованих на корекцію гіперінсулінемії, порушень ліпідного обміну (дисліпопротеїнемії, гіпо-α-ліпопротеїнемії, гіпертриацилгліцеролемії), окисно-нітрозативного стресу та

ПОЛ [8]. У той же час, застосування МТ суттєво не змінює вплив метформіну гідрохлориду за умов експерименту на концентрацію TNF- α та церулоплазміну у сироватці крові щурів.

Пригнічення активації NF- κ B дозволяє уникнути зменшення власне пінеальної секреції МТ [175], що запобігає необхідності підвищувати дозу екзогенного гормону, оскільки тривале введення МТ може супроводжуватися збільшенням в організмі щурів первинних і вторинних продуктів ПОЛ та іншими негативними ефектами [64]. У той же час, МТ, як АО сполука, може компенсувати порушення утилізації $\bullet\text{OO}^-$ при зменшенні синтезу SOD, гени якої контролюються NF- κ B [163], при введенні інгібітора активації цього TF. Відомо, що пригнічення NF- κ B може мати негативні наслідки, зокрема, зменшення синтезу та активності підконтрольних АО ферментів: Mn-SOD, Cu, Zn-SOD, каталази, важкого ланцюга феритину, тіоредоксину 1 і 2, глутатіон-S-трансферази, металотіонеїну 3, NADPH-дегідрогенази, гемоксигенази 1, глутатіонпероксидази 1, дигідродіолдегідрогенази 1 [370]. Доведено, що дефіцит SOD, каталази, глутатіонпероксидази може коригуватися введенням МТ [166].

Одержані результати узгоджуються з даними фізико-хімічних досліджень, які встановили, що МТ є найпотужнішим з відомих ендогенних скевенджерів ROS. При цьому він, на відміну від більшості інших внутрішньоклітинних АО, виявляє АО активність у всіх клітинних структурах, зокрема у мітохондріях [42, 62]. Тобто, синергічний вплив МТ та природних і специфічних інгібіторів NF- κ B на генерування ROS / RNS може бути пов'язаний як з їхнім гальмівним впливом на NF- κ B-осередковану експресію генів, що кодують біосинтез прооксидантних білків, так і з безпосередньою АО дією МТ. Примітно, що здатність QUE і RES посилювати протизапальну та метаболічну дію МТ вигідно відрізняє їх від інших поліфенолів.

На підставі одержаних нами результатів і даних літератури, можна вважати за доцільне поєднання застосування МТ з різними інгібіторами NF-

кВ, що, вочевидь, може бути перспективним засобом посилення їхньої фармакологічної дії за умов МС, а також, імовірно, зниження токсичності і стійкості до лікарських засобів.

Схематично дія МТ і поліфенолів на NF-кВ і Nrf2-залежні механізми метаболічних і прозапальних розладів, пов'язаних з порушеннями світлового режиму і ВКВЛД, за результатами нашого дослідження та даними літератури наведена на рисунку 9.2.

Таким чином, у роботі показано патогенетичну роль порушень світлового режиму у розвитку МС. Виявлено, що призначення щурам висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти вірогідно зменшує концентрацію мелатоніну, але значно меншою мірою, ніж це відбувається при постійній світловій експозиції. Поєднаний вплив цих чинників супроводжується більш виразними проявами головних біохімічних ознак МС.

Показано, що введення МТ за умов цілодобового освітлення на тлі ВКВЛД у дозі, що відновлює фізіологічну концентрацію цього гормону в крові, не є достатнім для корекції індексу інсулінорезистентності НОМА-IR. З'ясовано роль транскрипційних факторів NF-кВ і Nrf2 у механізмах розвитку порушень вуглеводного і ліпідного метаболізму, системної запальної відповіді, оксидативно-нітрозативного стресу за умов гіпомелатоніемії та висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти.

Доведено ефективність корекції цих порушень поліфенолами – модуляторами транскрипційних факторів NF-кВ і Nrf2, а також комбінацією деяких з них (кверцетину і ресвератролу) з мелатоніном за умов порушення світлового режиму та висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти.

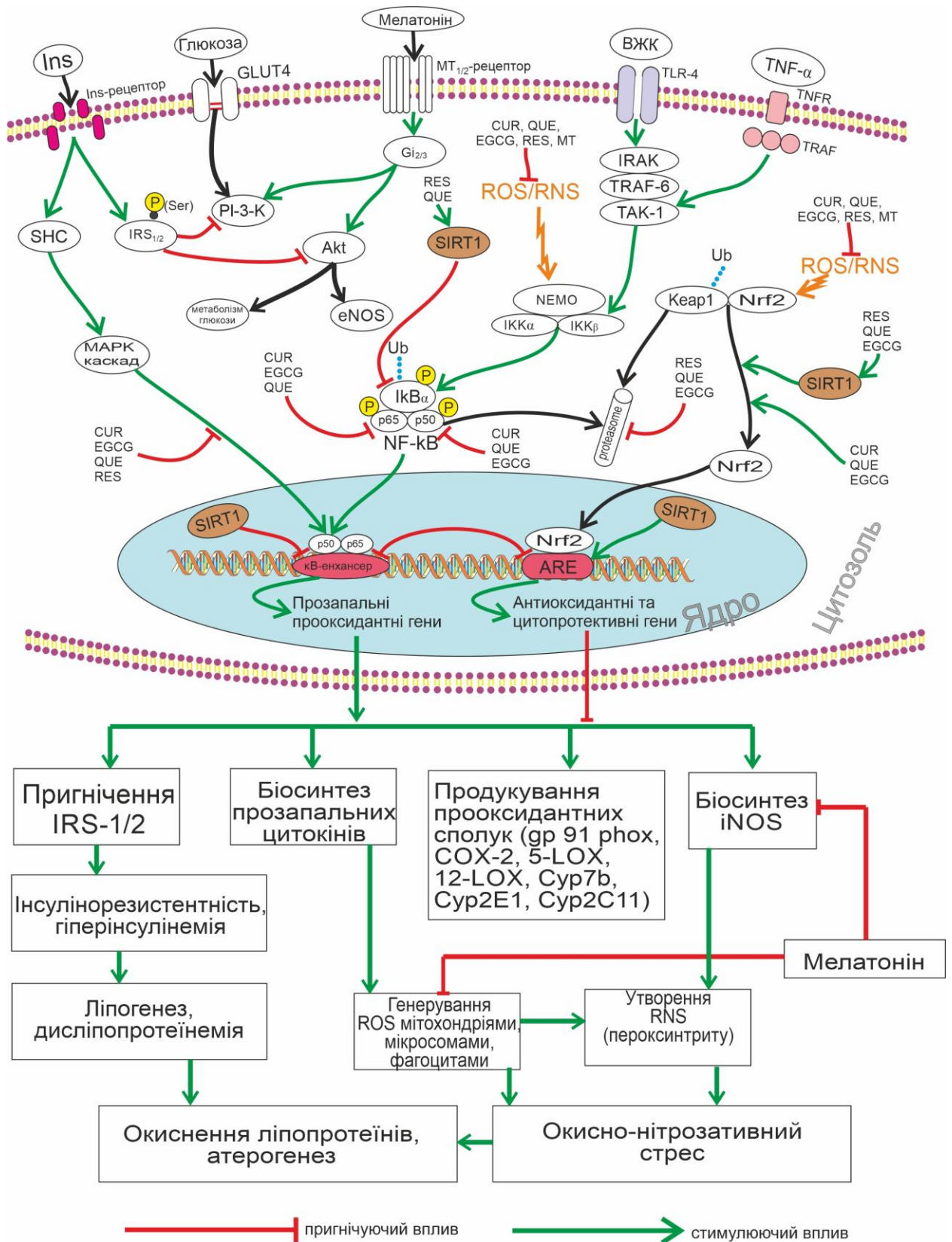


Рис. 9.2. Концептуальна схема дії мелатоніну та поліфенолів на NF-κB і Nrf2-залежні механізми метаболічних і системних запальних розладів, пов'язаних з порушеннями світлового режиму і ВКВЛД.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і розв'язання наукової проблеми, що полягає у з'ясуванні механізмів розвитку метаболічного синдрому за умов різного фотоперіоду та визначенні ролі мелатоніну, специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2, а також поліфенолів (куркуміноїдів, флавоноїдів і стильбенів), як перспективних засобів патогенетичної терапії цієї патології

1. Призначення щурам висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти вірогідно зменшує концентрацію мелатоніну, але значно меншою мірою, ніж це відбувається при постійній світловій експозиції. Концентрація мелатоніну у сироватці крові щурів, що зазнавали цілодобове освітлення на тлі призначення щурам відповідної дієти, істотно не відрізняється від значення групи з окремою дією світлового чинника.

2. Цілодобове освітлення щурів протягом 30 діб, на відміну від їх утримання у постійній темряві, вірогідно впливає на показники вуглеводного і ліпідного обміну, викликаючи гіперінсулінемію, зростання індексу інсулінорезистентності НОМА-IR (на 56.3%, $P < 0.05$), гіпер-пре β -ліпопротеїнемію, гіпертриацилгліцеролемію. Проте такі коливання не супроводжуються суттєвими змінами індексу атерогенності, індексу маси тіла та маси вісцерального жиру. Постійне освітлення викликає розвиток системної запальної відповіді, на що вказує збільшення у крові щурів концентрації фактора некрозу пухлини- α (на 70.6%, $P < 0.01$) та гострофазного С-реактивного білка (на 63.2%, $P < 0.01$), а також маркерів декомпенсованого пероксидного окиснення ліпідів.

3. Поєднаний вплив цілодобового освітлення щурів і їх утримання на висококалорійній вуглеводно-ліпідній дієті є ефективним засобом моделювання метаболічного синдрому, оскільки супроводжується більш значними проявами головних метаболічних ознак цього синдрому:

гіперінсулінемії, дисліпопротеїнемії, гіпо- α -ліпопротеїнемії, гіпертриацилгліцеролемії, а також вірогідним зростанням індексу атерогенності, індексу маси тіла і маси вісцерального жиру порівняно з результатами груп з окремим впливом світла та дієти. Вміст маркерів системної запальної відповіді (фактора некрозу пухлини- α , С-реактивного білка, вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів) за цих умов значно перевищує відповідні значення при окремому впливі цих чинників.

4. Утримання тварин у постійній темряві на тлі призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти на 33.0% ($P < 0.001$) зменшує концентрацію глюкози у сироватці крові порівняно з групою, що отримує дієту за нормального світлового режиму, але суттєво не впливає на концентрацію в ній інсуліну, індекс інсулінорезистентності НОМА-IR, показники ліпідного спектра крові та маркери системної запальної відповіді.

5. Застосування екзогенного мелатоніну за умов відтворення нової моделі метаболічного синдрому (призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти та цілодобового освітлення) сприяє нормалізації концентрації глюкози у сироватці крові, зменшує прояви дисліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, обмежує індекс атерогенності (на 57.6%, $P < 0.01$) та показники системної запальної відповіді у крові тварин – вміст фактора некрозу пухлини- α (на 41.0%, $P < 0.01$), С-реактивного білка (на 41.7%, $P < 0.001$), вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (на 28.7%, $P < 0.02$), підвищує її загальний антиоксидантний потенціал.

6. Транскрипційні фактори NF- κ B і Nrf2 відіграють істотну роль у патогенезі експериментального метаболічного синдрому, пов'язаного з цілодобовим освітленням щурів на тлі призначенням їм висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. Пригнічення активації NF- κ B піролідиндитіокарбаматом амонію й активація Nrf2 диметилфумаратом за цих умов вірогідно обмежує розвиток гіпомелатонінемії, сприяє нормалізації концентрації глюкози у сироватці крові, зменшує гіперінсулінемію, інсулінорезистентність, прояви дисліпопротеїнемії, гіпо- α -ліпопротеїнемії та

гіпертриацилгліцеролемії, концентрацію в крові маркерів системної запальної відповіді відповіді (фактора некрозу пухлини- α , С-реактивного білка, вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів), підвищує загальний антиоксидантний потенціал крові. За здатністю коригувати ці показники специфічні модулятори транскрипційних факторів NF- κ B і Nrf2 утворюють такий ряд: диметилфумарат > піролідіндитіокарбамат амонію.

7. Гальмування активації NF- κ B піролідіндитіокарбаматом амонію й активація Nrf2 диметилфумаратом за умов цілодобового освітлення щурів і призначення їм висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти вірогідно обмежує ознаки оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах печінки, скелетних м'язів і великих півкуль головного мозку щурів, зменшує у них продукцію супероксидного аніон-радикала різними джерелами, активність NO-синтази за рахунок її індукцибельної ізоформи та концентрацію пероксинітритів. Істотних відмінностей у дії специфічних модуляторів транскрипційних факторів NF- κ B і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в зазначених органах не виявлено.

8. Збагачення раціону поліфенолами куркуміном, галатом епігалокатехіну, кверцетином і ресвератролом за умов цілодобового освітлення щурів та призначення їм висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти суттєво стримує розвиток гіпомелатоніемії, але не є ефективним засобом нормалізації концентрації цього гормону в сироватці крові. Застосування цих поліфенолів за умов експерименту обмежує гіперглікемію, гіперінсулінемію та інсулінорезистентність, прояви дисліпопротеїнемії, гіпо- α -ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, вміст маркерів системної запальної відповіді в крові (вміст фактора некрозу пухлини- α , С-реактивного білка, вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів), покращує індекс атерогенності. Найбільшу здатність коригувати показники системної запальної відповіді виявляють куркумін і кверцетин. Окрім того куркумін, галат епігалокатехіну та ресвератрол за умов експерименту ефективно посилюють загальний антиоксидантний потенціал крові.

9. Введення куркуміну, галату епігалокатехіну, кверцетину та ресвератролу за умов цілодобового освітлення щурів і призначення їм висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти вірогідно обмежує ознаки оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах печінки, скелетних м'язів і великих півкуль головного мозку щурів, зменшує у них продукцію супероксидного аніон-радикала різними джерелами, активність NO-синтази за рахунок її індукційної ізоформи та концентрацію пероксинітритів. Істотних відмінностей у дії поліфенолів на показники оксидативно-нітрозативного стресу в зазначених органах не виявлено.

10. Корекція метаболічного синдрому, модельованого шляхом утримання щурів за умов цілодобового освітлення щурів і призначення їм висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти, кверцетином знижує ознаки запального процесу в тканинах печінки, сприяє нормалізації кровотоку в кровоносних судинах портальних трактів і у синусоїдах печінки.

11. Поєднаний вплив мелатоніну та кверцетину за умов цілодобового освітлення щурів і призначення їм висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти суттєво покращує показники системної запальної відповіді, вуглеводного та ліпідного метаболізму, що підтверджується більш істотним порівняно з окремим застосуванням мелатоніну та кверцетину зменшенням у сироватці крові вмісту фактора некрозу пухлини- α , С-реактивного білка, інсуліну, підвищенням концентрації холестеролу ліпопротеїнів високої щільності, а також зниженням індексу інсулінорезистентності НОМА-IR.

12. Поєднаний вплив мелатоніну і ресвератролу за умов цілодобового освітлення щурів і призначення їм висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти суттєво покращує вміст білків гострої фази запалення, вуглеводного та ліпідного метаболізму, що підтверджується більш істотним порівняно з окремим застосуванням мелатоніну та ресвератролу зменшенням у сироватці крові вмісту С-реактивного білка, інсуліну, холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності та триацилгліцеролів, підвищенням концентрації

холестеролу ліпопротеїнів високої щільності, а також зниженням індексу інсулінорезистентності HOMA-IR.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На підставі одержаних результатів можна рекомендувати мінімізацію тривалості і інтенсивності штучного освітлення, особливо у вечірній і нічний час, для профілактики метаболічних порушень у людей. Постійне освітлення може сприяти розвитку метаболічного синдрому, зокрема через зниження рівня мелатоніну, який відіграє важливу роль у регуляції циркадіанних ритмів і метаболізму. Тому, рекомендується дотримуватись природних циклів освітлення і темряви або використовувати спеціальні лампи, які імітують природне освітлення, щоб зменшити ризики розвитку гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, дисліпопротеїнемії та системної запальної відповіді.

2. З огляду на позитивний вплив екзогенного мелатоніну на розвиток метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення і висококалорійної дієти, можна рекомендувати проведення подальших доклінічних і клінічних досліджень щодо доцільності використання мелатоніну як додаткового терапевтичного засобу у пацієнтів з метаболічним синдромом. Мелатонін може сприяти нормалізації рівня глюкози в крові, зменшенню проявів дисліпопротеїнемії, гіпертриацилгліцеролемії та системної запальної відповіді, а також підвищенню загального антиоксидантного потенціалу організму. Призначення мелатоніну може бути особливо корисним для пацієнтів, які піддаються значним порушенням режиму освітлення, наприклад, у разі роботи в нічні зміни або за необхідності здійснення частих перельотів через декілька часових поясів.

3. На підставі отриманих даних про роль транскрипційних факторів NF- κ B і Nrf2 у патогенезі метаболічного синдрому, можна рекомендувати застосування специфічних модуляторів цих факторів як потенційних

терапевтичних засобів для корекції метаболічних порушень. Зокрема, пригнічення активації NF-κB і активація Nrf2 може суттєво зменшити прояви гіпомелатоніемії, гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, дисліпопротеїнемії та системної запальної відповіді. Це може сприяти нормалізації метаболічних показників та підвищенню загального антиоксидантного потенціалу крові. Проте, враховуючи низку побічних ефектів специфічних модуляторів транскрипційних факторів NF-κB і Nrf2, важливо ретельно оцінювати співвідношення користь – ризик перед їх клінічним використанням.

4. Рекомендується збагачення раціону поліфенолами, такими як куркумін, галат епігалокатехіну, кверцетин і ресвератрол, для профілактики і лікування метаболічного синдрому. Введення цих речовин в дієту за умов порушень світлового режиму і вживання дієти «західного типу» може сприяти зниженню гіперглікемії, гіперінсулінемії, інсулінорезистентності, дисліпопротеїнемії та системної запальної відповіді.

5. На підставі отриманих результатів можна рекомендувати кверцетин як потенційних лікарський засіб, спрямований на покращення функціонального стану печінки і запобігання розвитку серйозних ускладнень, пов'язаних із запаленням і оксидативним стресом у тканинах цього органа.

6. Рекомендується проведення подальших доклінічних і клінічних досліджень щодо можливості комбінованого застосування мелатоніну та кверцетину, а також мелатоніну та ресвератролу, для зниження запальних маркерів та покращення вуглеводного і ліпідного обміну у пацієнтів з метаболічним синдромом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Акімов ОЄ, Костенко ВО. Оксидативно-нітрозативний стрес та методи його дослідження: навчально-методичний посібник. Львів: Магнолія; 2021. 152 с.
2. Акімов ОЄ, Микитенко АО, Міщенко АВ, Костенко ВО. Вплив амонію піролідіндітіокарбамату на розвиток оксидативного стресу у двоголовому м'язі стегна щурів за умов моделювання метаболічного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24(1):73-78.
3. Амброскіна ВВ, Крячок ТА, Ларіонов ОП та ін. Наявність і характер взаємозв'язку порушень метаболізму ліпідів крові та системного запалення. Фізіол. журн. 2008;54(3):36-46.
4. Белікова ОІ, Данильченко СІ. Вплив поєданого застосування інгібітора NF-κB та мелатоніну на вільнорадикальні процеси в організмі щурів в умовах цілодобового освітлення та вуглеводно-ліпідної дієти. Український журнал медицини, біології та спорту. 2017;(4):7-12.
5. Белікова ОІ. Прооксидантно-антиоксидантний стан інсулін-чутливих органів щурів за умов гіпомелатоніємії та призначення вуглеводно-ліпідної дієти. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;(2):16-20.
6. Белікова ОІ, Френкель ЮД, Костенко ВО. Роль активації транскрипційного чинника κB у патогенезі метаболічних розладів за умов дефіциту утворення мелатоніну. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: ІХ науково-практична конференція (Тернопіль, 29-30 вересня 2016 р.): мат. Тернопіль; 2016. С. 5-6.
7. Белікова ОІ, Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив інгібітора ядерного чинника κB на біохімічні маркери синдрому інсулінорезистентності в умовах гіпопінеалізму та призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. Світ медицини та біології. 2017;(3):80-82.

8. Белікова ОІ, Черно ВС, Костенко ВО. Поєднаний вплив мелатоніну та метформіну гідрохлориду на біохімічні маркери синдрому інсулінорезистентності в умовах експериментального гіпопінеалізму. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2017;(4-5):57-65.

9. Белікова ОІ, Черно ВС, Френкель ЮД, Костенко ВО. Вплив хронічної гіпомелатонінемії на вуглеводний і ліпідний обмін за умов призначення щурам «дієти західного типу». Фізіол. журн. 2018;64(3):52-60.

10. Бойко ОВ, Мислицький ВФ, Роговий ЮЄ. Вплив мелатоніну на фотоперіодичну активність ферментів антиокиснювальної та протеолітичної систем у кишечнику за умов гострого гіпоксичного пошкодження. Буковин. мед. вісн. 2000;4(4):120-125.

11. Бондаренко ЛА, Мищенко ТВ. Влияние восстановления естественного светового режима на показатели артериального давления у кроликов с гипопинеализмом, индуцированным длительным круглосуточным освещением. Фотобіологія та фотомедицина. 2014;(1-2):54-58.

12. Бондаренко ЛА, Сотник НМ, Мищенко ТВ. Гіпопінеалізм, абдомінальне ожиріння та лептин: хронобіологічні аспекти. Пробл. ендокрин. патол. 2015;(2):85-93.

13. Бондаренко ЛО, Міщенко ТВ, Полторак ВВ, Сотник НМ. Хронобіологічні аспекти впливу мелатоніну на окремі складові метаболічного синдрому при гіпопінеалізмі. Проблеми ендокринної патології. 2015;(3):85-93.

14. Бондаренко ЛО, Полторак ВВ, Сергієнко ЛЮ, Кузьміна ІА, Чаговець ОМ, Гладких ОІ, Сотник НМ, Владимірова ГМ, винахідники. Спосіб моделювання метаболічного синдрому. Патент України 24315; заявл. 19.02.2007, опубл. 25.06.2007, Бюл. № 9.

15. Бондаренко ЛО, Сергієнко ЛЮ, Черевко ГМ, Міщенко ТВ. Динаміка структурних змін підшлункової залози при тривалому експериментально індукованому гіпопінеалізмі. Пробл. ендокрин. патол. 2014;(2):57-64.

16. Братусь ВВ, Талаева ТВ, Шумаков ВА. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты. К.: Четверта хвиля; 2009. 416 с.

17. Брюханова ТО. Біохімічні зміни в організмі тварин за застосування препаратів патогенетичної терапії метаболічного синдрому. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук: спеціальність 14.01.32 «Медична біохімія». Рубіжне; 2016. 24 с.

18. Волкова ОА, Акімов ОЄ, Костенко ВО. Вплив глутамату натрію на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу у великих півкулях головного мозку щурів при поєднанні зміни циклу «світло–темрява» та системної запальної відповіді. Сучасні медичні технології. 2024;16(2):115-121.

19. Волкова ОА. Оксидативні механізми пошкодження клітин головного мозку щурів при зміні тривалості циклів «світло-темрява». Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(2, ч.2):17-21.

20. Гнатюк ВВ, Кононенко НМ. Вивчення взаємозв'язку між активністю епіфізу та гонад у щурів-самців в різні сезони року. Фізіол. журн. 2016;62(6):96-102.

21. Гнатюк ВВ, Кононенко НМ. Визначення рівня мелатоніну у щурів різної статі та віку при виразковому ураженні. Гастроентерологія. 2016;(4):72–76.

22. Гнатюк ВВ, Кононенко НМ. Рівень мелатоніну у щурів-самців різного віку з виразковим ураженням шлунка на тлі десинхронозу. Акт. пробл. трансп. мед. 2016;16(3):132-137.

23. Губина-Вакулик ГИ, Сотник НН, Геворкян АЕ. Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру пинеальной железы у кроликов. Пробл. эндокринной патол. 2005;(4):38-45.

24. Гутнік ОМ, Назаренко СМ, Костенко ВО. Вплив кверцетину на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах нирок щурів за

умов гострого десинхронозу та ліпополісахаридіндукованої системної запальної відповіді. Фізіол. журн. 2024;70(4):33-41.

25. Гутнік ОМ, Сілкова ОВ, Хміль ДО, Костенко ВО. Вплив модуляторів циркадіанного ритму на екскреторну та натрійрегулювальну функцію нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахаридіндукованої системної запальної відповіді. Український журнал нефрології та діалізу. 2024;(2):52-61.

26. Деримедвідь ЛВ, Бухтіярова ІП, Горбач ТВ. Ефективність використання антиоксиданта рексод при експериментальному метаболічному синдромі. Експерим. і клін. мед. 2011;(3):30-35.

27. Держинський МЕ, Варенюк ІМ, Демянчук НВ. Хронобіологія та хрономедицина. К.; 2023. 353 с. Доступно за адресою: <https://biomed.knu.ua/institute-activity/educational/kafedry/kafedra-cytology/library-cytology.html>

28. Єлінська А.М., Костенко В.О. Поєднана дія водорозчинної форми кверцетину та інгібітора транскрипційного чинника AP-1 на дезінтеграцію органічного матриксу пародонта щурів за умов системного та локального введення ліпополісахариду *Salmonella typhi*. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2019;19(2):110-113.

29. Єлінська А.М., Костенко В.О. Поєднана дія кверцетину та модуляторів редоксчутливих чинників на показники системної запальної відповіді, вуглеводного та ліпідного метаболізму в крові щурів за умов внутрішньоочеревинного та внутрішньоясенного введення ліпополісахариду *Salmonella typhi*. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2020;20(1):13-18.

30. Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Роль редоксчутливих чинників транскрипції в механізмах деструкції сполучної тканини. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: XI науково-практична конференція з міжнародною участю (Тернопіль, 4–5 жовтня 2018 р.): мат. Тернопіль; 2018. С. 43- 44.

31. Єлінська АМ, Костенко ВО. Роль ядерного фактора κВ у механізмах порушень окиснювальних процесів у слинних залозах за умов відтворення експериментального метаболічного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2014;14(4):192-195.

32. Єлінська АМ, Френкель ЮД, Белікова ОІ, Коваль МС, Ковальова ІО, Костенко ВО. Роль інгібіторів та індукторів редокс-чутливих транскрипційних чинників у фармакологічній регуляції окисно-нітративного стресу. Національний з'їзд фармакологів України (Запоріжжя, 18-20 жовтня 2017 року): тези доп. Запоріжжя; 2017. С.42.

33. Єлінська АМ, Френкель ЮД, Коваль МС, Ковальова ІО, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Роль редокс-чутливих транскрипційних чинників у механізмах окисно-нітрозативного стресу. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: X науково-практична конференція з міжнародною участю (Тернопіль, 5-6 жовтня 2017 р.): мат. Тернопіль; 2017. С. 16.

34. Єлінська АМ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив індукторів системи Keap1 / Nrf2 / ARE на продукцію активних форм кисню і азоту за умов системної запальної відповіді. Multilevel Prevention and Diagnosis in Oncology: Ukraine Pathophysiology and Biobank Conference (Харків, 1-2 лютого 2018 р.). Харків; 2018. С. 29.

35. Єлінська АМ, Швайковська ОО, Костенко ВО. Вплив піролідиндитіокарбамату амонію на продукцію активних форм кисню і азоту в тканинах пародонта та слинних залоз щурів за умов введення ліпополісахариду *Salmonella typhi*. Фізіол. журн. 2018;64(5):63-69.

36. Загайко АЛ, Брюханова ТА. Исследование влияния аффинно очищенных антител к эндоканнабиноидному рецептору на функциональное состояние эндотелия при экспериментальной инсулинорезистентности. Вестн. ВГМУ. 2016;15(2):35-40.

37. Загайко АЛ, Брюханова ТО, Шкапо АІ. Гиперурикемия как элемент патогенеза метаболического синдрома. Укр. біофармацевт. журн. 2015;36(1):47 -51.

38. Загайко АЛ, Брюханова ТО, Шкапо АІ. Окремі особливості метаболізму ліпідів та ліпопротеїнів у сирійських хом'ячків-самиць різного віку за експериментального метаболічного синдрому. Світ медицини та біології. 2015;52(3):99-103.

39. Загайко АЛ, Брюханова ТО. Вплив дексаметазону на розвиток інсулінорезистентності та функціональний стан ендотелію за вискофруктозної дієти у щурів. Укр. біофарм. журн. 2016;(3):60-62.

40. Загайко АЛ, Вороніна ЛМ, Стрельченко КВ. Метаболічний синдром: механізми розвитку та перспективи антиоксидантної терапії. Харків: Вид-во «Золоті сторінки»; 2007. 216 с.

41. Загайко АЛ. Порушення обміну ліпідів та прооксидантно-антиоксидантних процесів при експериментальному моделюванні метаболічного синдрому: автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук: спеціальність 14.01.32 «Медична біохімія». Київ; 2009. 36 с.

42. Іванків ЯІ, Олещук ОМ. Показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу здорових тварин за введення мелатоніну. Мед. та клін. хімія. 2015;17(2):39-42.

43. Кайдашев ИП. Активация ядерного фактора κВ как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома. Патол. физиол. и эксперим. тер. 2013;(3):65-72.

44. Кайдашев ИП. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как факторы развития болезней цивилизации. Укр. мед. часопис. 2013;(5):103-108.

45. Кайдашев ИП. Роль NFκВ в функционировании отдельных тканей, развитии и синтропии заболеваний основных систем организма. Журн. НАМН України. 2012;18(2):186-198.

46. Кайдашев ИП. Роль молекулярных часов циркадианных ритмов в патогенезе метаболического синдрома. *Эндокринология*. 2020;25(2):158-170.

47. Кайдашев ИП. Цитокиновый сигнальный модуль при воспалительном ответе. *Клин. иммунол. Аллергол. Инфектол*. 2012;(3):26-32.

48. Кайдашев ИП. Активация NF-κB при метаболическом синдроме. *Фізіол. журн*. 2012;58(1):93-101.

49. Кайдашев ИП, Костенко ВО, Весніна ЛЕ та ін. Спосіб моделювання метаболического синдрома. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. 2017;3:528-529.

50. Клименко МО. Низькоступеневе дифузне хронічне запалення. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2022;(3):7-19.

51. Козаєва РС, Багмут ІЮ, Єлінська АМ, Швайковська ОО, Френкель ЮД, Черно ВС. Протективна роль сигнальної системи Nrf2/ARE за умов інтоксикацій та системної запальної відповіді. Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики: VII пленум Укр. наук. тов. патофізіологів та наук.-практ. конф., присвячені 110-річчю з дня народження чл.-кор. АМН СРСР, проф. М.Н. Зайка: мат. доп. (Полтава, 11-12 жовтня 2018 р.). Полтава; 2018. С. 35.

52. Козаєва РС, Клименко МО. Вплив поліфенолів на пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантну систему в піднижньощелепних слинних залозах при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду *S. typhi*. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022;7(6): 45-50.

53. Костенко ВО, Белікова ОІ, Богданов ОВ, Ковальова ІО, Соловійова НВ, Френкель ЮД, Хміль ДО, Черно ВС, Шаталін БО. Механізми дизрегуляції системи оксиду азоту в організмі ссавців за умов надмірного надходження його донаторів. *Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції: VII національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю (5-7 жовтня 2016 р.): тези доп. Харків: Вид-во НФаУ; 2016. С. 119.*

54. Костенко ВО, Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Інгібітори активації транскрипційних чинників NF-κB та AP-1 як засоби профілактики та патогенетичної терапії окисно-нітрозативного стресу. Бюлл. XVII чтений ім. В.В. Подвысоцкого (г. Одесса, 24–25 мая 2018 г.). Одесса; 2018. С. 110-111.

55. Костенко ВО, Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Дизрегуляторні механізми окисно-нітрозативного стресу в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доп. VIII національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (13-15 травня 2020 р.). Одеса; 2020. Т.1. С. 255-256.

56. Костенко ВО, Єлінська АМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Редоксчутливі транскрипційні фактори як детермінанти патологічного системогенезу. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: II науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю (Харків, 21 листопада 2019 р.): тези доп. Харків: Вид-во НФаУ; 2019. С. 149-150.

57. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Модулятори редоксчутливих транскрипційних чинників як засоби контролю формування патологічної системи на молекулярному рівні. Бюлл. XVIII читань ім. В.В. Підвисоцького (м. Одеса, 21-22 травня 2019 р.). Одеса; 2019. С. 100-101.

58. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Роль редоксчутливих чинників транскрипції в патогенезі дизрегуляторної патології. Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми»: науково-практична конференція з міжнародною участю» (м. Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р.). Івано-Франківськ; 2019. С. 28-29.

59. Костенко ВО, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Поліфенол епігалокатехін-3-галат як засіб корекції метаболічних наслідків системної запальної відповіді. Перші читання, присвячені Д.О. Альперну «Актуальні питання патологічної фізіології» (Харків, 26 березня 2021 р.): матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (до 150-річчя кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д.О. Альперна). Харків: ХНМУ; 2021. С. 74.

60. Костенко ВО, Міщенко АО, Соловйова НВ, Акімов ОЄ, Костенко ВГ. Технологія моделювання метаболічного синдрому. Реєстраційна картка технології № 0623U000056.

61. Костенко ВО, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Шапошніков ЄС, Швайковська ОО. Роль перманентної активації редоксчутливих транскрипційних факторів у патогенезі системної запальної відповіді. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: III науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 19 листопада 2020 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 147-148.

62. Кривчанська МІ, Пішак ВП, Пішак ОВ. Порушення обміну мелатоніну в генезі метаболічного синдрому. Клінічна та експериментальна патологія. 2016;15(1):189-193.

63. Кузнецова ТЮ, Соловьева НВ. Моделирование антиоксидантных свойств мелатонина и глутатиона при взаимодействии с гидроксилрадикалом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2012;12(1-2):189-193.

64. Ларичева ОМ, Семенчук СВ, Цвях ОО та ін. Вплив мелатоніну та цілодобового освітлення на прооксидантно-антиоксидантний баланс у щурів. Наук. вісн. Миколаївського держ. ун-ту ім. В.О. Сухомлинського. Сер. «Біологічні науки». 2014;6(2):40-45.

65. Ленга ЕЛ. Вплив зміни фотоперіоду на стан глютатионової системи печінки щурів за умов токсичного гепатиту: Автореферат дисертації на

здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук: спец. 03.00.04 «Біохімія». Чернівці; 2010. 21 с.

66. Ляшенко ЛІ, Денисенко СВ, Костенко ВО. Роль транскрипційного ядерного фактора κВ у механізмах порушень вільнорадикальних процесів і дезорганізації сполучної тканини пародонта за умов експериментального метаболічного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2014;14(1):97-100.

67. Ляшенко ЛІ, Єлінська АМ, Талаш ВВ, Костенко ВО. Роль NO-синтаз у механізмах порушень вільнорадикальних процесів у тканинах пародонта і слинних залоз щурів за умов експериментального метаболічного синдрому. Світ медицини та біології. 2014;(2):139-142.

68. Ляшенко ЛІ, Костенко ВО. NF-κB-опосередкований вплив NO-синтаз на вільнорадикальні процеси у тканинах пародонта за умов експериментального метаболічного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2014;14(2):140-143.

69. Максютіна НІ, Мойбенко АА, Мохорт НА и др. Биофлавоноиды как органопротекторы (кверцетин, корвитин, квертин). К.: Наукова думка; 2012. 274 с.

70. Міщенко ТВ, Гладких ОІ, Полтораєк ВВ, Бондаренко ЛО. Гіпопінеалізм як чинник розвитку метаболічного синдрому. Ендокринологія. 2015;20(2):494-500.

71. Міщенко ТВ, Гладких ОІ, Полтораєк ВВ, Бондаренко ЛО. Особливості змін добового ритму циркуляторних рівнів інсуліну та глюкози за метаболічного синдрому, індукованого експериментальним гіпопінеалізмом. Пробл. ендокрин. патол. 2015;(1):73-79.

72. Міщенко ТВ. Хронобіологічні аспекти розвитку метаболічного синдрому при гіпопінеалізмі: автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук: спеціальність 14.01.14 «Ендокринологія». Київ; 2016. 28 с.

73. Мойбенко АА, Досенко ВЕ, Пархоменко АН, редактори. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. К.: Наукова думка; 2008. 520 с.

74. Мустафіна ГМ. Структурні особливості гепатоцитів білих щурів. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;2(74):146-150.

75. Нейфельд ИВ, Рогожина ИЕ, Скупова ИН, Бобылева ИВ. Интегральная оценка системы гемостаза при постменопаузальном метаболическом синдроме [Електронний ресурс]. Бюл. мед. Інтернет-конф. 2012;2(12). Доступно на: <http://medconfer.com/node/1862>.

76. Пішак ВП, Кривчанська МІ, Пішак ОВ. Погляд на ефекти мелатоніну. Сучасна гастроентерологія. 2016;(91):118-120.

77. Соловйова НВ. Антиоксидантна активність мелатоніну і глутатіону на основі порівняльного аналізу результатів квантовохімічних та електрохімічних досліджень. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2015;15(1):190-194.

78. Талаева ТВ, Шумаков ВА, Братусь ВВ. Инсулинорезистентность и метаболический синдром: взаимосвязь и роль в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца. Журн. АМН України. 2004;10(1):16-34.

79. Талаш ВВ, Костенко ВО. Стан вільнорадикальних процесів та гемокоагуляції в організмі щурів за умов відтворення метаболічного синдрому. Світ медицини та біології. 2015;(2):184-187.

80. Талаш ВВ. Роль NO- та NF-κB-залежних процесів у патогенезі експериментального метаболічного синдрому: автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук: спеціальність 14.03.04 «Патологічна фізіологія». Харків; 2015. 22 с.

81. Тарасенко КВ. Експериментальне моделювання інсулінорезистентності. Світ медицини та біології. 2011;(4):142-144.

82. Третяк ІВ, Амброскіна ВВ, Крячок ТА, Талаєва ТВ, Ларіонов ОП, винахідники. Спосіб експериментального моделювання інсулінорезистентності. Патент України 14222; заявл. 04.10.2005, опубл. 15.05.2006. Бюл. № 5.

83. Френкель ЮД, Белікова ОІ, Черно ВС, Ларичева ОМ, Чеботар ЛД, винахідники; Френкель ЮД, заявник і патентовласник. Спосіб моделювання метаболічного синдрому. Патент України 122249; заявл. 24.07.2017, опубл. 26.12.2017, бюл. № 24.

84. Френкель ЮД, Гутнік ОМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС, Костенко ВО. Поліфеноли як засоби корекції системної запальної відповіді в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.). Одеса; 2021. Т.2. С. 207-208.

85. Френкель ЮД, Зюзін ВО, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив епігалокатехін-3-галату та кверцетину на утворення активних форм кисню та азоту в печінці щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті. Фізіол. журн. 2022; 68(1):20-27.

86. Френкель ЮД, Зюзін ВО, Черно ВС. Вплив куркуміну на перекисне окиснення ліпідів у головному мозку щурів за умов цілодобового освітлення та висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(2,ч.2):55-58.

87. Френкель ЮД, Зюзін ВО, Черно ВС. Куркумін відновлює баланс NO-синтаз у півкулях головного мозку щурів на тлі цілодобового освітлення за умов дієти з високим вмістом фруктози та жирів. Проблеми екології та медицини. 2023;27(3-4):32-34.

88. Френкель ЮД, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС. Перспективи застосування біофлавоноїдів – модуляторів транскрипційних факторів як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної

медицини і фармації: III науково-практичної конференції з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 12 травня 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 168-169.

89. Френкель ЮД, Рябушко РМ, Черно ВС, Костенко ВО. Поєднана дія мелатоніну та поліфенолів на маркери запалення та метаболічні розлади за умов експериментального відтворення різних моделей гіпомелатоніемії та системної запальної відповіді. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: VI науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 16 листопада 2023 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2023. С. 492-493.

90. Френкель ЮД, Черно ВС, Гаврилук ІМ, Пшиченко ВВ. Патоморфологія печінки щурів при експериментальному утриманні на вуглеводно-ліпідній дієті. Могилянські читання – 2022: Досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні: глобальний, національний та регіональний аспекти. XXV Всеукраїнська науково-практична конференція. Актуальні питання медицини та фармації (Миколаїв, 7-11 листопада 2022 р.). Миколаїв: ЧНУ ім. Петра Могили; 2022. С. 1-4.

91. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив біофлавоноїдів на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в головному мозку щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2021;15(6):406-413.

92. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив куркуміну на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах печінки щурів при моделюванні метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(2):81-85.

93. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив куркуміну на систему оксиду азоту в скелетних м'язах щурів за умов експериментального метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення. Актуальні

проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(3-4):173-176.

94. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив модуляторів факторів транскрипції NF-κB і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в скелетних м'язах щурів за умов хронічної гіпомелатоніемії та вуглеводно-ліпідної дієти. Фізіол. журн. 2023;69(2):11-18.

95. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив піролідиндитіокарбамату амонію на утворення активних форм кисню та азоту в печінці щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;21(3):214-218.

96. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Дія мелатоніну та кверцетину на запалення та метаболізм за умов цілодобового освітлення та висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. Фізіол. журн. 2024;70(1):43-51.

97. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Ефективність комбінованого застосування мелатоніну та ресвератролу за умов цілодобового освітлення на тлі висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):257-260.

98. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Індукція транскрипційного фактора Nrf2 пригнічує продукцію активних форм кисню і азоту в печінці щурів при моделюванні метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(1):129-133.

99. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Поліфеноли як засоби корекції оксидативно-нітрозативного стресу в скелетних м'язах щурів за умов експериментального метаболічного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;21(4):164-168.

100. Френкель ЮД, Черно ВС. Епігалокатехін-3-галат полегшує метаболічні розлади в організмі щурів за умов цілодобового освітлення на тлі призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(3):151-154

101. Френкель ЮД, Черно ВС. Роль транскрипционного ядерного фактора κВ в механізмах порушень окислительного метаболізму в головному мозгу крыс при хронической гипомелатонинемии. Georgian Medical News. 2014;(7-8):99-102.

102. Френкель ЮД. NO-залежні механізми розладів окиснювального метаболізму головного мозку щурів при порушенні утворення мелатоніну: автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук: спеціальність 14.03.04 «Патологічна фізіологія». Харків; 2015. 21 с.

103. Чеботар ЛД, Цвях ОО, Ларичева ОМ, Пшиченко ВВ, Френкель ЮД, Анасевич ЯМ, Соловійов ВВ, Кузнецова ТЮ, Костенко ВО, Соловійова НВ. Органні ефекти мелатоніну: монографія. Миколаїв: Іліон; 2018. 236 с.

104. Шлыкова ОА, Микитюк МВ, Боброва НЛ. Влияние метформина на липидный обмен и хроническое воспаление в тканях печени мышей при диете с высоким содержанием фруктозы. Пробл. екол. і мед. 2014;18(3-4): 64-67.

105. Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Пригнічення транскрипційних чинників NF kappa B та AP-1 обмежує розвиток окисно-нітрозативного стресу в тканині великих півкуль головного мозку щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2020;20(1):80-85.

106. Abadi SHMH, Shirazi A, Alizadeh AM et al. The Effect of Melatonin on Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase Activity, and Malondialdehyde Levels in the Targeted and the Non-targeted Lung and Heart Tissues after Irradiation in Xenograft Mice Colon Cancer. Curr Mol Pharmacol. 2018;11:326-335.

107. Abu-Amer Y. NF- κ B signaling and bone resorption. *Osteoporos Int.* 2013;24(9):2377-2386.
108. Acuña-Castroviejo D, Escames G, Venegas C et al. Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci.* 2014; 71(16):2997-3025.
109. Aguirre L, Fernandez-Quintela A, Arias N, Portillo MP. Resveratrol: Anti-obesity mechanisms of action. *Molecules.* 2014;19:18632-18655.
110. Ahmadi Z, Ashrafizadeh M. Melatonin as a potential modulator of Nrf2. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020 Feb;34(1):11-19.
111. Ahmed M, Kumari N, Mirgani Z et al. Metabolic syndrome: Definition, Pathogenesis, Elements, and the Effects of Medicinal Plants on its Elements. *J Diabetes Metab Disord.* 2022;21:1011-1022.
112. Ahmed SM, Luo L, Namani A et al. Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017 Feb; 1863 (2): 585-597.
113. Akcay YD, Yalcin A, Sozmen EY. The effect of melatonin on lipid peroxidation and nitrite/nitrate levels, and on superoxide dismutase and catalase activities in kainic acid-induced injury. *Cell Mol Biol Lett.* 2005;10(2):321-329.
114. Akgun-Unal N, Ozyildirim S, Unal O et al. The effects of resveratrol and melatonin on biochemical and molecular parameters in diabetic old female rat hearts. *Exp Gerontol.* 2023;172:112043.
115. Akimov OY, Kostenko VO. Role of NF- κ B transcriptional factor activation during chronic fluoride intoxication in development of oxidative-nitrosative stress in rat's gastric mucosa. *J Trace Elem Med Biol.* 2020 Apr 19; 61:126535.
116. Akimov OY, Mykytenko AO, Kostenko VO, Yeroshenko GA. Influence of ammonium pyrrolidinedithiocarbamate administration on the development of oxidative stress in rat heart on the background of metabolic syndrome modeling. *Світ медицини та біології.* 2024;1(87):178-182.

117. Akimov OY, Mykytenko AO, Kostenko VO. Influence of organism stimulation with bacterial lipopolysaccharide on nitric oxide production and metabolism in rat heart on the background of metabolic syndrome. *Modern Medical Technology*. 2023;(4):45-50.

118. Akimov OYe, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J*. 2016;88(6):70-75.

119. Akimov OYe, Mykytenko AO, Kostenko VO, Yeroshenko GA. The influence of stimulation of organism with bacterial lipopolysaccharide on the background of metabolic syndrome modeling on the development of oxidative stress in rat heart. *Світ медицини та біології*. 2023;84(2):176-180.

120. Akimov OYe, Mykytenko AO, Kostenko VO. Influence of bacterial lipopolysaccharide on the degradation of the components of the extracellular matrix of rat biceps femoris muscle during high fructose diet-induced metabolic syndrome. *Фізіол. журн*. 2023;69(3):99-105.

121. Akimov OYe, Mykytenko AO, Kostenko VO. Nitric oxide cycle activity in rat biceps femoris muscle under conditions of bacterial lipopolysaccharide influence, experimental metabolic syndrome and their combination. *Ukr Biochem J*. 2023;95(4):24-34.

122. Allegra M. Redox Regulation of Metabolic Syndrome: From Biochemical Mechanisms to Nutritional Interventions. *Antioxidants*. 2021; 10(5): 638.

123. Alnima T, Meijer RI, Spronk HM et al. Diabetes versus smoking-related thrombo-inflammation in peripheral artery disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22:257.

124. Alvarez E, Campos-Toimil M, Justiniano-Basaran H et al. Study of the mechanisms involved in the vasorelaxation induced by (-)-epigallocatechin-3-gallate in rat aorta. *Br J Pharmacol*. 2006;147:269-280.

125. Ambili R, Janam P. A critique on nuclear factor-kappa B and signal transducer and activator of transcription 3: The key transcription factors in periodontal pathogenesis. *J Indian Soc Periodontol.* 2017;21(5):350-356.

126. Amin AH, El-Missiry MA, Othman AI. Melatonin ameliorates metabolic risk factors, modulates apoptotic proteins, and protects the rat heart against diabetes-induced apoptosis. *Eur J Pharmacol.* 2015;747:166-173.

127. Ananth V, Vimala V, Priyadharsini RP, Subramanian U. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Metabolic Syndrome: A Comprehensive Review. *SBV J Basic Clin Appl Health Sci.* 2021;4:39-45.

128. Ando H, Ushijima K, Fujimura A. Indirect effects of glucagonlike peptide-1 receptor agonist exendin-4 on the peripheral circadian clocks in mice. *PLoS One.* 2013;8(11):e81119.

129. Angelico F, Baratta F, Coronati M et al. Diet and metabolic syndrome: a narrative review. *Intern Emerg Med.* 2023 Jun;18(4):1007-1017.

130. Anhe GF, Capenito LC, da Silva MP et al. In vivo activation of insulin receptor tyrosine kinase by melatonin in the rat hypothalamus. *J Neurochem.* 2004;90(3):559-566.

131. Antunes LC, Elkfury JL, Jornada MN et al. Validation of HOMA-IR in a model of insulin-resistance induced by a high-fat diet in Wistar rats. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(2):138-142.

132. Arabi SM, Shahraki Jazinaki M, Chambari M et al. The effects of Quercetin supplementation on cardiometabolic outcomes: An umbrella review of meta-analyses of randomized controlled trials. *Phytother Res.* 2023 Nov; 37(11):5080-5091.

133. Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int.* 2006; 23 (1-2): 21-37.

134. Arola-Arnal A, Cruz-Carrión Á, Torres-Fuentes C et al. Chrononutrition and Polyphenols: Roles and Diseases. *Nutrients.* 2019 Oct 30; 11(11):2602.

135. Arshad N, Lin TS, Yahaya MF. Metabolic Syndrome and Its Effect on the Brain: Possible Mechanism. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018;17(8):595-603.
136. Ashton A, Foster RG, Jagannath A. Photic Entrainment of the Circadian System. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 10;23(2):729.
137. Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2012 Mar;13(3):275-286.
138. Asrih M, Jornayvaz FR. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? *Mol Cell Endocrinol*. 2015;418(1):55-65.
139. Asselin C, Blais M. Transcriptional Regulation of Acute Phase Protein Genes. In: Veas F, editor. *Acute Phase Proteins – Regulation and Functions of Acute Phase Proteins* [Internet]. London: IntechOpen; 2011. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/21445>
140. Bae J. Role of High Mobility Group Box 1 in Inflammatory Disease: Focus on Sepsis. *Arch Pharm Res*. 2012;35:1511-1523.
141. Bajaj M, Suraamornkul S, Romanelli A et al. Effect of sustained reduction in plasma free fatty acid concentration on intramuscular long chain-fatty acyl-CoAs and insulin action in patients with type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2005;54:3148-3153.
142. Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease. *Cell Metab*. 2011;13(1):11-22.
143. Bakun P, Mlynarczyk DT, Koczorowski T et al. Tea-break with epigallocatechin gallate derivatives – Powerful polyphenols of great potential for medicine. *Eur J Med Chem*. 2023 Dec 5;261:115820.
144. Banji D, Banji OJ, Dasaraju S, Kranthi KC. Curcumin and piperine abrogate lipid and protein oxidation induced by D-galactose in rat brain. *Brain Res*. 2013;1515:1-11.

145. Bao P, Liu G, Wei Y. Association between IL-6 and related risk factors of metabolic syndrome and cardiovascular disease in young rats. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):13491-13499.
146. Bao S, Cao Y, Fan C et al. Epigallocatechin gallate improves insulin signaling by decreasing toll-like receptor 4 (TLR4) activity in adipose tissues of high-fat diet rats. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58:677-686.
147. Baranwal A, Aggarwal P, Rai A, Kumar N. Pharmacological Actions and Underlying Mechanisms of Catechin: A Review. *Mini Rev Med Chem*. 2022; 22:821-833.
148. Bauer M, Glenn T, Monteith S et al. The potential influence of LED lighting on mental illness. *World J Biol Psychiatry*. 2018;19(1):59-73.
149. Bayliak MM, Abrat OB. Role of Nrf2 in oxidative and inflammatory processes in obesity and metabolic diseases. In: Deng H, editor. *Nrf2 and its Modulation in Inflammation*. Progress in Inflammation Research. Cham: Springer; 2020. p. 171-184.
150. Begemann K, Neumann AM, Oster H. Regulation and function of extra-SCN circadian oscillators in the brain. *Acta Physiol (Oxf)*. 2020 May; 229(1):e13446.
151. Belfort R, Mandarino L, Kashyap S et al. Dose response effect of elevated plasma FFA on insulin signaling. *Diabetes*. 2005;54:1640-1648.
152. Bellavite P, Fazio S, Affuso F. A Descriptive Review of the Action Mechanisms of Berberine, Quercetin and Silymarin on Insulin Resistance / Hyperinsulinemia and Cardiovascular Prevention. *Molecules*. 2023 Jun 1; 28(11):4491.
153. Bernard S, Gonze D, Cajavec B et al. Synchronization-induced rhythmicity of circadian oscillators in the suprachiasmatic nucleus. *PLoS Comput Biol*. 2007;3(4):e68.
154. Bernberg E, Ulleryd MA, Johansson ME et al. Social disruption stress increases IL-6 levels and accelerates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. *Atherosclerosis*. 2012;221:359-365.

155. Billiet L, Doaty S, Katz JD. Review of Hyperuricemia as New Marker for Metabolic Syndrome. *ISRN Rheumatology*. 2014;61:1-7.
156. Blume C, Garbazza C, Spitschan M. Effects of light on human circadian rhythms, sleep and mood. *Somnologie*. 2019;23(3):147-156.
157. Bolla E, Tentolouris N, Sfikakis PP, Tektonidou MG. Metabolic syndrome in antiphospholipid syndrome versus rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: Association with arterial thrombosis, cardiovascular risk biomarkers, physical activity, and coronary atherosclerotic plaques. *Front Immunol*. 2023 Jan 9; 13:1077166.
158. Bonmati-Carrion MA, Arguelles-Prieto R, Martinez-Madrid MJ et al. Protecting the melatonin rhythm through circadian healthy light exposure. *Int J Mol Sci*. 2014;15(12):23448-23500.
159. Bonomini F, Favero G, Rezzani R. NF- κ B – A Key Factor in Atherogenesis and Atheroprogession. In: Bozic-Mijovski M., editor. *Thrombosis, Atherosclerosis and Atherothrombosis – New Insights and Experimental Protocols*. London: IntechOpen; 2015. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/49609> doi: 10.5772/61894
160. Bordyugov G, Abraham U, Granada A et al. Tuning the phase of circadian entrainment. *J R Soc Interface*. 2015 Jul 6;12(108):20150282.
161. Borjigin J, Zhang LS, Calinescu A-A. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;349:13-18.
162. Brady MJ, Nairn AC, Saltiel AR. The regulation of glycogen synthase by protein phosphatase 1 in 3T3-L1 adipocytes. Evidence for a potential role for DARPP-32 in insulin action. *J Biol Chem*. 1997;272(47):29698-29703.
163. Brady TC, Chang LY, Day BJ, Crapo JD. Extracellular superoxide dismutase is upregulated with inducible nitric oxide synthase after NF-kappa B activation. *Am J Physiol*. 1997 Nov;273(5):L1002-L1006.
164. Bryan S, Baregzay B, Spicer D et al. Redox-inflammatory synergy in the metabolic syndrome. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013 Jan;91(1):22-30.

165. Butnariu LI, Gorduza EV, Țarcă E et al. Current Data and New Insights into the Genetic Factors of Atherogenic Dyslipidemia Associated with Metabolic Syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jul 12;13(14):2348.
166. Buyukokuroglu ME, Cemek M, Yurumez Y et al. Antioxidative role of melatonin in organophosphate toxicity in rats. *Cell Biol Toxicol*. 2008;24(2):151-158.
167. Cai D, Liu T. Inflammatory cause of metabolic syndrome via brain stress and NF- κ B. *Aging (Albany, NY)*. 2012;4(2):98-115.
168. Calcerrada P, Peluffo G, Radi R. Nitric oxide-derived oxidants with a focus on peroxynitrite: molecular targets, cellular responses and therapeutic implications. *Curr Pharm Des*. 2011;17(35):3905-3932.
169. Cao Y. Adipose tissue angiogenesis as a therapeutic target for obesity and metabolic diseases. *Nature reviews*. 2010;9(2):107-115.
170. Cardinali DP, Bemasconi PA, Reynoso R et al. Melatonin may curtail the metabolic syndrome: studies on initial and fully established fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Int J Mol Sci*. 2013;14(2):2502-2514.
171. Cardinali DP, Hardeland R. Inflammaging, Metabolic Syndrome and Melatonin: A Call for Treatment Studies. *Neuroendocrinology*. 2017;104(4):382-397.
172. Cardinali DP, Vigo DE. Melatonin, mitochondria, and the metabolic syndrome. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(21):3941-3954.
173. Carrasco-Pozo C, Cires MJ, Gotteland M. Quercetin and Epigallocatechin Gallate in the Prevention and Treatment of Obesity: From Molecular to Clinical Studies. *J Med Food*. 2019 Aug;22(8):753-770.
174. Carreras A, Zhang SX, Almendros I et al. Resveratrol attenuates intermittent hypoxia-induced macrophage migration to visceral white adipose tissue and insulin resistance in male mice. *Endocrinology*. 2015;156:437-443.
175. Cecon E, Fernandes PA, Pinato L et al. Daily variation of constitutively activated nuclear factor kappa b (NF κ B) in rat pineal gland. *Chronobiol Int*. 2010;27(1):52-67.

176. Cha B, Lim JW, Kim H. Jak1/Stat3 is an upstream signaling of NF- κ B activation in Helicobacter pylori-induced IL-8 production in gastric epithelial AGS cells. *Yonsei Med J.* 2015;56(3):862-866.

177. Chang YH, Chang DM, Lin KC et al. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011; 27(6):515-527.

178. Chekalina N, Burmak Y, Petrov Y et al. Quercetin reduces the transcriptional activity of NF- κ B in stable coronary artery disease. *Indian Heart J.* 2018;70(5):593-597.

179. Chekalina NI, Kazakov YM, Mamontova TV et al. Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor α in patients with coronary artery disease. *Wiad Lek.* 2016;69(3 pt 2):475-479.

180. Chekalina NI, Shut SV, Trybrat TA et al. Effect of quercetin on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease. *Wiad Lek.* 2017;70(4):707-711.

181. Chekalina NI. Resveratrol has a positive effect on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease. *Wiad Lek.* 2017;70(2 pt 2):286-291.

182. Chen L, Chen R, Wang H, Liang F. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:508409.

183. Chen L, Deng H, Cui H et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget.* 2017 Dec 14; 9(6): 7204-7218.

184. Chen S, Chen J, Li S et al. High-Fat Diet-Induced Renal Proximal Tubular Inflammatory Injury: Emerging Risk Factor of Chronic Kidney Disease. *Front Physiol.* 2021 Dec 7;12:786599.

185. Chen S, Li J, Zhang Z, Li W et al. Effects of resveratrol on the amelioration of insulin resistance in KKAY mice. *Can J Physiol Pharmacol.* 2012; 90:237-242.
186. Cheng SC, Huang WC, Pang S et al. Quercetin inhibits the production of IL-1 β -induced inflammatory cytokines and chemokines in ARPE-19 cells via the MAPK and NF- κ B signaling pathways. *Int J Mol Sci.* 2019;20(12):2957.
187. Chew KS, Renna JM, McNeill DS et al. A subset of ipRGCs regulates both maturation of the circadian clock and segregation of retinogeniculate projections in mice. *Elife.* 2017;6:e22861.
188. Choi SM, Tucker DF, Gross DN et al. Insulin regulates adipocyte lipolysis via an Akt-independent signaling pathway. *Mol Cell Biol.* 2010;30(21): 5009-5020.
189. Chuang CC, Martinez K, Xie G et al. Quercetin is equally or more effective than resveratrol in attenuating tumor necrosis factor- α -mediated inflammation and insulin resistance in primary human adipocytes. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(6):1511-1521.
190. Chung S, Son GH, Kim K. Adrenal peripheral oscillator in generating the circadian glucocorticoid rhythm. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Mar;1220:71-81.
191. Chung S, Son GH, Kim K. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: its regulation and clinical implications. *Biochim Biophys Acta.* 2011 May;1812(5): 581-591.
192. Ciccone L, Piragine E, Brogi S et al. Resveratrol-like Compounds as SIRT1 Activators. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 1;23(23):15105.
193. Cordero-Pérez P, Flores de Alejandro AG, Muñoz-Espinosa LE et al. Evaluation of the hepatoprotector effect of a supplement with *Curcuma longa* against reperfusion ischemia damage in an experimental model in Wistar rats. *Ann Hepatol.* 2022;27:25
194. Corrales P, Vidal-Puig A, Medina-Gómez G. PPARs and Metabolic Disorders Associated with Challenged Adipose Tissue Plasticity. *Int J Mol Sci.* 2018 Jul 21;19(7):2124.

195. Crewe C, Zhu Y, Paschoal VA, Joffin N et al. SREBP-regulated adipocyte lipogenesis is dependent on substrate availability and redox modulation of mTORC1. *JCI Insight*. 2019 Jul 16;5(15):e129397.
196. Cusi K, Maezono K, Osman A et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. 2000;105(3):311-320.
197. Cyphert TJ, Morris RT, House LM et al. NF- κ B-dependent airway inflammation triggers systemic insulin resistance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309(9):R1144–R1152.
198. Datta S, Ghosh S, Bishayee A, Sinha D. Flexion of Nrf2 by tea phytochemicals: A review on the chemopreventive and chemotherapeutic implications. *Pharmacol Res*. 2022;182:106319.
199. De Alvaro C, Teruel T, Hernandez R, Lorenzo M. Tumor necrosis factor alpha produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in a p38 MAPK-dependent manner. *J Biol Chem*. 2004;279(17):17070-17078.
200. De Fronzo RA. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53:1270-1287.
201. De Oliveira AA, Nunes KP. Crosstalk of TLR4, vascular NADPH oxidase, and COVID-19 in diabetes: What are the potential implications? *Vascul Pharmacol*. 2021 Aug;139:106879.
202. Dekker MJ, Su Q, Baker C et al. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;299(5):E685-E694.
203. Denisenko YK, Kytikova OY, Novgorodtseva TP et al. Lipid-Induced Mechanisms of Metabolic Syndrome. *J Obes*. 2020 Aug 26;2020:5762395.
204. Diaz-Gerevini GT, Repossì G, Dain A et al. Beneficial action of resveratrol: How and why? *Nutrition*. 2016;32:174-178.

205. Ding S, Jiang J, Wang Z et al. Resveratrol reduces the inflammatory response in adipose tissue and improves adipose insulin signaling in high-fat diet-fed mice. *Peer J*. 2018;6:e5173.

206. Dixon ED, Nardo AD, Claudel T, Trauner M. The Role of Lipid Sensing Nuclear Receptors (PPARs and LXR) and Metabolic Lipases in Obesity, Diabetes and NAFLD. *Genes*. 2021; 12(5):645.

207. Dodington DW, Desai HR, Woo M. JAK/STAT - Emerging Players in Metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2018 Jan;29(1):55-65.

208. Duan Y, Zeng L, Zheng C et al. Inflammatory Links Between High Fat Diets and Diseases. *Front Immunol*. 2018;9:2649.

209. Duarte J, Galisteo M, Ocete MA et al. Effects of chronic quercetin treatment on hepatic oxidative status of spontaneously hypertensive rats. *Mol Cell Biochem*. 2001;221(1-2):155-160.

210. Duarte J, Pérez-Palencia R, Vargas F et al. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol*. 2001; 133(1):117-124.

211. Durmus U, Duran C, Ecirli S. Visceral adiposity index levels in overweight and/or obese, and non-obese patients with polycystic ovary syndrome and its relationship with metabolic and inflammatory parameters. *J Endocrinol Invest*. 2017 May;40(5):487-497.

212. Edwards MR, Bartlett NW, Clarke D et al. Targeting the NF-kappaB pathway in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Ther*. 2009;121(1):1-13.

213. Emamgholipour S, Hossein-Nezhad A, Ansari M. Can Melatonin Act as an Antioxidant in Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress Model in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells? *Biochem Res Int*. 2016;2016: 5857940.

214. Emet M, Ozcan H, Ozel L et al. A Review of Melatonin, Its Receptors and Drugs. *Eurasian J Med*. 2016;48(2):135-141.

215. Eng QY, Thanikachalam PV, Ramamurthy S. Molecular understanding of Epigallocatechin gallate (EGCG) in cardiovascular and metabolic diseases. *J Ethnopharmacol.* 2018;210:296-310.

216. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 12; 23(2):786.

217. Fardid R, Salajegheh A, Mosleh-Shirazi MA et al. Melatonin Ameliorates The Production of COX-2, iNOS, and The Formation of 8-OHdG in Non-Targeted Lung Tissue after Pelvic Irradiation. Mosleh-Shirazi et al. *Cell J.* 2017;19(2):324-331.

218. Farzaei MH, Zobeiri M, Parvizi F et al. Curcumin in Liver Diseases: A Systematic Review of the Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Clinical Perspective. *Nutrients.* 2018;10(7):855.

219. Favero G, Trapletti V, Bonomini F et al. Oral Supplementation of Melatonin Protects against Fibromyalgia-Related Skeletal Muscle Alterations in Reserpine-Induced Myalgia Rats. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1389.

220. Ferenczyova K, Kalocayova B, Bartekova M. Potential implications of quercetin and its derivatives in cardioprotection. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1585.

221. Fernandez-Quintela A, Milton-Laskibar I, Gonzalez M, Portillo MP. Antiobesity effects of resveratrol: Which tissues are involved? *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1403:118-131.

222. Filipović D, Todorović N, Bernardi RE, Gass P. Oxidative and nitrosative stress pathways in the brain of socially isolated adult male rats demonstrating depressive- and anxiety-like symptoms. *Brain Struct Funct.* 2017; 222(1):1-20.

223. Fischer-Posovszky P, Kukulius V, Tews D et al. Resveratrol regulates human adipocyte number and function in a Sirt1-dependent manner. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:5-15.

224. Frenkel Y, Chernov V, Kostenko H, Chopra H, Gautam RK, Kostenko V. Dietary Supplementation with Resveratrol Attenuates Serum Melatonin Level,

Pro-Inflammatory Response and Metabolic Disorder in Rats Fed High-Fructose High-Lipid Diet under Round-the-Clock Lighting. *Pathophysiology*. 2023 Feb; 30(1):37-47.

225. Frenkel Y, Chernov V, Kostenko H, Kostenko V. Resveratrol attenuates the development of nitro-oxidative stress in the liver of rats under a round-the-clock lighting and high-carbohydrate-lipid diet. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. 2023;30(1):48-54.

226. Frenkel YD, Chernov VS, Kostenko VO. Nrf2 induction alleviates metabolic disorder and systemic inflammatory response in rats under a round-the-clock lighting and high-carbohydrate-lipid diet. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. 2022;29(2):194-201.

227. Frenkel YD, Chernov VS, Zyuzin VO, Pshychenko VV, Starchenko II, Kostenko VO, Stepanchuk AP. Pathomorphological state of liver tissues in rats with experimental metabolic syndrome with quercetin correction. *Світ медицини та біології*. 2023;(1):242-247.

228. Frenkel Yu, Chernov V, Kostenko V. Complex effects of round-the-clock light and high-calorie carbohydrate-lipid diet on carbohydrate and lipid metabolism in rats. Abstracts from the 18th Annual World Congress on Insulin Resistance, Diabetes & Cardiovascular Disease (Los Angeles, California, USA, Dec. 3-5, 2020). *Metab Clin Exp*. 2021; 116 (Suppl.): 154617.

229. Frenkel YuD, Chernov VS, Kharchenko OV, Larycheva OM, Chebotar LD, Pshychenko VV, Kostenko VO. Main pathomorphological changes of liver tissues in experimental metabolic syndrome. *Світ медицини та біології*. 2022;(2):242-247.

230. Frías JRG, Cadena LH, Villarreal AB et al. Effect of ultra-processed food intake on metabolic syndrome components and body fat in children and adolescents: A systematic review based on cohort studies. *Nutrition*. 2023 Jul; 111:112038.

231. Furfaro AL, Traverso N, Domenicotti C et al. The Nrf2/HO-1 Axis in Cancer Cell Growth and Chemoresistance. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1958174.
232. Furuta K, Tang X, Islam S et al. Endotheliopathy in the metabolic syndrome: Mechanisms and clinical implications. *Pharmacol Ther*. 2023 Apr;244:108372.
233. Gao Z, Hwang D, Bataille F et al. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappaB kinase complex. *J Biol Chem*. 2002;277:48115-48121.
234. García-Martínez BI, Ruiz-Ramos M, Pedraza-Chaverri J et al. Hypoglycemic Effect of Resveratrol: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Jan 7;10(1):69.
235. Garg MK, Dutta MK, Mahalle N. Adipokines (adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1) in metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16:116-123.
236. Gauer JS, Ajjan RA, Ariëns RAS. Platelet-Neutrophil Interaction and Thromboinflammation in Diabetes: Considerations for Novel Therapeutic Approaches. *J Am Heart Assoc*. 2022 Oct 18;11(20):e027071.
237. Geng L, Liu Z, Wang S et al. Low-dose quercetin positively regulates mouse healthspan. *Protein Cell*. 2019;10(10):770-775.
238. George B, Suchithra TV, Bhatia N. Burn injury induces elevated inflammatory traffic: the role of NF- κ B. *Inflamm Res*. 2021;70(1):51-65.
239. Gerdin MJ, Masana MI, Ren D et al. Short-term exposure to melatonin differentially affects the functional sensitivity and trafficking of the hMT1 and hMT2 melatonin receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304(3):931-939.
240. Ghanim H, Garg R, Aljada A et al. Suppression of nuclear factor-kappa β by troglitazone: evidence for an anti-inflammatory effect and a potential antiatherosclerotic effect in the obese. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1306-1312.

241. Ghosh S. Handbook of transcription factor NF-kappaB. LLC Boca Raton: CRC Press by Taylor & Francis Group; 2007. 223 p.
242. Gillman AG, Rebec GV, Pecoraro NC, Kosobud AEK. Circadian entrainment by food and drugs of abuse. *Behav Processes*. 2019 Aug;165:23-28.
243. Golovach I, Rekalov D, Akimov OY et al. Molecular mechanisms and potential applications of chondroitin sulphate in managing post-traumatic osteoarthritis. *Reumatologia*. 2023;61(5):395-407.
244. Griffiths HR, Gao D, Pararasa C. Redox regulation in metabolic programming and inflammation. *Redox Biol*. 2017 Aug;12:50-57.
245. Grivennikov SI, Karin M. Dangerous liaisons: STAT3 and NF-kappaB collaboration and crosstalk in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010;21(1):11-19.
246. Grundy A, Cotterchio M, Kirsh VA et al. Rotating shift work associated with obesity in men from northeastern Ontario. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 2017;37(8):238-247.
247. Gu W, Geng J, Zhao H et al. Effects of Resveratrol on Metabolic Indicators in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Clin Pract*. 2022 Jan 31;2022:9734738.
248. Gudowska-Sawczuk M, Mroczko B. The Role of Nuclear Factor Kappa B (NF-κB) in Development and Treatment of COVID-19: Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(9):5283.
249. Guimarães VHD, Marinho BM, Motta-Santos D et al. Nutritional implications in the mechanistic link between the intestinal microbiome, renin-angiotensin system, and the development of obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Biochem*. 2023 Mar;113:109252.
250. Guo L, Li X, Tang QQ. Transcriptional regulation of adipocyte differentiation: a central role for CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) β. *J Biol Chem*. 2015 Jan 9;290(2):755-761.

251. Gupta S, Guleria RS. Involvement of Nuclear Factor- κ B in Inflammation and Neuronal Plasticity Associated with Post-Traumatic Stress Disorder. *Cells*. 2022;11(13):2034.

252. Gupta S, Hastak K, Afaq F et al. Essential role of caspases in epigallocatechin-3-gallate-mediated inhibition of nuclear factor kappa B and induction of apoptosis. *Oncogene*. 2004;23(14):2507-2522.

253. Gupta SC, Prasad S, Kim JH et al. Multitargeting by Curcumin as Revealed by Molecular Interaction Studies. *Nat Prod Rep*. 2011;28:1937-1955.

254. Gurav AN. The association of periodontitis and metabolic syndrome. *Dent Res J (Isfahan)*. 2014;11(1):1-10.

255. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update. *Gac Med Mex*. 2017;153(2):214-228.

256. Ha E, Yim SV, Chung JH et al. Melatonin stimulates glucose transport via insulin receptor substrate-1/phosphatidylinositol-3-kinase pathway in C2C12 murine skeletal muscle cells. *J Pineal Res*. 2006;41(1):67-72.

257. Hahn WS, Kuzmicic J, Burrill JS et al. Proinflammatory cytokines differentially regulate adipocyte mitochondrial metabolism, oxidative stress, and dynamics. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306(9):E1033-E1045.

258. Hardeland R. Melatonin and the electron transport chain. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(21):3883-3896.

259. Hardeland R. Melatonin, hormone of darkness and more: occurrence, control mechanisms, actions and bioactive metabolites. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(13):2001-2018.

260. Hardeland R. Neurobiology, Pathophysiology, and Treatment of Melatonin Deficiency and Dysfunction. *Sci World J*. 2012;2012:640389.

261. Hayden MR. Overview and New Insights into the Metabolic Syndrome: Risk Factors and Emerging Variables in the Development of Type 2 Diabetes and Cerebrocardiovascular Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Mar 13;59(3):561.

262. Hayden MS, Ghosh S. NF-kappaB in immunobiology. *Cell Res.* 2011; 21:223-244.
263. Hnatiuk V, Kononenko N, Kozub T et al. Age and sex characteristics of melatonin-positive-labeled cells of the gastric mucosa in desynchronization in rats. *Georgian Med News.* 2016 Jun;(255):99-104.
264. Hnatiuk VV, Kononenko NM. The study of the relationship between the levels of melatonin in the blood serum and melatonin-positive-labeled cells in ulcerative lesions of the stomach in male rats of different age. *J Edu Health Sport.* 2016;6(9):524–530.
265. Hou CY, Tain YL, Yu HR, Huang LT. The Effects of Resveratrol in the Treatment of Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 28;20(3):535.
266. Hou H, Yang W, Bao S, Cao Y. Epigallocatechin Gallate Suppresses Inflammatory Responses by Inhibiting Toll-like Receptor 4 Signaling and Alleviates Insulin Resistance in the Livers of High-fat-diet Rats. *J Oleo Sci.* 2020; 69:479-486.
267. Huang B, Liu J, Meng T et al. Polydatin Prevents Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Parkinson's Disease via Regulation of the AKT/GSK3 β -Nrf2/NF- κ B Signaling Axis. *Front Immunol.* 2018 Nov 5;9:2527.
268. Huang YJ, Wang KL, Chen HY et al. Protective Effects of Epigallocatechin Gallate (EGCG) on Endometrial, Breast, and Ovarian Cancers. *Biomolecules.* 2020;10:1481.
269. Huang YL, Chiang SH, Hsueh CH et al. Metformin inhibits TNF-alpha-induced I kappa B kinase phosphorylation, I kappa B alpha degradation and IL-6 production in endothelial cells through PI3-dependent AMPK phosphorylation. *Int J Cardiol.* 2009;134(2):169-175.
270. Hurza V, Vatashchuk M, Bayliak M. Pathogenesis and Biomarkers of Metabolic Syndrome. *J Vasyl Stefanyk Precarpathian Natl Univ.* 2022;8(4):7-19.
271. Iafusco D, Franceschi R, Maguolo A et al. From Metabolic Syndrome to Type 2 Diabetes in Youth. *Children (Basel).* 2023 Mar 5;10(3):516.

272. Ignarro LJ, Freeman B, editors. Nitric Oxide: Biology and Pathobiology. 3rd ed. Academic Press; 2017. 434 p.

273. Illán-Gómez F, González-Ortega M, Orea-Soler I et al. Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor- α and interleukin-6 after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012;22(6):950-955.

274. Jacobson JR, Birukov KG. Activation of NF κ B and coagulation in lung injury by hyperoxia and excessive mechanical ventilation: one more reason "low and slow" is the way to go?. *Transl Res*. 2009;154(5):219-221.

275. Jamali Z, Ayoobi F, Jalali Z et al. Metabolic syndrome: a population-based study of prevalence and risk factors. *Sci Rep*. 2024 Feb 17;14(1):3987.

276. Javkhedkar AA, Quiroz Y, Rodriguez-Iturbe B et al. Resveratrol restored Nrf2 function, reduced renal inflammation, and mitigated hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;308:R840-R846.

277. Jeong E, Lee JY. Intrinsic and extrinsic regulation of innate immune receptors. *Yonsei Med J*. 2011 May;52(3):379-392.

278. Jeong JH, Lee YR, Park HG, Lee WL. The effects of either resveratrol or exercise on macrophage infiltration and switching from M1 to M2 in high fat diet mice. *J Exerc Nutr Biochem*. 2015;19:65-72.

279. Jha BK, Sherpa ML, Imran M et al. Progress in Understanding Metabolic Syndrome and Knowledge of Its Complex Pathophysiology. *Diabetology*. 2023;4(2):134-159.

280. Jha NS, Mishra S, Jha SK, Surolia A. Antioxidant Activity and Electrochemical Elucidation of the Enigmatic Redox Behavior of Curcumin and Its Structurally Modified Analogues. *Electrochim Acta*. 2015;151:574-583.

281. Jiang ZY, Lin YW, Clemont A et al. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. *J Clin Invest*. 1999;104:447-457.

282. Jiao F, Gong Z. The Beneficial Roles of SIRT1 in Neuroinflammation-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:6782872.

283. Kalra S, Malik R, Singh G et al. Pathogenesis and management of traumatic brain injury (TBI): role of neuroinflammation and anti-inflammatory drugs. *Inflammopharmacology*. 2022;30(4):1153-1166.
284. Kang CH, Choi YH, Moon SK et al. Quercetin inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV2 microglial cells by suppressing the NF- κ B pathway and activating the Nrf2-dependent HO-1 pathway. *Int Immunopharmacol*. 2013;17(3):808-813.
285. Kanlaya R, Khamchun S, Kapincharanon C, Thongboonkerd V. Protective effect of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) via Nrf2 pathway against oxalate-induced epithelial mesenchymal transition (EMT) of renal tubular cells. *Sci Rep*. 2016;6:30233.
286. Kanwar P, Kowdley KV. The Metabolic Syndrome and Its Influence on Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):225-243.
287. Karamitri A, Jockers R. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Feb;15(2):105-125.
288. Karpe F, Dickmann JR, Frayn KN. Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation. *Diabetes*. 2011;60(10):2441-2449.
289. Khan S, Nabi G, Yao L et al. Health risks associated with genetic alterations in internal clock system by external factors. *Int J Biol Sci*. 2018 May 21;14(7):791-798.
290. Khan S, Siddique R, Liu Y et al. Towards improving the prognosis of stroke through targeting the circadian clock system. *Int J Biol Sci*. 2024 Jan 1; 20(2):403-413.
291. Kim HS, Quon MJ, Kim JA. New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate. *Redox Biol*. 2014;2:187-195.
292. Kim JE, Park H, Jeong MJ, Kang TC. Epigallocatechin-3-Gallate and PEDF 335 Peptide, 67LR Activators, Attenuate Vasogenic Edema, and Astroglial Degeneration Following Status Epilepticus. *Antioxidants*. 2020;9:854.

293. Kim SG, Kim JR, Choi HC. Quercetin-Induced AMP-activated protein kinase activation attenuates vasoconstriction through LKB1-AMPK signaling pathway. *J Med Food*. 2018;21(2):146-153.
294. Kim SR, Seong KJ, Kim WJ, Jung JY. Epigallocatechin Gallate Protects against Hypoxia-Induced Inflammation in Microglia via NF- κ B Suppression and Nrf-2/HO-1 Activation. *Int J Mol Sci*. 2022;23:4004.
295. Kimura H, Fujimori K. Activation of early phase of adipogenesis through Krüppel-like factor KLF9-mediated, enhanced expression of CCAAT/enhancer-binding protein β in 3T3-L1 cells. *Gene*. 2014 Jan 25; 534(2):169-176.
296. Kitagawa A, Ohta Y, Ohashi K. Melatonin improves metabolic syndrome induced by high fructose intake in rats. *J Pineal Res*. 2012;52(4):403-413.
297. Kjær TN, Ornstrup MJ, Poulsen MM et al. No Beneficial Effects of Resveratrol on the Metabolic Syndrome: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 May 1;102(5):1642-1651.
298. Kononenko N, Hnatiuk V. The study of the circannual relationship between the activity of the epiphysis and gonads in rats of different sex and age. *Malaysian J Pathol*. 2017;39(1):39–45.
299. Kopec A, Piatkowska E, Leszczynska T, Koronowicz A. Effect of long term administration of resveratrol on lipid concentration in selected organs and liver's histology in rats fed high fructose diet. *J Funct Foods*. 2013;5:299-305.
300. Korac B, Kalezic A, Pekovic-Vaughan V et al. Redox changes in obesity, metabolic syndrome, and diabetes. *Redox Biol*. 2021 Jun;42:101887.
301. Korenčič A, Košir R, Bordyugov G et al. Timing of circadian genes in mammalian tissues. *Sci Rep*. 2014;4:5782.
302. Kornicka K, Szłapka-Kosarzewska J, Śmieszek A, Marycz K. 5-Azacytidine and resveratrol reverse senescence and ageing of adipose stem cells via modulation of mitochondrial dynamics and autophagy. *J Cell Mol Med*. 2019 Jan; 23(1):237-259.

303. Kostenko V, Akimov O, Gutnik O et al. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon*. 2023 Apr;9(5):e15551.

304. Koushki M, Dashatan NA, Meshkani R. Effect of resveratrol supplementation on inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther*. 2018;40:1180-1192.e5.

305. Kozaeva R, Klymenko MO, Katrushov OV, Kostenko VO. Bioflavonoids as agents for correcting nitro-oxidative stress and salivary gland functions in rats exposed to alcohol during modeled lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *Wiad Lek*. 2022;75(3):685-690.

306. Kozaeva R, Klymenko MO, Kostenko VO. Resveratrol inhibits reactive oxygen and nitrogen species formation in rats' salivary glands and their functions under alcohol exposure and lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *PharmacologyOnLine*. 2021;(3):106-115.

307. Kramer AH, Kadye R, Houseman PS, Prinsloo E. Mitochondrial STAT3 and reactive oxygen species: A fulcrum of adipogenesis? *JAKSTAT*. 2015;4(2):e1084084.

308. Kravchuk E, Grineva E, Bairamov A et al. The effect of metformin on the myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury in the rat model of diabetes mellitus type II. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:907496.

309. Kuršvietienė L, Stanevičienė I, Mongirdienė A, Bernatoniene J. Multiplicity of effects and health benefits of resveratrol. *Medicina (Kaunas)*. 2016;52:148-155.

310. Kuryata O, Akimov O, Denisenko S et al. Chondroitin Sulfate in Osteoarthritis Management Among Diabetic Patients: Molecular Mechanisms and Clinical Potential. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2023;30(4):481-493.

311. Kuznetsova TY, Solovyova NV, Solovyov VV, Kostenko VO. Antioxidant activity of melatonin and glutathione interacting with hydroxyl and superoxide anion radicals. *Ukr Biochem J*. 2017;89(6):22-30.

312. Lakshmi SP, Reddy AT, Kodidhela LD, Varadacharyulu NC. Epigallocatechin gallate diminishes cigarette smoke-induced oxidative stress, lipid peroxidation, and inflammation in human bronchial epithelial cells. *Life Sci.* 2020;259:118260.

313. Lakshmi SP, Reddy AT, Kodidhela LD, Varadacharyulu NC. The tea catechin epigallocatechin gallate inhibits NF- κ B-mediated transcriptional activation by covalent modification. *Arch Biochem Biophys.* 2020 Nov 30;695:108620.

314. Lambert SA, Jolma A, Campitelli LF et al. The Human Transcription Factors. *Cell.* 2018 Feb 8;172(4):650-665.

315. Landgraf D, Tsang AH, Leliavski A et al. Oxyntomodulin regulates resetting of the liver circadian clock by food. *Elife.* 2015;4:e06253.

316. Le TKC, Dao XD, Nguyen DV, Luu DH, Bui TMH, Le TH, Nguyen HT, Le TN, Hosaka T, Nguyen TTT. Insulin signaling and its application. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Aug 17;14:1226655.

317. Le TN, Nestler JE, Strauss JF, Wickham EP. Sex hormone-binding globulin and type 2 diabetes mellitus. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 2012;23(1):32-40.

318. Lee JK, Edderkaoui M, Truong P et al. NADPH oxidase promotes pancreatic cancer cell survival via inhibiting JAK2 dephosphorylation by tyrosine phosphatases. *Gastroenterology.* 2007;133(5):1637-1648.

319. Lee SH, Zabolotny JM, Huang H et al. Insulin in the nervous system and the mind: Functions in metabolism, memory, and mood. *Mol Metab.* 2016; 5(8):589-601.

320. Lehr S, Hartwig S, Sell H. Adipokines: A treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics Clin Appl.* 2012;6: 91-101.

321. Leihnerer A, Mündlein A, Drexel H. Phytochemicals and Their Impact on Adipose Tissue Inflammation and Diabetes. *Vasc Pharmacol.* 2013;58:3-20.

322. Leite NN, Cota BC, Gotine AREM et al. Visceral adiposity index is positively associated with blood pressure: A systematic review. *Obes Res Clin Pract.* 2021 Nov-Dec;15(6):546-556.

323. Lemmer B, Oster H. The Role of Circadian Rhythms in the Hypertension of Diabetes Mellitus and the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018 May 5;20(5):43.

324. Lemos GO, Torrinhas RS, Waitzberg DL. Nutrients, Physical Activity, and Mitochondrial Dysfunction in the Setting of Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2023 Feb 28;15(5):1217.

325. León-Pedroza JI, González-Tapia LA, del Olmo-Gil E et al. Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice. *Cir Cir.* 2015 Nov-Dec;83(6):543-551.

326. Leproult R, Holmback U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes.* 2014;63(6):1860-1869.

327. Lesjak M, Beara I, Simin N et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives. *J Functional Foods.* 2018;40:68-75.

328. Li GX, Chen YK, Hou Z et al. Pro-oxidative activities and dose-response relationship of (-)-epigallocatechin-3-gallate in the inhibition of lung cancer cell growth: A comparative study in vivo and in vitro. *Carcinogenesis.* 2010;31:902-910.

329. Li R, Lu B, Li Q et al. Characteristics of metabolic inflammatory syndrome among inpatients with type 2 diabetes: A cross-sectional study in China. *Prim Care Diabetes.* 2023 Nov 21:S1751-9918(23)00182-1.

330. Li W, Zhu C, Liu T et al. Epigallocatechin-3-gallate ameliorates glucolipid metabolism and oxidative stress in type 2 diabetic rats. *Diab Vasc Dis Res.* 2020 Nov-Dec;17(6):1479164120966998.

331. Li X, Wang D, Zhao QC et al. Resveratrol Inhibited Non-small Cell Lung Cancer Through Inhibiting STAT-3 Signaling. *Am J Med Sci.* 2016 Nov;352(5):524-530.

332. Li Y, Cao R, Mao Y et al. Research progress on structural modification and biological activity of quercetin. *Chin Tradit Herb Drugs*. 2023;54(5):1636-1653.
333. Liang X, Or B, Tsoi MF et al. Prevalence of metabolic syndrome in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 2011–18. *Postgrad Med J*. 2023;99(1175):985-992.
334. Liang Y, Ip MSM, Mak JCW. (-)-Epigallocatechin-3-gallate suppresses cigarette smoke-induced inflammation in human cardiomyocytes via ROS-mediated MAPK and NF- κ B pathways. *Phytomedicine*. 2019;58:152768.
335. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A et al. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(5):251-264.
336. Lin X, Han T, Fan Y et al. Quercetin improves vascular endothelial function through promotion of autophagy in hypertensive rats. *Life Sci*. 2020 Oct 1; 258:118106.
337. Linden AG, Li S, Choi HY et al. Interplay between ChREBP and SREBP-1c coordinates postprandial glycolysis and lipogenesis in livers of mice. *J Lipid Res*. 2018 Mar;59(3):475-487.
338. Lingappan K. NF- κ B in Oxidative Stress. *Curr Opin Toxicol*. 2018; 7:81-86.
339. Liu C, Liang H, Liu S. Effect and mechanism of epigallocatechin-3-gallate on insulin resistance in type 2 diabetic rats. *Chin J Public Health*. 2019; 35(10):1363-1367.
340. Liu D, Perkins JT, Hennig B. EGCG prevents PCB-126-induced endothelial cell inflammation via epigenetic modifications of NF- κ B target genes in human endothelial cells. *J Nutr Biochem*. 2016;28:164-170.
341. Liu H, Ma S, Xia H et al. Anti-inflammatory activities and potential mechanisms of phenolic acids isolated from *Salvia miltiorrhiza* f. *alba* roots in THP-1 macrophages. *J Ethnopharmacol*. 2018 Aug 10;222:201-207.

342. Liu SF, Malik AB. NF-kappa B activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;290(4):L622-L645.
343. Liu Y, Peng WQ, Guo YY et al. Krüppel-like factor 10 (KLF10) is transactivated by the transcription factor C/EBP β and involved in early 3T3-L1 preadipocyte differentiation. *J Biol Chem*. 2018 Sep 7;293(36):14012-14021.
344. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun S-C. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17023.
345. Loloei S, Sepidarkish M, Heydarian A et al. The effect of melatonin supplementation on lipid profile and anthropometric indices: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 May-Jun;13(3):1901-1910.
346. Luo KW, Chen W, Lung WY et al. EGCG inhibited bladder cancer SW780 cell proliferation and migration both in vitro and in vivo via down-regulation of NF- κ B and MMP-9. *J Nutr Biochem*. 2017;41:56-64.
347. Luo Y, Zeng Y, Peng J et al. Phytochemicals for the treatment of metabolic diseases: Evidence from clinical studies. *Biomed Pharmacother*. 2023 Sep;165:115274.
348. Ma C, Wang Y, Dong L et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol through the suppression of NF- κ B and JAK/STAT signaling pathways. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2015;47(3):207-213.
349. Mahadevan M, Bose M, Gawron KM, Blumberg R. Metabolic Syndrome and Chronic Disease Risk in South Asian Immigrants: A Review of Prevalence, Factors, and Interventions. *Healthcare (Basel)*. 2023 Mar 1;11(5):720.
350. Manchester LC, Coto-Montes A, Boga JA et al. Melatonin: an ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. *J Pineal Res*. 2015;59(4):403-419.
351. Marchiani A, Rozzo C, Fadda A et al. Curcumin and Curcumin-like Molecules: From Spice to Drugs. *Curr Med Chem*. 2014;21:204-222.

352. Mariné-Casadó R, Domenech-Coca C, Del Bas JM et al. The Exposure to Different Photoperiods Strongly Modulates the Glucose and Lipid Metabolisms of Normoweight Fischer 344 Rats. *Front Physiol.* 2018 Apr 19;9:416.
353. Markus RP, Cecon E, Pires-Lapa MA. Immune-pineal axis: nuclear factor κ B (NF- κ B) mediates the shift in the melatonin source from pinealocytes to immune competent cells. *Int J Mol Sci.* 2013;14(6):10979-10997.
354. Martins GR, Gelaleti GB, Moschetta MG et al. Proinflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines Mediated by NF- κ B Factor as Prognostic Markers in Mammary Tumors. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:9512743.
355. Marzoog BA. The Metabolic Syndrome Puzzles; Possible Pathogenesis and Management. *Curr Diabetes Rev.* 2023;19(4):e290422204258.
356. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):14-20.
357. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM et al. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol.* 2016;75:40-46.
358. Medzhitov R, Horng T. Transcriptional control of the inflammatory response. *Nat Rev Immunol.* 2009 Oct;9(10):692-703.
359. Méndez I, Vázquez-Martínez O, Hernández-Muñoz R et al. Redox regulation and pro-oxidant reactions in the physiology of circadian systems. *Biochimie.* 2016 May;124:178-186.
360. Michaličková D, Hrnčíř T, Canová NK, Slanař O. Targeting Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway in multiple sclerosis. *Eur J Pharmacol.* 2020; 873:172973.
361. Min YD, Choi CH, Bark H et al. Quercetin inhibits expression of inflammatory cytokines through attenuation of NF-kappaB and p38 MAPK in HMC-1 human mast cell line. *Inflamm Res.* 2007;56(5):210-215.
362. Mirza MA, Mahmood S, Hilles AR et al. Quercetin as a Therapeutic Product: Evaluation of Its Pharmacological Action and Clinical Applications-A Review. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 Nov 20;16(11):1631.

363. Mladenov M, Lubomirov L, Grisk O et al. Oxidative Stress, Reductive Stress and Antioxidants in Vascular Pathogenesis and Aging. *Antioxidants (Basel)*. 2023 May 19;12(5):1126.
364. Moetlediwa MT, Ramashia R, Pheiffer C et al. Therapeutic Effects of Curcumin Derivatives against Obesity and Associated Metabolic Complications: A Review of In Vitro and In Vivo Studies. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 21;24(18):14366.
365. Mohamed SM, Shalaby MA, El-Shiekh RA et al. Metabolic syndrome: risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. *Food Chem Adv*. 2023;3:100335.
366. Mohyeldin RH, Abdelzaher WY, Sharata EE et al. Aprepitant boasted a protective effect against olanzapine-induced metabolic syndrome and its subsequent hepatic, renal, and ovarian dysfunction; Role of IGF1/p-AKT/FOXO1 and NFκB/IL-1β/TNF-α signaling pathways in female Wistar albino rats. *Biochem Pharmacol*. 2024 Jan 17;221:116020.
367. Mokra D, Adamcakova J, Mokry J. Green Tea Polyphenol (-)-Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG): A Time for a New Player in the Treatment of Respiratory Diseases? *Antioxidants*. 2022;11:1566.
368. Mokra D, Joskova M, Mokry J. Therapeutic Effects of Green Tea Polyphenol (-)-Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) in Relation to Molecular Pathways Controlling Inflammation, Oxidative Stress, and Apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(1):340.
369. Montagnani M, Chen H, Barr VA et al. Insulin-stimulated activation of eNOS is independent of Ca²⁺ but requires phosphorylation by Act at Ser (1179). *J Biol Chem*. 2001;276:30392-30398.
370. Morgan MJ, Zheng-gang L. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-κB signaling. *Cell Res*. 2011;21(1):103-115.
371. Morris CJ, Purvis TE, Hu K, Scheer FA. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(10):E1402-1411.

372. Morris CJ, Purvis TE, Mistretta J, Scheer FA. Effects of the Internal Circadian System and Circadian Misalignment on Glucose Tolerance in Chronic Shift Workers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):1066-1074.

373. Morris CJ, Yang JN, Garcia JI et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(17):E2225-2234.

374. Mozafari M, Nekooeian AA, Panjeshahin MR, Zare HR. The effects of resveratrol in rats with simultaneous type 2 diabetes and renal hypertension: a study of antihypertensive mechanisms. *Iran J Med Sci.* 2015;40(2):152-160.

375. Mulder H, Nagorny CL, Lyssenko V. Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene. *Diabetologia.* 2009;52:1240-1249.

376. Mykytenko AO, Akimov OYe, Yeroshenko GA, Neporada KS. Morphological and functional changes of the hepatic vascular bed under the conditions of modeling alcoholic hepatitis. *Світ медицини та біології.* 2021; (3):229-236.

377. Navarro-Masip È, Caron A, Mulero M et al. Photoperiodic remodeling of adiposity and energy metabolism in non-human mammals. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1008.

378. Naz R, Saqib F, Awadallah S et al. Food Polyphenols and Type II Diabetes Mellitus: Pharmacology and Mechanisms. *Molecules.* 2023 May 10;28(10):3996.

379. Nejatbakhsh Samimi L, Farhadi E, Tahmasebi MN et al. NF- κ B signaling in rheumatoid arthritis with focus on fibroblast-like synoviocytes. *Auto Immun Highlights.* 2020;11(1):11.

380. Niewiadomska J, Gajek-Marecka A, Gajek J, Noszczyk-Nowak A. Biological Potential of Polyphenols in the Context of Metabolic Syndrome: An Analysis of Studies on Animal Models. *Biology.* 2022; 11(4):559.

381. Nisari M, Yilmaz S, Ertekin T et al. Effects of Curcumin on Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzymes in Kidney, Liver, Brain and Testis of Mice Bearing Ehrlich Solid Tumor. *Proceedings*. 2017; 1(10):994.

382. Nishida S, Segawa T, Murai I, Nakagawa S. Long-term melatonin administration reduces hyperinsulinemia and improves the altered fatty-acid compositions in type 2 diabetic rats via the restoration of Delta-5 desaturase activity. *J Pineal Res*. 2002;32(1):26-33.

383. Nolan PB, Carrick-Ranson G, Stinear JW et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. *Prevent. Med. Rep*. 2017;7:211–215.

384. Noorafshan A, Ashkani-Esfahani S. A Review of Therapeutic Effects of Curcumin. *Curr Pharm Des*. 2013;19:2032-2046.

385. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E et al. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;188:109924.

386. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E et al. Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(3):158-170.

387. Novelli EL, Diniz YS, Galhardi CM. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Lab Anim*. 2007;41(1):111-119.

388. Ojetola AA, Asiwe JN, Adeyemi WJ et al. Supplementation with D-Ribose-L-Cysteine Prevents Hepatic Stress and Pro-Inflammatory Responses in Male Wistar Rats Fed a High-Fructose High-Fat Diet. *Pathophysiology*. 2022; 29: 631-639.

389. Ok WJ, Cho HJ, Kim HH et al. Epigallocatechin-3-gallate has an anti-platelet effect in a cyclic AMP-dependent manner. *J Atheroscler Thromb*. 2012; 19:337-348.

390. Okada Y, Okada M. Quercetin, caffeic acid and resveratrol regulate circadian clock genes and aging-related genes in young and old human lung fibroblast cells. *Mol Biol Rep.* 2020;47(2):1021-1032.
391. Oktem G, Uslu S, Vatansever SH et al. Evaluation of the relationship between inducible nitric oxide synthase (iNOS) activity and effects of melatonin in experimental osteoporosis in the rat. *Surg Radiol Anat.* 2006;28:157-162.
392. O'Neill LA, Golenbock D, Bowie AG. The history of Toll-like receptors - redefining innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013 Jun;13(6):453-460.
393. Opryshko V, Prokhach A, Akimov O et al. *Desmodium styracifolium*: Botanical and ethnopharmacological insights, phytochemical investigations, and prospects in pharmacology and pharmacotherapy. *Heliyon.* 2024 Jan 20; 10(3):e25058.
394. Paciello F, Fetoni AR, Mezzogori D et al. The dual role of curcumin and ferulic acid in counteracting chemoresistance and cisplatin-induced ototoxicity. *Sci Rep.* 2020 Jan 23;10(1):1063.
395. Panchal SK, Brown L. Rodent models for metabolic syndrome research. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:351982.
396. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science.* 2016; 354(6315):1008-1015.
397. Parikh RM, Mohan V. Changing definitions of metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(1):7-12.
398. Park HS, Jung HY, Park EY et al. Cutting edge: direct interaction of TLR4 with NAD(P)H oxidase 4 isozyme is essential for lipopolysaccharide-induced production of reactive oxygen species and activation of NF-kappa B. *J Immunol.* 2004;173(6):3589-3593.
399. Park IJ, Lee YK, Hwang JT et al. Green tea catechin controls apoptosis in colon cancer cells by attenuation of H₂O₂-stimulated COX-2 expression via the AMPK signaling pathway at low-dose H₂O₂. *Ann NY Acad Sci.* 2009;1171:538-544.

400. Patel S, Santani D. Role of NF-kappa B in the pathogenesis of diabetes and its associated complications. *Pharmacol Rep.* 2009;61(4):595-603.

401. Pekgor S, Duran C, Berberoglu U, Eryilmaz MA. The Role of Visceral Adiposity Index Levels in Predicting the Presence of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Overweight and Obese Patients. *Metab Syndr Relat Disord.* 2019 Jun;17(5):296-302.

402. Peredo-Escárcega AE, Guarner-Lans V, Pérez-Torres I et al. The Combination of Resveratrol and Quercetin Attenuates Metabolic Syndrome in Rats by Modifying the Serum Fatty Acid Composition and by Upregulating SIRT 1 and SIRT 2 Expression in White Adipose Tissue. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:474032.

403. Pereira SC, Parente JM, Belo VA et al. Quercetin decreases the activity of matrix metalloproteinase-2 and ameliorates vascular remodeling in renovascular hypertension. *Atherosclerosis.* 2018;270:146-153.

404. Persichini T, Maio N, di Patti MC et al. Interleukin-1 β induces ceruloplasmin and ferroportin-1 gene expression via MAP kinases and C/EBP β , AP-1, and NF- κ B activation. *Neurosci Lett.* 2010;484(2):133-138.

405. Peschke E, Bähr I, Mühlbauer E. Melatonin and Pancreatic Islets: Interrelationships between Melatonin, Insulin and Glucagon. *Int J Mol Sci.* 2013; 14(4):6981-7015.

406. Peschke E. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *J Pineal Res.* 2008;44:26-40.

407. Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R. Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Food Nutr Res.* 2012;56:17252.

408. Pfeffer M, Korf HW, Wicht H. Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms. *Gen Comp Endocrinol.* 2018;258:215-221.

409. Piacenza L, Zeida A, Trujillo M, Radi R. The superoxide radical switch in the biology of nitric oxide and peroxynitrite. *Physiol Rev.* 2022 Oct 1; 102(4):1881-1906.

410. Picinato MC, Hirata AE, Cipolla-Neto J et al. Activation of insulin and IGF-1 signaling pathways by melatonin through MT1 receptor in isolated rat pancreatic islets. *J Pineal Res.* 2008 Jan;44(1):88-94.

411. Potenza MA, Iacobazzi D, Sgarra L, Montagnani M. The Intrinsic Virtues of EGCG, an Extremely Good Cell Guardian, on Prevention and Treatment of Diabetes Complications. *Molecules.* 2020;25:3061.

412. Potter GD, Skene DJ, Arendt J et al. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures. *Endocr Rev.* 2016;37(6):584-608.

413. Poulou N, Raju R. Sirtuin regulation in aging and injury. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Nov;1852(11):2442-2455.

414. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O et al. Melatonin in sleep disorders. *Neurologia (Engl Ed).* 2018 Nov 19:S0213-4853(18)30200-7.

415. Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer Res Treat.* 2014 Jan;46(1):2-18.

416. Prone-Olazabal D, Davies I, González-Galarza FF. Metabolic Syndrome: An Overview on Its Genetic Associations and Gene-Diet Interactions. *Metab Syndr Relat Disord.* 2023 Dec;21(10):545-560.

417. Pullikotil P, Chen H, Muniyappa R et al. Epigallocatechin gallate induces expression of heme oxygenase-1 in endothelial cells via p38 MAPK and Nrf-2 that suppresses proinflammatory actions of TNF- α . *J Nutr Biochem.* 2012;23:1134-1145.

418. Qian W, Cai X, Zhang X et al. Effect of Daisaikoto on Expressions of SIRT1 and NF-kappaB of Diabetic Fatty Liver Rats Induced by High-Fat Diet and Streptozotocin. *Yonago Acta Med.* 2016 Jun 29;59(2):149-158.

419. Qin JD, Cao ZH, Li XF et al. Effect of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) on NF- κ B activation and CYP2E1 content of rats with immunological liver injury. *Pharm Biol.* 2014;52(11):1460-1466.

420. Rahman I. Regulation of nuclear factor-kappa B, activator protein-1, and glutathione levels by tumour necrosis factor-alpha and dexamethasone in alveolar epithelial cells. *Biochem Pharmacol.* 2000;60(8):1041-1049.

421. Reaven GM. The metabolic syndrome: Requiescat in pace. *Clin Chem.* 2005;51:931-938.

422. Reda D, Elshopakey GE, Mahgoub HA et al. Effects of resveratrol against induced metabolic syndrome in rats: Role of oxidative stress, inflammation, and insulin resistance. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022; 2022:3362005.

423. Reddy AT, Lakshmi SP, Maruthi Prasad E et al. Epigallocatechin gallate suppresses inflammation in human coronary artery endothelial cells by inhibiting NF- κ B. *Life Sci.* 2020;258:118136.

424. Reddy AT, Lakshmi SP, Varadacharyulu NCh, Kodidhela LDDevi. Epigallocatechin Gallate (EGCG) – A Novel Covalent NF- κ B Inhibitor: Structural and Molecular Characterization. *J Cardiovasc Disord.* 2021;7(1):1041.

425. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX et al. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016;61:253-278.

426. Ren Z, Wang L, Cui J et al. Resveratrol inhibits NF- κ B signaling through suppression of p65 and I κ B kinase activities. *Pharmazie.* 2013 Aug; 68(8):689-694.

427. Repposi G, Das UN, Eynard AR. Molecular Basis of the Beneficial Actions of Resveratrol. *Arch Med Res.* 2020;51(2):105-114.

428. Reyes-Farias M, Carrasco-Pozo C. The anti-cancer effect of quercetin: molecular implications in cancer metabolism. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):3177.

429. Ribelayga C, Pévet P, Simonneaux V. HIOMT drives the photoperiodic changes in the amplitude of the melatonin peak of the Siberian hamster. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000;278(5):R1339-1345.

430. Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: Underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol.* 2013;3(1):1-58.

431. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017 Aug;11(8):215-225.
432. Rodriguez AB, Nogales G, Ortega E, Barriga C. Melatonin controls superoxide anion level: modulation of superoxide dismutase activity in ring dove heterophils. *J Pineal Res*. 1998;24(1):9-14.
433. Rosen ED. Epigenomic and transcriptional control of insulin resistance. *J Intern Med*. 2016;280(5):443-456.
434. Russo S, Kwiatkowski M, Govorukhina N, Bischoff R et al. Meta-Inflammation and Metabolic Reprogramming of Macrophages in Diabetes and Obesity: The Importance of Metabolites. *Front Immunol*. 2021 Nov 5;12:746151.
435. Ryan KA, Smith MF Jr, Sanders MK, Ernst PB. Reactive oxygen and nitrogen species differentially regulate Toll-like receptor 4-mediated activation of NF-kappa B and interleukin-8 expression. *Infect Immun*. 2004;72(4):2123-2130.
436. Saeed NM, El-Naga RN, El-Bakly WM et al. Epigallocatechin-3-gallate pretreatment attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats: A mechanistic study. *Biochem Pharmacol*. 2015;95(3):145-155.
437. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Feb 26;20(2):12.
438. Sartori C, Dessen P, Mathieu C et al. Melatonin improves glucose homeostasis and endothelial vascular function in high-fat fed insulin-resistant mice. *Endocrinology*. 2009;150(2):5311-5347.
439. Sato M, Murakami M, Node K et al. The role of the endocrine system in feeding-induced tissue-specific circadian entrainment. *Cell Rep*. 2014;8(2):393-401.
440. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev*. 2007;87(2):507-520.
441. Seraphim DCC, Punaro GR, Fernandes TO et al. Assessment of fructose overload in the metabolic profile and oxidative/nitrosative stress in the kidney of senescent female rats. *Exp Gerontol*. 2017;99:53-60.

442. Sergi C, Chiu B, Feulefack J et al. Usefulness of resveratrol supplementation in decreasing cardiometabolic risk factors comparing subjects with metabolic syndrome and healthy subjects with or without obesity: meta-analysis using multinational, randomised, controlled trials. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2020 May 30;5:e98-e111.

443. Serón-Ferré M, Mendez N, Abarzua-Catalan L et al. Circadian rhythms in the fetus. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;349:68-75.

444. Shahwan M, Alhumaydhi F, Ashraf GM et al. Role of polyphenols in combating Type 2 Diabetes and insulin resistance. *Int J Biol Macromol.* 2022;206:567-579.

445. Sharma A, Kashyap D, Sak K et al. Therapeutic charm of quercetin and its derivatives: a review of research and patents. *Pharm Pat Anal.* 2018;7(1):15–32.

446. Shen Y, Endale M, Wang W et al. NF- κ B modifies the mammalian circadian clock through interaction with the core clock protein BMAL1. *PLoS Genet.* 2021 Nov 22;17(11):e1009933.

447. Shpakov AO, Derkach KV, Berstein LM. Brain signaling systems in the Type 2 diabetes and metabolic syndrome: promising target to treat and prevent these diseases. *Future Sci OA.* 2015;1(3):FSO25.

448. Si TL, Liu Q, Ren YF et al. Enhanced anti-inflammatory effects of DHA and quercetin in lipopolysaccharide-induced RAW264.7 macrophages by inhibiting NF- κ B and MAPK activation. *Mol Med Rep.* 2016 Jul;14(1):499-508.

449. Siddiqui A.M., Cui X., Wu R et al. The Anti-Inflammatory Effect of Curcumin in an Experimental Model of Sepsis Is Mediated by up-Regulation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ *Crit. Care Med.* 2006;34:1874-1882.

450. Silva-Ochoa AD, Velasteguí E, Falconí IB et al. Metabolic syndrome: Nutri-epigenetic cause or consequence? *Heliyon.* 2023 Oct 17;9(11):e21106.

451. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia.* 2010;53(4):600-605.

452. Simonneaux V. Naughty melatonin: how mother tick off their fetus. *Endocrinology*. 2011;152:1734-1738.
453. Simpson DSA, Oliver PL. ROS Generation in Microglia: Understanding Oxidative Stress and Inflammation in Neurodegenerative Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(8):743.
454. Singh V, Gupta D, Arora R. NF- κ B as a key player in regulation of cellular radiation responses and identification of radiation countermeasures. *Discoveries (Craiova)*. 2015;3(1):e35.
455. Sivandzade F, Prasad S, Bhalerao A, Cucullo L. NRF2 and NF- κ B interplay in cerebrovascular and neurodegenerative disorders: Molecular mechanisms and possible therapeutic approaches. *Redox Biol*. 2019;21:101059.
456. Skaug B, Jiang X, Chen ZJ. The role of ubiquitin in NF-kappa B regulatory pathways. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:769-796.
457. Smale ST, Natoli G. Transcriptional control of inflammatory responses. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(11):a016261.
458. Smith RE, Tran K, Smith CC et al. The Role of the Nrf2/ARE Antioxidant System in Preventing Cardiovascular Diseases. *Diseases*. 2016;4:34.
459. Smith RE. The Effects of Dietary Supplements that Overactivate the Nrf2/ARE System. *Curr Med Chem*. 2020;27:2077-2094.
460. Song Y, Wang S. Melatonin synergistically enhances docetaxel induced endoplasmic reticulum stress to promote apoptosis by suppressing NF- κ B activation in cervical cancer. *Med Oncol*. 2023 Jul 3;40(8):219.
461. Souza V, Escobar Mdel C, Bucio L et al. NADPH oxidase and ERK1/2 are involved in cadmium induced-STAT3 activation in HepG2 cells. *Toxicol Lett*. 2009;187(3):180-186.
462. Spengler ML, Kuropatwinski KK, Comas M et al. Core circadian protein CLOCK is a positive regulator of NF- κ B-mediated transcription. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:E2457-E2465.

463. Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 Dec 1;311(6):F1087-F1108.
464. Srinivasan M, Walker C. Circadian Clock, Glucocorticoids and NF- κ B Signaling in Neuroinflammation- Implicating Glucocorticoid Induced Leucine Zipper as a Molecular Link. *ASN Neuro*. 2022 Jan-Dec;14:17590914221120190.
465. Srinivasan R, Gechtman G, Bayer A. Melatonin Synthesis Pathway [Internet]. Available from: <https://sites.tufts.edu/sleep/biochemical-pathway/>
466. Štěpánek L, Horáková D, Cibičková Ľ et al. Can Visceral Adiposity Index Serve as a Simple Tool for Identifying Individuals with Insulin Resistance in Daily Clinical Practice? *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 29;55(9):545.
467. Suhail M, Rehan M, Tarique M et al. Targeting a transcription factor NF- κ B by green tea catechins using in silico and in vitro studies in pancreatic cancer. *Front Nutr*. 2023 Jan 11;9:1078642.
468. Su KZ, Li YR, Zhang D et al. Relation of Circulating Resistin to Insulin Resistance in Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2019 Nov 19;10:1399.
469. Sumova A, Bendova Z, Sladek M et al. Setting the biological time in central and peripheral clocks during ontogenesis. *FEBS Lett*. 2006;580:2836-2842.
470. Sun C, Mao S, Chen S et al. PPARs-Orchestrated Metabolic Homeostasis in the Adipose Tissue. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 20;22(16):8974.
471. Sun L, Wang Y, Song Y et al. Resveratrol restores the circadian rhythmic disorder of lipid metabolism induced by high-fat diet in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;458:86-91.
472. Sun M, Feng W, Wang F et al. Meta-analysis on shift work and risks of specific obesity types. *Obes Rev*. 2018;19(1):28-40.
473. Sun W, Liu X, Zhang H et al. Epigallocatechin gallate upregulates NRF2 to prevent diabetic nephropathy via disabling KEAP1. *Free Radic Biol Med*. 2017;108:840-857.

474. Sun XF, Zhang H. NFkB and NFkBBI polymorphisms in relation to susceptibility of tumour and other diseases. *Histol Histopathol.* 2007;22(12):1387-1398.
475. Suzuki T, Pervin M, Goto S et al. Beneficial Effects of Tea and the Green Tea Catechin Epigallocatechin-3-gallate on Obesity. *Molecules.* 2016; 21: 1305.
476. Szabó C, Ischiropoulos H, Radi R. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2007 Aug; 6(8):662-680.
477. Tabrizi R, Tamtaji OR, Mirhosseini N et al. The effects of quercetin supplementation on lipid profiles and inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(11):1855-1868.
478. Tain Y-L, Hsu C-N. Developmental Programming of the Metabolic Syndrome: Can We Reprogram with Resveratrol? *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2584.
479. Talebi M, Talebi M, Farkhondeh T et al. New insights into the role of the Nrf2 signaling pathway in green tea catechin applications. *Phytotherapy Res.* 2021;35:3078-3112.
480. Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(2):85-96.
481. Tappy L, Lê KA, Tran C et al. Fructose and metabolic diseases: new findings, new questions. *Nutrition.* 2010;26(11-12):1044-1049.
482. Todeschini AL, Georges A, Veitia RA. Transcription factors: specific DNA binding and specific gene regulation. *Trends Genet.* 2014 Jun;30(6):211-219.
483. Tomou EM, Papakyriakopoulou P, Skaltsa H et al. Valsami G, Kadoglou NPE. Bio-Actives from Natural Products with Potential Cardioprotective Properties: Isolation, Identification, and Pharmacological Actions of Apigenin, Quercetin, and Silibinin. *Molecules.* 2023 Mar 5;28(5):2387.
484. Tonelli C, Chio IIC, Tuveson DA. Transcriptional Regulation by Nrf2. *Antioxid Redox Signal.* 2018 Dec 10;29(17):1727-1745.

485. Tornatore L, Thotakura AK, Bennett J et al. The nuclear factor kappa B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation. *Trends Cell Biol.* 2012;22(11):557-566.

486. Tornatore L, Sandomenico A, Raimondo D et al. Cancer-selective targeting of the NF- κ B survival pathway with GADD45 β /MKK7 inhibitors. *Cancer Cell.* 2014 Oct 13;26(4):495-508.

487. Torres-Fuentes C, Suárez M, Aragonès G et al. Cardioprotective Properties of Phenolic Compounds: A Role for Biological Rhythms. *Mol Nutr Food Res.* 2022 Nov;66(21):e2100990.

488. Tu W, Wang H, Li S et al. The Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Mechanisms of the Keap1/Nrf2/ARE Signaling Pathway in Chronic Diseases. *Aging Dis.* 2019 Jun 1;10(3):637-651.

489. Ukai-Tadenuma M, Yamada RG, Xu H et al. Delay in feedback repression by cryptochrome 1 is required for circadian clock function. *Cell.* 2011; 144:268-281.

490. Unno K, Pervin M, Taguchi K et al. Green Tea Catechins Trigger Immediate-Early Genes in the Hippocampus and Prevent Cognitive Decline and Lifespan Shortening. *Molecules.* 2020;25:1484.

491. Van Dierendonck XAMH, Sancerni T, Alves-Guerra MC, Stienstra R. The role of uncoupling protein 2 in macrophages and its impact on obesity-induced adipose tissue inflammation and insulin resistance. *J Biol Chem.* 2020 Dec 18; 295(51):17535-17548.

492. Van Dyken P, Lacoste B. Impact of Metabolic Syndrome on Neuroinflammation and the Blood-Brain Barrier. *Front Neurosci.* 2018;12:930.

493. Van Gelder RN, Buhr ED. Ocular photoreception for circadian rhythm entrainment in mammals. *Annu Rev Vis Sci.* 2016;2:153-169.

494. Varthya SB, Sarma P, Bhatia A et al. Efficacy of green tea, its polyphenols and nanoformulation in experimental colitis and the role of non-canonical and canonical nuclear factor kappa beta (NF- κ B) pathway: a preclinical

in-vivo and in-silico exploratory study. *J Biomol Struct Dyn*. 2021 Sep; 39(14):5314-5326.

495. Vasudevan H, Xiang H, McNeill JH. Differential regulation of insulin resistance and hypertension by sex hormones in fructose-fed male rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(4):H1335-H1342.

496. Vesely O, Baldovska S, Kolesarova A. Enhancing bioavailability of nutraceutically used resveratrol and other stilbenoids. *Nutrients*. 2021;13:3095.

497. Vieira E, Mirizio GG, Barin GR et al. Clock Genes, Inflammation and the Immune System-Implications for Diabetes, Obesity and Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21:9743.

498. Vinogradova I, Anisimov V. Melatonin prevents the development of the metabolic syndrome in male rats exposed to different light/dark. *Biogerontol*. 2013;14(4):401-409.

499. Vizzuso S, Del Torto A, Dilillo D et al. Visceral Adiposity Index (VAI) in Children and Adolescents with Obesity: No Association with Daily Energy Intake but Promising Tool to Identify Metabolic Syndrome (MetS). *Nutrients*. 2021 Jan 28;13(2):413.

500. Vlachou M, editor. *Melatonin – The Hormone of Darkness and its Therapeutic Potential and Perspectives*. London: IntechOpen; 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.80180>

501. Vriend J, Reiter RJ. Melatonin as a proteasome inhibitor. Is there any clinical evidence? *Life Sci*. 2014;115(1-2):8-14.

502. Walker WH 2nd, Bumgarner JR, Becker-Krail DD et al. Light at night disrupts biological clocks, calendars, and immune function. *Semin Immunopathol*. 2022;44:165-173.

503. Wang J, Wu Q, Ding L et al. Therapeutic Effects and Molecular Mechanisms of Bioactive Compounds Against Respiratory Diseases: Traditional Chinese Medicine Theory and High-Frequency Use. *Front Pharmacol*. 2021; 12:734450.

504. Wang RX, Liu H, Xu L et al. Involvement of nuclear receptor RZR/ROR γ in melatonin-induced HIF-1 α inactivation in SGC-7901 human gastric cancer cells. *Oncol Rep.* 2015;34(5):2541-2546.
505. Wang Y, Qi W, Song G et al. High-Fructose Diet Increases Inflammatory Cytokines and Alters Gut Microbiota Composition in Rats. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:6672636.
506. Welty FK, Alfaddagh A, Elajami TK. Targeting inflammation in metabolic syndrome. *Transl Res.* 2016 Jan;167(1):257-280.
507. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD et al. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis.* 2002;161:233-242.
508. Wolf M, Sauk J, Shah A, Smirnakis KV. Inflammation and glucose intolerance. A prospective study of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2004;27:21-27.
509. Wright KP, Jr., Drake AL, Frey DJ et al. Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. *Brain Behav Immun.* 2015;47:24-34.
510. Xia L, Tan S, Zhou Y et al. Role of the NF κ B-signaling pathway in cancer. *Onco Targets Ther.* 2018;11:2063-2073.
511. Xie X, Zhao B, Huang L et al. Effects of altered photoperiod on circadian clock and lipid metabolism in rats. *Chronobiol Int.* 2017;34(8):1094-1104.
512. Xu C, Shen G, Chen C et al. Suppression of NF-kappaB and NF-kappaB-regulated gene expression by sulforaphane and PEITC through IkappaBalpha, IKK pathway in human prostate cancer PC-3 cells. *Oncogene.* 2005 Jun 30;24(28):4486-4495.
513. Xu D, Xu M, Jeong S et al. The Role of Nrf2 in Liver Disease: Novel Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Front Pharmacol.* 2019 Jan 8;9:1428.

514. Xu L, Botchway BOA, Zhang S et al. Inhibition of NF- κ B Signaling Pathway by Resveratrol Improves Spinal Cord Injury. *Front Neurosci.* 2018 Oct 4; 12:690.
515. Xu MJ, Liu BJ, Wang CL et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits TLR4 signaling through the 67-kDa laminin receptor and effectively alleviates acute lung injury induced by H9N2 swine influenza virus. *Int Immunopharmacol.* 2017;52:24-33.
516. Xu P, Wang J, Fan H et al. Melatonin prevents obesity through modulation of gut microbiota in mice. *J Pineal Res.* 2017;62:e12399.
517. Xu P, Yan F, Zhao Y et al. Green Tea Polyphenol EGCG Attenuates MDSCs-mediated Immunosuppression through Canonical and Non-Canonical Pathways in a 4T1 Murine Breast Cancer Model. *Nutrients.* 2020 Apr 10; 12(4): 1042.
518. Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients.* 2018 Nov 2;10(11):1618.
519. Yamagata K. Polyphenols Regulate Endothelial Functions and Reduce the Risk of Cardiovascular Disease. *Curr Pharm Des.* 2019;25:2443-2458.
520. Yamagata K. Protective Effect of Epigallocatechin Gallate on Endothelial Disorders in Atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2020;75: 292-298.
521. Yamanaka Y, Suzuki Y, Todo T et al. Loss of circadian rhythm and light-induced suppression of pineal melatonin levels in *Cry1* and *Cry2* double-deficient mice. *Genes Cells.* 2010;15:1063-1071
522. Yang F, Oz HS, Barve S et al. The green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate blocks nuclear factor-kappa B activation by inhibiting I kappa B kinase activity in the intestinal epithelial cell line IEC-6. *Mol Pharmacol.* 2001;60(3):528-533.
523. Yang H, Landis-Piwowar K, Chan TH, Dou QP. Green tea polyphenols as proteasome inhibitors: implication in chemoprevention. *Curr Cancer Drug Targets.* 2011;11(3):296-306.

524. Yang R, Barouch LA. Leptin Signaling and Obesity: Cardiovascular Consequences. *Circul Res.* 2007;101(6):545-559.

525. Yang X, Xu L, Zhao H et al. Curcumin protects against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by attenuating oxidative stress and inflammation: A meta-analysis and mechanism exploration. *Nutr Res.* 2023 May; 113:14-28.

526. Yang X, Xu S, Qian Y, Xiao Q. Resveratrol regulates microglia M1/M2 polarization via PGC-1alpha in conditions of neuroinflammatory injury. *Brain Behav Immun.* 2017;64:162-172.

527. Yang Z, Roth K, Agarwal M et al. The transcription factors CREBH, PPARa, and FOXO1 as critical hepatic mediators of diet-induced metabolic dysregulation. *J Nutr Biochem.* 2021 Sep;95:108633.

528. Yavtushenko IV, Nazarenko SM, Katrushov OV, Kostenko VO. Quercetin limits the progression of oxidative and nitrosative stress in the rats' tissues after experimental traumatic brain injury. *Wiad Lek.* 2020;73(10): 2127-2132.

529. Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:277-304.

530. Yelins'ka AM, Akimov OYe, Kostenko VO. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukr Biochim J.* 2019; 91(1):80-85.

531. Yelins'ka AM, Kostenko VO. Synergistic effect of quercetin and epigallocatechin-3-gallate as agents for correction of connective tissue disruption in rats' periodontium under systemic and local administration of lipopolysaccharide of *Salmonella typhi*. *Проблеми екології та медицини.* 2019; 23(5-6):42-44.

532. Yelins'ka AM, Liashenko LI, Kostenko VO. Quercetin potentiates antiradical properties of epigallocatechin-3-gallate in periodontium of rats under

systemic and local administration of lipopolisaccharide of *Salmonella typhi*. *Wiad Lek*. 2019;72(8):1499-1503.

533. Yeo YH, Lai YC. Redox Regulation of Metabolic Syndrome: Recent Developments in Skeletal Muscle Insulin Resistance and Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Curr Opin Physiol*. 2019 Jun;9:79-86.

534. Yip TC, Wong GL, Wong VW et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Unique Entity or Part of the Metabolic Syndrome or Both. *Med Clin North Am*. 2023 May;107(3):449-463.

535. Ynan M, Konstantopoulos N, Lee J et al. Reversal of obesity – and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk beta. *Science*. 2001;293:1673-1677.

536. Yoneyama Y, Matsuo M, Take K et al. The AP-1 Complex Regulates Intracellular Localization of Insulin Receptor Substrate 1, Which Is Required for Insulin-Like Growth Factor I-Dependent Cell Proliferation. *Mol Cell Biol*. 2013; 33(10):1991-2003.

537. Yoon S, Woo SU, Kang JH et al. STAT3 transcriptional factor activated by reactive oxygen species induces IL6 in starvation-induced autophagy of cancer cells. *Autophagy*. 2010;6(8):1125-1138.

538. Yu HS, Reiter RJ, editors. *Melatonin: Biosynthesis, Physiological Effects, and Clinical Applications*. Boca Raton (FL): CRC Press; 2020. 560 p.

539. Yue Y, Stone S, Lin W. Role of nuclear factor κ B in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neural Regen Res*. 2018;13(9): 1507-1515.

540. Zafar U, Khaliq S, Ahmad HU et al. Metabolic syndrome: an update on diagnostic criteria, pathogenesis, and genetic links. *Hormones (Athens, Greece)*. 2018 Aug 31;17(3):299-313.

541. Zagayko A, Kravchenko G, Strelchenko K et al. Sex and Age Differences in Lipoprotein Metabolism Proatherogenic Changes under the Experimental Metabolic Syndrome in Hamsters [Internet]. *Lipoproteins – From Bench to Bedside*. InTech; 2015. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/60759>

542. Zaidi D, Wine E. Regulation of Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells (NF- κ B) in Inflammatory Bowel Diseases. *Front Pediatr*. 2018;6:317.

543. Zaidi FH, Hull JT, Peirson SN et al. Short-Wavelength Light Sensitivity of Circadian, Pupillary, and Visual Awareness in Humans Lacking an Outer Retina. *Curr Biol*. 2007;17(24):2122-2128.

544. Zečević K, Popović N, Vuksanović Božarić A et al. Timing Is Important-Management of Metabolic Syndrome According to the Circadian Rhythm. *Biomedicines*. 2023 Apr 13;11(4):1171.

545. Zeng H, Guo X, Zhou F et al. Quercetin alleviates ethanol-induced liver steatosis associated with improvement of lipophagy. *Food Chem Toxicol*. 2019; 125:21-28.

546. Zeng Y, Luo Y, Wang L et al. Therapeutic effect of curcumin on metabolic diseases: Evidence from clinical studies. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3323.

547. Zhang C, Wang X, Wang C et al. Qingwenzhike Prescription Alleviates Acute Lung Injury Induced by LPS via Inhibiting TLR4/NF- κ B Pathway and NLRP3 Inflammasome Activation. *Front Pharmacol*. 2021 Dec 23;12:790072.

548. Zhang L, Chen W, Tu G et al. Enhanced Chemotherapeutic Efficacy of PLGA-Encapsulated Epigallocatechin Gallate (EGCG) Against Human Lung Cancer. *Int J Nanomed*. 2020;15:4417-4429.

549. Zhang M, Xie Z, Gao W et al. Quercetin regulates hepatic cholesterol metabolism by promoting cholesterol-to-bile acid conversion and cholesterol efflux in rats. *Nutr Res*. 2016 Mar;36(3):271-279.

550. Zhang W, Zheng Y, Yan F et al. Research progress of quercetin in cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Nov 16; 10:1203713.

551. Zhang Z, Zhou S, Jiang X et al. The role of the Nrf2/Keap1 pathway in obesity and metabolic syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015 Mar;16(1): 35-45.

552. Zhao H, Chen S, Gao K et al. Resveratrol protects against spinal cord injury by activating autophagy and inhibiting apoptosis mediated by the SIRT1/AMPK signaling pathway. *Neuroscience*. 2017;348:241-251.

553. Zhao RZ, Jiang S, Zhang L, Yu ZB. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling. *Int J Mol Med*. 2019 Jul;44(1):3-15.

554. Zhao X, Sun G, Zhang J et al. Dimethyl Fumarate Protects Brain From Damage Produced by Intracerebral Hemorrhage by Mechanism Involving Nrf2. *Stroke*. 2015;46(7):1923-1928.

555. Zhou Q, Zhang N, Hu T et al. Dietary phenolic-type Nrf2-activators: implications in the control of toxin-induced hepatic disorders. *Food Funct*. 2022 May 23;13(10):5480-5497.

556. Zhu T, Li M, Zhu M et al. Epigallocatechin-3-gallate alleviates type 2 diabetes mellitus via β -cell function improvement and insulin resistance reduction. *Iran J Basic Med Sci*. 2022 Apr;25(4):483-488.

557. Zhu X, Liu Q, Wang M et al. Activation of Sirt1 by resveratrol inhibits TNF- α induced inflammation in fibroblasts. *PLoS One*. 2011;6(11):e27081.

558. Zimmet P, Alberti KGMM, Stern N et al. The Circadian Syndrome: is the Metabolic Syndrome and much more! *J Intern Med*. 2019 Aug;286(2):181-191.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Белікова ОІ, Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив інгібітора ядерного чинника κВ на біохімічні маркери синдрому інсулінорезистентності в умовах гіпопінеалізму та призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. Світ медицини та біології. 2017;(3):80-82. (**Web of Science**) (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

2. Белікова ОІ, Черно ВС, Френкель ЮД, Костенко ВО. Вплив хронічної гіпомелатоніємії на вуглеводний і ліпідний обмін за умов призначення щурам «дієти західного типу». Фізіол. журн. 2018;64(3):52-60. (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

3. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив піролідиндитіокарбамату амонію на утворення активних форм кисню та азоту в печінці щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;21(3):214-218. DOI: 10.31718/2077-1096.21.3.214 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

4. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Поліфеноли як засоби корекції оксидативно-нітрозативного стресу в скелетних м'язах щурів за умов експериментального метаболічного синдрому. Актуальні проблеми

сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;21(4):164-168. DOI: 10.31718/2077-1096.21.4.164 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

5. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив біофлавоноїдів на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в головному мозку щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2021;15(6):406-413. DOI: 10.33250/15.06.406 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

6. Френкель ЮД, Зюзін ВО, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив епігалокатехін-3-галату та кверцетину на утворення активних форм кисню та азоту в печінці щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті. Фізіол. журн. 2022; 68(1):20-27. DOI: 10.15407/fz68.01.020 (**Scopus, Q4**) (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

7. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Індукція транскрипційного фактора Nrf2 пригнічує продукцію активних форм кисню і азоту в печінці щурів при моделюванні метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(1):129-133. DOI: 10.31718/2077-1096.22.1.129 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

8. Frenkel YD, Chernov VS, Kostenko VO. Nrf2 induction alleviates metabolic disorder and systemic inflammatory response in rats under a round-the-clock lighting and high-carbohydrate-lipid diet. Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases. 2022;29(2):194-201. DOI: 10.46389/rjd-2022-

1092 (**Scopus, Q4**) (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

9. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив куркуміну на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах печінки щурів при моделюванні метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(2):81-85. DOI: 10.31718/2077-1096.22.2.81 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

10. Frenkel YuD, Chernov VS, Kharchenko OV, Larycheva OM, Chebotar LD, Pshychenko VV, Kostenko VO. Main pathomorphological changes of liver tissues in experimental metabolic syndrome. Світ медицини та біології. 2022;(2):242-247. DOI: 10.26724/2079-8334-2022-2-80-242-247 (**Web of Science**) (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

11. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив куркуміну на систему оксиду азоту в скелетних м'язах щурів за умов експериментального метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(3-4):173-176. DOI: 10.31718/2077-1096.22.3.4.173 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

12. Frenkel Y, Chernov V, Kostenko H, Chopra H, Gautam RK, Kostenko V. Dietary Supplementation with Resveratrol Attenuates Serum Melatonin Level, Pro-Inflammatory Response and Metabolic Disorder in Rats Fed High-Fructose High-Lipid Diet under Round-the-Clock Lighting. Pathophysiology. 2023 Feb; 30(1):37-47. DOI: 10.3390/pathophysiology30010005 (**Scopus, Q2**) (Особистий

внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

13. Frenkel Y, Chernov V, Kostenko H, Kostenko V. Resveratrol attenuates the development of nitro-oxidative stress in the liver of rats under a round-the-clock lighting and high-carbohydrate-lipid diet. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. 2023;30(1):48-54. DOI: 10.46389/rjd-2023-1217 (**Scopus, Q4**) (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

14. Frenkel YD, Chernov VS, Zyuzin VO, Pshychenko VV, Starchenko II, Kostenko VO, Stepanchuk AP. Pathomorphological state of liver tissues in rats with experimental metabolic syndrome with quercetin correction. *Світ медицини та біології*. 2023;(1):242-247. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-243-247 (**Web of Science**) (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

15. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив модуляторів факторів транскрипції NF-κB і Nrf2 на показники оксидативно–нітрозативного стресу в скелетних м'язах щурів за умов хронічної гіпомелатоніемії та вуглеводно-ліпідної дієти. *Фізіол. журн*. 2023;69(2): 11-18. DOI: 10.15407/fz69.02.011 (**Scopus, Q4**) (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

16. Френкель ЮД, Зюзін ВО, Черно ВС. Вплив куркуміну на перекисне окиснення ліпідів у головному мозку щурів за умов цілодобового освітлення та висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2023;23(2,ч.2):55-58. DOI: 10.31718/2077-1096.23.2.2.55 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

17. Френкель ЮД, Зюзін ВО, Черно ВС. Куркумін відновлює баланс NO-синтаз у півкулях головного мозку щурів на тлі цілодобового освітлення за умов дієти з високим вмістом фруктози та жирів. Проблеми екології та медицини. 2023;27(3-4):32-34. DOI: 10.31718/mer.2023.27.3-4.06 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

18. Френкель ЮД, Черно ВС. Епігалокатехін-3-галат полегшує метаболічні розлади в організмі щурів за умов цілодобового освітлення на тлі призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(3):151-154. DOI: 10.31718/2077-1096.23.3.151 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

19. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Ефективність комбінованого застосування мелатоніну та ресвератролу за умов цілодобового освітлення на тлі висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):257-260. DOI: 10.31718/2077-1096.23.4.257 (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

20. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Дія мелатоніну та кверцетину на запалення та метаболізм за умов цілодобового освітлення та висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. Фізіол. журн. 2024;70(1):43-51. DOI: 10.15407/fz70.01.043 (**Scopus, Q4**) (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

21. Белікова ОІ, Френкель ЮД, Костенко ВО. Роль активації транскрипційного чинника κB у патогенезі метаболічних розладів за умов дефіциту утворення мелатоніну. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: ІХ науково-практична конференція (Тернопіль, 29-30 вересня 2016 р.): мат. Тернопіль; 2016. С. 5-6. (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, підготовка тез доповіді).

22. Костенко ВО, Белікова ОІ, Богданов ОВ, Ковальова ІО, Соловійова НВ, Френкель ЮД, Хміль ДО, Черно ВС, Шаталін БО. Механізми дизрегуляції системи оксиду азоту в організмі ссавців за умов надмірного надходження його донаторів. Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції: VII національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю (5-7 жовтня 2016 р.): тези доп. Харків: Вид-во НФаУ; 2016. С. 119. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо утворення активних форм нітрогену в чутливих до змін фотоперіоду органах при відтворенні метаболічного синдрому).

23. Єлінська АМ, Френкель ЮД, Коваль МС, Ковальова ІО, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Роль редокс-чутливих транскрипційних чинників у механізмах окисно-нітрозативного стресу. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: Х науково-практична конференція з міжнародною участю (Тернопіль, 5-6 жовтня 2017 р.): мат. Тернопіль; 2017. С. 16. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу інгібіторів $\text{NF-}\kappa\text{B}$ на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу за умов експериментального метаболічного синдрому).

24. Єлінська АМ, Френкель ЮД, Белікова ОІ, Коваль МС, Ковальова ІО, Костенко ВО. Роль інгібіторів та індукторів редокс-чутливих транскрипційних чинників у фармакологічній регуляції окисно-нітративного стресу. Національний з'їзд фармакологів України (Запоріжжя, 18-20 жовтня

2017 року): тези доп. Запоріжжя; 2017. С.42. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу модуляторів редокс-чутливих транскрипційних факторів на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу за умов експериментального метаболічного синдрому).

25. Єлінська АМ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив індукторів системи Keap1 / Nrf2 / ARE на продукцію активних форм кисню і азоту за умов системної запальної відповіді. Multilevel Prevention and Diagnosis in Oncology: Ukraine Pathophysiology and Biobank Conference (Харків, 1-2 лютого 2018 р.). Харків; 2018. С. 29. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу індукторів системи Keap1 / Nrf2 / ARE на продукцію активних форм кисню і азоту за умов експериментального метаболічного синдрому).

26. Костенко ВО, Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Соловйова НВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Інгібітори активації транскрипційних чинників NF-κB та AP-1 як засоби профілактики та патогенетичної терапії окисно-нітрозативного стресу. Бюлл. XVII чтений им. В.В. Подвысоцкого (г. Одесса, 24–25 мая 2018 г.). Одесса; 2018. С. 110-111. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу специфічних і природних інгібіторів активації NF-κB на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу за умов експериментального метаболічного синдрому).

27. Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Роль редоксчутливих чинників транскрипції в механізмах деструкції сполучної тканини. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: XI науково-практична конференція з міжнародною участю (Тернопіль, 4–5 жовтня 2018 р.): мат. Тернопіль; 2018. С. 43- 44. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу специфічних і природних інгібіторів активації NF-κB на метаболізм за умов експериментального метаболічного синдрому).

28. Козаєва РС, Багмут ІЮ, Єлінська АМ, Швайковська ОО, Френкель ЮД, Черно ВС. Протективна роль сигнальної системи Nrf2/ARE за умов

інтоксикацій та системної запальної відповіді. Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики: VII пленум Укр. наук. тов. патофізіологів та наук.-практ. конф., присвячені 110-річчю з дня народження чл.-кор. АМН СРСР, проф. М.Н. Зайка: мат. доп. (Полтава, 11-12 жовтня 2018 р.). Полтава; 2018. С. 35. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу індукторів системи Nrf2 / ARE на маркери запалення за умов експериментального метаболічного синдрому).

29. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Модулятори редоксчутливих транскрипційних чинників як засоби контролю формування патологічної системи на молекулярному рівні. Бюл. XVIII читань ім. В.В. Підвисоцького (м. Одеса, 21-22 травня 2019 р.). Одеса; 2019. С. 100-101. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу модуляторів редоксчутливих транскрипційних факторів на механізми патологічного системогенезу за умов експериментального метаболічного синдрому).

30. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Роль редоксчутливих чинників транскрипції в патогенезі дизрегуляторної патології. Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми»: науково-практична конференція з міжнародною участю» (м. Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р.). Івано-Франківськ; 2019. С. 28-29. (Безпосередньо здобувачем обґрунтовано погляд на метаболічний синдром як дизрегуляторну патологію, пов'язану з порушеннями активації редокс-чутливих транскрипційних факторів).

31. Костенко ВО, Єлінська АМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Редоксчутливі транскрипційні фактори як детермінанти патологічного системогенезу. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: II науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю (Харків,

21 листопада 2019 р.): тези доп. Харків: Вид-во НФаУ; 2019. С. 149-150. (Безпосередньо здобувачу належать результати щодо ролі редокс-чутливих факторів транскрипції у формуванні патологічної системи при цілодобовому освітленні щурів).

32. Костенко ВО, Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Дизрегуляторні механізми окисно-нітрозативного стресу в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доп. VIII національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (13-15 травня 2020 р.). Одеса; 2020. Т.1. С. 255-256. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо дизрегуляторних механізмів оксидативно-нітрозативного стресу за умов призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти та цілодобового освітлення).

33. Костенко ВО, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Шапошніков ЄС, Швайковська ОО. Роль перманентної активації редоксчутливих транскрипційних факторів у патогенезі системної запальної відповіді. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: III науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 19 листопада 2020 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 147-148. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу модуляторів редокс-чутливих транскрипційних факторів на розвиток системної запальної відповіді за умов призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти та цілодобового освітлення).

34. Frenkel Yu, Chernov V, Kostenko V. Complex effects of round-the-clock light and high-calorie carbohydrate-lipid diet on carbohydrate and lipid metabolism in rats. Abstracts from the 18th Annual World Congress on Insulin Resistance, Diabetes & Cardiovascular Disease (Los Angeles, California, USA, Dec. 3-5, 2020). *Metab Clin Exp*. 2021; 116 (Suppl.): 154617. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154617 (Особистий внесок здобувача – аналіз

літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, підготовка тез доповіді).

35. Костенко ВО, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Поліфенол епігалокатехін-3-галат як засіб корекції метаболічних наслідків системної запальної відповіді. Перші читання, присвячені Д.О. Альперну «Актуальні питання патологічної фізіології» (Харків, 26 березня 2021 р.): матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (до 150-річчя кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д.О. Альперна). Харків: ХНМУ; 2021. С. 74. (Безпосередньо здобувачу належать дані щодо впливу епігалокатехін-3-галату на маркери системної запальної відповіді за умов експериментального метаболічного синдрому).

36. Френкель ЮД, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС. Перспективи застосування біофлавоноїдів – модуляторів транскрипційних факторів як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: III науково-практичної конференції з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 12 травня 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 168-169. (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, підготовка тез доповіді).

37. Френкель ЮД, Гутнік ОМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС, Костенко ВО. Поліфеноли як засоби корекції системної запальної відповіді в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.). Одеса; 2021. Т.2. С. 207-208. (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, підготовка тез доповіді).

38. Френкель ЮД, Черно ВС, Гаврилюк ІМ, Пшиченко ВВ. Патоморфологія печінки щурів при експериментальному утриманні на

вуглеводно-ліпідній дієті. Могилянські читання – 2022: Досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні: глобальний, національний та регіональний аспекти. XXV Всеукраїнська науково-практична конференція. Актуальні питання медицини та фармації (Миколаїв, 7-11 листопада 2022 р.). Миколаїв: ЧНУ ім. Петра Могили; 2022. С. 1-4. (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, підготовка тез доповіді).

39. Френкель ЮД, Рябушко РМ, Черно ВС, Костенко ВО. Поєднана дія мелатоніну та поліфенолів на маркери запалення та метаболічні розлади за умов експериментального відтворення різних моделей гіпомелатонінемії та системної запальної відповіді. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: VI науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 16 листопада 2023 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2023. С. 492-493. (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, підготовка тез доповіді).

3) які додатково відображають наукові результати дисертації:

40. Френкель ЮД, Белікова ОІ, Черно ВС, Ларичева ОМ, Чеботар ЛД, винахідники; Френкель ЮД, заявник і патентовласник. Спосіб моделювання метаболічного синдрому. Патент України 122249; заявл. 24.07.2017, опубл. 26.12.2017, бюл. № 24. (Дисертант є заявником цього документу та патентовласником, безпосередньо здобувачу належать дані щодо дослідження біохімічних маркерів метаболічного синдрому при відтворенні експериментальної моделі).

41. Чеботар ЛД, Цвях ОО, Ларичева ОМ, Пшиченко ВВ, Френкель ЮД, Анасевич ЯМ, Соловійов ВВ, Кузнецова ТЮ, Костенко ВО, Соловійова НВ. Органні ефекти мелатоніну: монографія. Миколаїв: Іліон; 2018. 236 с.

(Особистий внесок здобувача – аналіз літературних даних та інтерпретація результатів щодо антиоксидантної та протизапальної дії мелатоніну).

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. IX науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» (Тернопіль, 29–30 вересня 2016 р., усна доповідь).
2. VII національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції» (Харків, 5-7 жовтня 2016 р., стендова доповідь).
3. X науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» (Тернопіль, 5–6 жовтня 2017 р., публікація матеріалів).
4. V національний з'їзд фармакологів України (Запоріжжя, 18–20 жовтня 2017 р., публікація матеріалів).
5. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Багаторівнева профілактика та діагностика в онкології», присвячена 95-річчю з дня заснування Харківської медичної академії післядипломної освіти (Харків, 1-2 лютого 2018 р., публікація матеріалів).
6. XVII читання ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 24–25 травня 2018 р., публікація матеріалів).
7. XI науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» (Тернопіль, 4–5 жовтня 2018 р., публікація матеріалів).
8. VII пленум Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практична конференція «Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики», присвячені 110-річчю з дня народження члена-кореспондента АМН СРСР, професора М.Н. Зайка (Полтава, 10-12 жовтня 2018 р., стендова доповідь).

9. XVIII читання ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 21–22 травня 2019 р., публікація матеріалів).
10. Науково-практична конференція з міжнародною участю Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми» (Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р., усна доповідь).
11. II науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 21 листопада 2019 р., публікація матеріалів).
12. VIII національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 13–15 травня 2020 р., 6-8 жовтня 2021 р., публікація матеріалів).
13. III науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 19 листопада 2020 р., публікація матеріалів).
14. VIII щорічний Всесвітній конгрес з інсулінорезистентності, діабету та серцево-судинних захворювань (Лос-Анджелес, Каліфорнія, США, 3-5 грудня 2020 р., стендова доповідь).
15. Всеукраїнська науково-практична конференція Перші читання, присвячені Д.О. Альперну «Актуальні питання патологічної фізіології» (Харків, 26 березня 2021 р., публікація матеріалів).
16. III науково-практична конференція з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 12 травня 2021 р., публікація матеріалів).
17. XXV Всеукраїнська науково-практична конференція «Могилянські читання – 2022: Досвід та тенденції розвитку суспільства в Україні: глобальний, національний та регіональний аспекти. Актуальні питання медицини та фармації» (Миколаїв, 7-11 листопада 2022 р., усна доповідь).

18. VI науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 16 листопада 2023 р., публікація матеріалів).

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
доктор медичних наук, професор

« 13 » червня 2024 р.

Аркадій ШУЛЬГАЙ

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Пропозиція для впровадження:* Вплив поліфенолів на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу за умов експериментального метаболічного синдрому та цілодобового освітлення.

2. *Установа-розробник:* Чорноморський національний університет імені Петра Могили, медичний інститут, корпус №4, вулиця Десантників, 68, Миколаїв, 54000, к.мед.н., доцент Юрій Френкель.

3. *Джерело інформації:*

Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив біофлавоноїдів на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в головному мозку щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2021;15(6):406-413. DOI: 10.33250/15.06.406

Френкель ЮД, Зюзін ВО, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив епігалокатехін-3-галату та кверцетину на утворення активних форм кисню та азоту в печінці щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті. Фізіол. журн. 2022; 68(1):20-27. DOI: 10.15407/fz68.01.020

Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив куркуміну на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах печінки щурів при моделюванні метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(2):81-85. DOI: 10.31718/2077-1096.22.2.81

Frenkel Y, Chernov V, Kostenko H, Kostenko V. Resveratrol attenuates the development of nitro-oxidative stress in the liver of rats under a round-the-clock lighting and high-carbohydrate-lipid diet. Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases. 2023;30(1):48-54. DOI: 10.46389/rjd-2023-1217

4. *Базова установа, яка проводить впровадження:* Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. Кафедра патологічної фізіології.

5. *Термін впровадження:* 2023-2024 н.р.

6. *Форма впровадження:* навчальний процес, у курсі лекцій та практичних занять за темами «Запалення», «Порушення вуглеводного і ліпідного метаболізму».

7. *Зауваження і пропозиції:* Не вносилися.

8. *Обговорено* на засіданні кафедри «13» червня 2024 р., протокол № 6.

Відповідальна за впровадження:
завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського національного медичного
університету імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України,
д.мед.н., професорка



Ольга ДЕНЕФІЛЬ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Роль ядерного чинника кВ у патогенезі метаболічного синдрому за умов гіпопінеалізму та висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти.
2. **Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** Чорноморський національний університет імені Петра Могили, медичний інститут, корпус №4, вулиця Десантників, 68, Миколаїв, 54000., к.мед.н., доцент Френкель Ю.Д.
3. **Джерела інформації:**
Белікова ОІ, Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив інгібітора ядерного чинника кВ на біохімічні маркери синдрому інсулінорезистентності в умовах гіпопінеалізму та призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. Світ медицини та біології. 2017;(3):80-82.
Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив піролідиндитіокарбамату амонію на утворення активних форм кисню та азоту в печінці щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;21(3):214-218.
Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив модуляторів факторів транскрипції NF-кВ і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в скелетних м'язах щурів за умов хронічної гіпомелатоніемії та вуглеводно-ліпідної дієти. Фізіол. журн. 2023;69(2):11-18.
4. **Впроваджено:** на кафедрі патофізіології Івано-Франківського національного медичного університету.
5. **Форма впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та практичних заняттях за темами: «Запалення» та «Порушення вуглеводного та ліпідного обмінів».
6. **Результати впровадження:** використання результатів роботи Френкель Ю.Д. у навчальному процесі дозволяє поглибити знання про роль транскрипційних факторів у розвитку метаболічних порушень за умов гіпопінеалізму та висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти.
7. **Термін впровадження:** 2024 р.
8. **Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патофізіології
Івано-Франківського національного медичного університету,
Заслужений діяч науки і техніки України,
д. мед. н., професор

Любомир ЗАЯЦЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи Полтавського державного медичного університету, професор



Валентин Дворник

* « 12 » червня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Експериментальне моделювання метаболічного синдрому на гризунах.

2. Установа-розробник: Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв. К.мед.н., доцент Френкель Юрій Давидович.

3. Джерело інформації:

Патент України на корисну модель:

Френкель ЮД, Белікова ОІ, Черно ВС, Ларичева ОМ, Чеботар ЛД, винахідники; Френкель ЮД, заявник і патентовласник. Спосіб моделювання метаболічного синдрому. Патент України 122249; заявл. 24.07.2017, опубл. 26.12.2017, бюл. № 24.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Полтавський державний медичний університет, кафедра патофізіології. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патофізіології, протокол № 20 від 11.06.2024 р.

5. Термін впровадження: 2023-2024 н.р.

6. Форма впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та практичних заняттях за темою «Патофізіологія вуглеводного та ліпідного метаболізму», у наукових дослідженнях.

7. Зауваження і пропозиції: Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патофізіології
Полтавського державного
медичного університету,
д.мед.н., професор

Віталій Костенко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
та питань розвитку
Чорноморського національного
університету імені Петра Могили,
д.мед.н., професор
Микола Клименко

«26»

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Поліфеноли як засоби корекції порушень вуглеводного та ліпідного обміну та системної запальної відповіді за умов експериментального метаболічного синдрому та цілодобового освітлення.

2. Установа-розробник: Чорноморський національний університет імені Петра Могили, корпус №4, вулиця 68 Десантників, 10, Миколаїв, Миколаївська область, 54000. Докторант Френкель Юрій Давидович.

Френкель Ю.Д., Зюзін В.О., Черно В.С., Костенко В.О. Вплив епігалокатехін-3-галату та кверцетину на утворення активних форм кисню та азоту в печінці щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті. Фізіол. журн. 2022; 68(1):20-27. DOI: 10.15407/fz68.01.020

Frenkel Y, Chernov V, Kostenko H, Chopra H, Gautam RK, Kostenko V. Dietary Supplementation with Resveratrol Attenuates Serum Melatonin Level, Pro-Inflammatory Response and Metabolic Disorder in Rats Fed High-Fructose High-Lipid Diet under Round-the-Clock Lighting. Pathophysiology. 2023 Feb; 30(1):37-47. DOI: 10.3390/pathophysiology 30010005

Френкель Ю.Д., Черно В.С. Епігалокатехін-3-галат полегшує метаболічні розлади в організмі щурів за умов цілодобового освітлення на тлі призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(3):151-154. DOI: 10.31718/2077-1096.23.3.151

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Чорноморський національний університет імені Петра Могили, корпус №4, вулиця 68 Десантників, 10, Миколаїв, Миколаївська область, 54000.

5. Термін впровадження: 2024-2025 н.р.

6. Форма впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри - лекційному курсі та практичних заняттях з курсу патофізіології (за темами «Запалення» та «Порушення вуглеводного та ліпідного метаболізму»).

7. Зауваження і пропозиції: Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
Завідувачка кафедри медичної біології та фізики,
мікробіології, гістології, фізіології
та патофізіології Чорноморського національного
університету імені Петра Могили,
канд. біол. наук, доцент



Ольга Корольова

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету,
доктор медичних наук, професор,



Вадим ВІЗІР

« _____ » _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Роль транскрипційного фактора Nrf2 у розвитку метаболічних розладів і системної запальної відповіді за умов цілодобового освітлення та дієти з високим вмістом вуглеводів і ліпідів.

2. Установа, автор: Чорноморський національний університет імені Петра Могили, медичний інститут, корпус №4, вулиця Десантників, 68, Миколаїв, 54000., докторант Френкель Юрій Давидович.

3. Джерела інформації:

Frenkel YD, Chernov VS, Kostenko VO. Nrf2 induction alleviates metabolic disorder and systemic inflammatory response in rats under a round-the-clock lighting and high-carbohydrate-lipid diet. Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases. 2022;29(2):194-201.

Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Індукція транскрипційного фактора Nrf2 пригнічує продукцію активних форм кисню і азоту в печінці щурів при моделюванні метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(1):129-133.

Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив модуляторів факторів транскрипції NF-κB і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в скелетних м'язах щурів за умов хронічної гіпомелатоніемії та вуглеводно-ліпідної дієти. Фізіол. журн. 2023;69(2):11-18.

4. Де впроваджено: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. Кафедра патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології,

5. Форма впровадження: навчальний процес, у курсі лекцій та практичних занять за темами «Запалення», «Патофізіологія вуглеводного обміну».

6. Ефективність впровадження: викладається додаткова інформація, що сприяє кращому засвоєнню матеріалу.

7. Строки впровадження: 2023-2024 н.р.

8. Зауваження та пропозиції: Немає.

9. Обговорено на засіданні кафедри «dl» 06 2024 р., протокол № 15

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка кафедри патологічної фізіології
з курсом нормальної фізіології

Запорізького державного медико-фармацевтичного університету,
д.мед.н., професор

Ольга ГАНЧЕВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи Дніпровського державного
медичного університету,
кандидат медичних наук,
доцент

Сергій ЗАХАРОВ



«*Сергій*» 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Вплив кверцетину на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу та запалення.

2. Установа-розробник: Чорноморський національний університет імені Петра Могили, медичний інститут, корпус №4, вулиця Десантників, 68, Миколаїв, 54000., к.мед.н., доцент Френкель Юрій Давидович.

3. Джерела інформації:

Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив біофлавоноїдів на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в головному мозку щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2021;15(6):406-413. DOI: 10.33250/15.06.406

15. Frenkel YD, Chernov VS, Zyuzin VO, Pshychenko VV, Starchenko II, Kostenko VO, Stepanchuk AP. Pathomorphological state of liver tissues in rats with experimental metabolic syndrome with quercetin correction. Світ медицини та біології. 2023;(1):242-247. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-243-247

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Дніпровський державний медичний університет, кафедра патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології.

5. Термін впровадження: 2023-2024 н.р.

6. Форма впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри - лекційному курсі та практичних заняттях з теми «Запалення».

7. Зауваження і пропозиції: Не вносилися.

Відповідальна за впровадження:

Доцент кафедри патологічної анатомії,
судової медицини та патологічної фізіології

Дніпровського державного
медичного університету,

к.мед.н., доцент

Юлія КОЗЛОВА