

Міністерство охорони здоров'я України
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Моргун Євген Олександрович

УДК 616-006:615.28:616-002-008:612.08

ДИСЕРТАЦІЯ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ПОЄДНАНОГО ВПЛИВУ
ПРОТИПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ – ІНГІБІТОРІВ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ
ФАКТОРІВ NF- κ B ТА AP-1 З ІНДУКТОРАМИ NRF2 У
ПАТОГЕНЕТИЧНІЙ ТЕРАПІЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

222 Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Науковий керівник

Соловйова Наталія Веніамінівна
кандидат медичних наук, доцент

Полтава – 2025

АНОТАЦІЯ

Моргун Є.О. Експериментальне обґрунтування поєднаного впливу протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 з індукторами Nrf2 у патогенетичній терапії системної запальної відповіді. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2025; Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2025.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і розв’язання наукового завдання, що полягає у з’ясуванні ефективності застосування протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 у комбінації з індукторами сигнального шляху Nrf2–ARE як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді та її метаболічних наслідків.

Експерименти виконані на 70 білих самцях щурів лінії Вістар масою (200 ± 20) г. Використовували експериментальні, біохімічні та математико-статистичні методи дослідження.

Виявлено, що застосування специфічних інгібіторів прозапальних транскрипційних факторів бортезомібу та SR 11302 після курсового введення ліпополісахариду *Salmonella typhi* достовірно знижує вміст церулоплазміну – маркера СЗВ – у сироватці крові щурів (на 23,3% і 24,5% відповідно, $P < 0,001$). Препарати нормалізують співвідношення індукцибельної та конститутивної активності NO-синтази (зменшення індукцибельної активності на 42,7% і 44,7%, $P < 0,001$; збільшення конститутивної – у 2 рази, $P < 0,02$), знижують концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-активних сполук) у крові та підвищують її антиоксидантний потенціал. Бортрезоміб сприяє частковому відновленню активності аргінази, що свідчить про його

потенційну роль у корекції метаболізму L-аргініну. Натомість SR 11302 чинить пригнічувальний вплив на загальну активність аргінази.

Показано, що редокс-чутливі транскрипційні фактори NF- κ B та AP-1 відіграють важливу роль у патогенезі порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму, асоційованих із системною запальною відповіддю. Введення бортезомібу та SR 11302 за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді достовірно знижує концентрацію глюкози в сироватці крові (на 30,9%, $P<0,001$ і 21,5%, $P<0,05$ відповідно), а також вміст холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (на 30,3% і 24,7% відповідно, $P<0,001$) і тригліцеридів (на 30,1% і 25% відповідно, $P<0,001$).

Застосування специфічного індуктора сигнального шляху Nrf2–ARE – диметилфумарату – та природного індуктора – кверцетину – на тлі моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді знижує у сироватці крові концентрацію церулоплазміну (на 19,1% і 22,1% відповідно, $P<0,001$), активність індукцибельної ізоформи NO-синтази (на 38,0% і 33,3% відповідно, $P<0,001$), підвищує активність її конститутивних ізоферментів (у 2 рази, $P<0,01$ і $P<0,02$ відповідно), знижує інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів і підвищує антиоксидантний потенціал крові. Обидва препарати сприяють частковому відновленню активності аргінази, що вказує на їхню потенційну роль у відновленні метаболізму L-аргініну.

Фактор транскрипції Nrf2 виконує виражену захисну функцію у разі розвитку метаболічних порушень, асоційованих із системною запальною відповіддю. Зокрема, введення кверцетину, на відміну від диметилфумарату, сприяє нормалізації рівня глюкози в сироватці крові. Обидва препарати достовірно знижують вміст холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (на 25,8% і 31,5% відповідно, $P<0,001$) та тригліцеридів (на 26,5% і 31,1% відповідно, $P<0,001$). Крім того, кверцетин, на відміну від диметилфумарату, збільшує вміст холестерину ліпопротеїнів високої щільності (на 35,9%, $P<0,01$).

Вперше виявлено, що поєднане застосування бортезомібу з індукторами сигнального шляху Nrf2–ARE (диметилфумаратом або кверцетином) за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді призводить до нормалізації концентрації церулоплазміну в сироватці крові, що свідчить про синергічну протизапальну дію таких комбінацій. Також комбінація бортезомібу з індукторами сигнального шляху Nrf2–ARE чинить вираженіший вплив на синтез оксиду азоту, ніж монотерапія, за рахунок пригнічення індукцибельної ізоформи NO-синтази та активації аргіназного шляху метаболізму L-аргініну. Найбільш помітне зниження інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів у крові спостерігається при поєднаному введенні бортезомібу з кверцетином.

Вперше показано, комбінація препаратів – бортезомібу з диметилфумаратом або кверцетином – за умов моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді значно покращує ліпідний профіль крові, забезпечуючи більш ефективне зниження концентрації холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності та тригліцеридів у сироватці порівняно з монотерапією кожним із препаратів.

Вперше виявлено, що поєднане інгібування транскрипційного фактора AP-1 (із застосуванням SR 11302) та активація захисного сигнального шляху Nrf2–ARE (за допомогою диметилфумарату або кверцетину) за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді зумовлює виражені протизапальні та антинітрозативні ефекти. Це проявляється більш значним зниженням концентрації церулоплазміну в сироватці крові, пригніченням індукцибельної NO-синтази та активацією аргіназного шляху метаболізму амінокислоти L-аргініну порівняно з монотерапією відповідними препаратами.

Комбінація SR 11302 з диметилфумаратом, на відміну від його поєднання з кверцетином, не посилює антиоксидантну дію за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Навпаки, у цій

групі вірогідно збільшується концентрація ТБК-активних сполук у крові (на 30,1%, $P < 0,01$) та їхній приріст після прооксидантної інкубації, що свідчить про можливу антагоністичну взаємодію між SR 11302 та диметилфумаратом у контексті гальмування процесів пероксидного окиснення ліпідів.

Вперше показано, комбіноване введення SR 11302 з індукторами транскрипційного фактора Nrf2 – диметилфумаратом і кверцетином – за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді забезпечує вищу ефективність у зниженні концентрації холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності та тригліцеридів у сироватці крові щурів порівняно з монотерапією. Крім того, комбінація SR 11302 із кверцетином сприяє нормалізації рівня глюкози та підвищенню вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності у сироватці крові.

Ключові слова: запалення, ліпополісахарид, системна запальна відповідь, транскрипційні фактори, оксидативно-нітрозативний стрес, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, NO-синтаза, метаболізм, протипухлинні препарати, бортезоміб, кверцетин, кров, щури.

SUMMARY

Morhun Ye.O. Experimental justification of the combined effect of antitumor agents – inhibitors of transcription factors NF- κ B and AP-1 – with Nrf2 inducers in the pathogenetic therapy of systemic inflammatory response. – Qualification scientific work (on the rights of the manuscript).

Dissertation for a Doctor of Philosophy Degree, Specialty “Medicine”. – Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2025; Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2025.

This dissertation presents a theoretical generalization and proposes a solution to a scientific problem, which consists in assessing the effectiveness of using antitumor agents – specifically, inhibitors of the transcription factors NF- κ B and AP-1 – in combination with inducers of the Nrf2–ARE signalling pathway, as a strategy for pathogenetic therapy of systemic inflammatory response (SIR) and its associated metabolic consequences.

The experiments were conducted on 70 male Wistar rats weighing (200 $\pm$ 20) g. Experimental, biochemical, and mathematical-statistical research methods were applied.

This study demonstrated that administration of specific inhibitors of pro-inflammatory transcription factors – bortezomib and SR 11302—following repeated injections of *Salmonella typhi* lipopolysaccharide significantly reduced serum ceruloplasmin levels, a biomarker of systemic inflammatory response (SIR), by 23.3% and 24.5%, respectively ($P<0.001$). Both agents normalized the balance between inducible and constitutive nitric oxide synthase (NOS) activity, showing a 42.7% and 44.7% reduction in inducible NOS activity ($P<0.001$) and a twofold increase in constitutive NOS activity ($P<0.02$). They lowered the concentration of thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) in the blood and enhanced total antioxidant capacity. Bortezomib contributed to the partial restoration of arginase activity, suggesting a potential role in L-arginine

metabolism correction, while SR 11302 exhibited a suppressive effect on total arginase activity.

The study showed that redox-sensitive transcription factors NF- κ B and AP-1 play a significant role in the pathogenesis of carbohydrate and lipid metabolism disorders associated with SIR. Under LPS-induced conditions, both bortezomib and SR 11302 significantly reduced serum glucose levels, by 30.9%, $P < 0.001$ and 21.5%, ($P < 0.05$), respectively, as well as very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) by 30.3% and 24.7%, ($P < 0.001$), and triglycerides by 30.1% and 25%, ($P < 0.001$).

The administration of dimethyl fumarate, a specific Nrf2–ARE pathway inducer, and quercetin, a natural inducer, under conditions of LPS-induced SIR resulted in a reduction in serum ceruloplasmin levels, by 19.1% and 22.1%, respectively ($P < 0.001$), suppressed inducible NOS activity by 38.0% and 33.3%, respectively ($P < 0.001$), and enhanced constitutive NOS isoform activity (twofold increase, $P < 0.01$ and $P < 0.02$, respectively). These agents also reduced in lipid peroxidation intensity, and elevated overall antioxidant capacity. Both compounds promoted partial restoration of arginase activity, indicating their potential to restore L-arginine metabolism.

The transcription factor Nrf2 was found to perform a pronounced protective function in the metabolic disturbances associated with SIR. Notably, quercetin, but not dimethyl fumarate, normalized serum glucose levels. Both compounds significantly reduced very-low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) levels by 25.8% and 31.5%, respectively ($P < 0.001$), and triglyceride levels by 26.5% and 31.1%, respectively ($P < 0.001$). Moreover, quercetin, unlike dimethyl fumarate, increased high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) by 35.9% ($P < 0.01$).

This study provides the first evidence that combining bortezomib with Nrf2–ARE pathway inducers (dimethyl fumarate or quercetin) yields a synergistic anti-inflammatory response under LPS-induced SIR, as confirmed by normalization of serum ceruloplasmin levels. These combination exert a more

pronounced effect on nitric oxide synthesis than monotherapy through concurrent suppression of iNOS activity and stimulation of the arginase-dependent L-arginine pathway. The most significant reduction in lipid peroxidation intensity was observed under the combined administration of bortezomib and quercetin.

This is the first demonstration that such combinations, bortezomib and dimethyl fumarate, or bortezomib and quercetin, significantly improves the blood lipid profile in LPS-induced SIR, achieving more effective reductions in serum VLDL-C and triglyceride concentrations compared to monotherapy.

This study also provides the first evidence that combined inhibition of AP-1 using SR 11302 and activation of the Nrf2–ARE protective signaling pathway via dimethyl fumarate or quercetin under SIR conditions exerted potent anti-inflammatory and anti-nitrosative effects. These effects were manifested as a more pronounced reduction in serum ceruloplasmin levels, stronger suppression of iNOS activity, and enhanced stimulation of the arginase-mediated L-arginine metabolic pathway compared to the effects of each agent administered individually.

However, the combination of SR 11302 with dimethyl fumarate, unlike its combination with quercetin, did not enhance the antioxidant effect under SIR conditions. On the contrary, this group demonstrated a statistically significant increase in serum thiobarbituric acid-reactive substances levels (by 30.1%, $P < 0.01$) and in their increase after pro-oxidant incubation, suggesting a possible antagonistic interaction between SR 11302 and dimethyl fumarate in terms of inhibiting lipid peroxidation.

This study is the first to demonstrate that the combined administration of SR 11302 with Nrf2 inducers – dimethyl fumarate and quercetin – under LPS-induced SIR conditions resulted in superior reductions in serum VLDL-C and triglycerides compared to monotherapy. Moreover, the combination of SR 11302 and quercetin contributes to glucose normalization and increased serum HDL-C levels.

Keywords: inflammation, lipopolysaccharide, systemic inflammatory response, transcription factors, oxidative-nitrosative stress, lipid peroxidation, antioxidant system, nitric oxide synthase, metabolism, antitumor agents, bortezomib, quercetin, blood, rats.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Моргун ЄО, Костенко ВО. Вплив модуляторів транскрипційних факторів на показники системи оксиду азоту в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024; 24(4):212-218. doi: 10.31718/2077-1096.24.4.212 *(Особистий внесок здобувача – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті. Костенко В.О. здійснював загальне керівництво дослідженням).*

2. Моргун ЄО, Соловійова НВ. Вплив поєднаного застосування модуляторів редокс-чутливих транскрипційних факторів AP-1 і Nrf2 на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в сироватці крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2025; 25(1):128-133. doi: 10.31718/2077-1096.25.1.128 *(Особистий внесок здобувача – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті. Соловійова Н.В. здійснювала загальне керівництво дослідженням).*

3. Morhun YeO, Kostenko VO, Mishchenko AV, Solovyova NV. Bortezomib and quercetin as effective modulators of lipopolysaccharide-induced

systemic inflammatory response and metabolic disorders. Modern medical technology. 2025;17(2):132-139. doi: 10.14739/mmt.2025.2.321622 (**Scopus, Q4**) *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, лабораторні дослідження, аналіз літературних джерел, аналіз результатів, написання статті; Міщенко А.В. брав допоміжну участь у проведенні експерименту та лабораторних досліджень; Костенко В.О. і Соловійова Н.В. здійснювали загальне керівництво дослідженням).*

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко ММ, Гутнік ОМ, Волкова ОА, Назаренко СМ, Нестуля КІ, Таран ОВ, Романцева ТО, Моргун ЄО. Низько- та високоступеневі фенотипи системної запальної відповіді: спільні механізми та відмінності. Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19: матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р.). Тернопіль: ТНМУ; 2022. С. 42-43. (Безпосередньо дисертантом проаналізовано результати щодо закономірностей розвитку ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді).

5. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко ММ, Гутнік ОМ, Назаренко СМ, Нестуля КІ, Таран ОВ, Романцева ТО, Моргун ЄО. Модуляція редокс-чутливих транскрипційних факторів поліфенолами як засіб патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р.). Тернопіль; 2022. С. 33. (Безпосередньо здобувачем представлено результати щодо впливу кверцетину на запальні та нітрозильні порушення при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді).

6. Костенко ВО, Рябушко РМ, Адамович ІМ, Гутнік ОМ, Моргун ЄО, Романцева ТО. Фенотипи системної запальної відповіді: спільні риси,

унікальні особливості, експериментальне моделювання. XXIII читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (16-17 травня 2024 р.). Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2024. С. 62-63. (Безпосередньо дисертантом проаналізовано результати щодо закономірностей розвитку ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді).

7. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко РМ, Адамович ІМ, Моргун ЄО, Романцева ТО. Редокс-чутливі фактори транскрипції як перспективні мішені експериментальної терапії патології, асоційованої з системною запальною відповіддю. Патологічна фізіологія охороні здоров'я України: тези доп. IX Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю, присвяченого 100-річчю Української патологічної фізіології (Івано-Франківськ, 19-21 вересня 2024 р.). Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет; 2024. С. 122-124. (Безпосередньо здобувачем представлено результати щодо впливу модуляторів редокс-чутливих факторів транскрипції на запальні та нітрозильні порушення при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді).

8. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко РМ, Адамович ІМ, Моргун ЄО, Романцева ТО. Системна запальна відповідь: інноваційні підходи до патогенетичної терапії. Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (Полтава, 30-31 жовтня 2024 р.): збірка тез та статей. Полтава; 2024. С.93-94. (Безпосередньо здобувачем представлено результати щодо закономірностей дії модуляторів редокс-чутливих факторів транскрипції як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді).

9. Моргун ЄО. Синергічний протизапальний ефект бортезомібу і кверцетину у моделі системної запальної відповіді. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації:

матеріали VII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (Харків, 15 травня 2025 року). Харків: Вид-во НФаУ; 2025. С. 207.

3) які додатково відображають наукові результати дисертації:

10. Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, Kostenko H, Kostenko V, Romantseva T, Morhun Y, Nazarenko S, Taran O. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon*. 2023 Apr 16;9(5):e15551. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15551. **(Scopus, Q1)** (Безпосередньо дисертантом проаналізовано результати щодо перспектив застосування флавоноїдів-модуляторів редокс-чутливих факторів транскрипції як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді).

11. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Гутнік ОМ, Романцева Т.О., Моргун Є.О. Технологія експериментального моделювання системної запальної відповіді. Реєстраційна картка технології (РКТ): державний реєстраційний № 0625U000025. (Безпосередньо дисертаном експериментально обґрунтовано адекватність схеми введення ліпополісахариду щурам).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	27
1.1. Сучасні уявлення про патогенез туморасоційованого запалення та системної запальної відповіді	27
1.2. Роль транскрипційних факторів у механізмах розвитку системної запальної відповіді, метаболічних розладів та злоякісних пухлин	35
1.3. Роль природних сполук -модуляторів факторів транскрипції NF-κB, AP-1 і Nrf2 у патогенетичній терапії системної запальної відповіді та злоякісних пухлин	42
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	49
2.1. Експериментальний розподіл лабораторних тварин	49
2.2. Біоетичні, правові та метрологічні аспекти дослідження	51
2.3. Методика відтворення експериментальних моделей	52
2.4. Введення модуляторів факторів транскрипції	52
2.5. Біохімічні методи дослідження	53
2.6. Статистична обробка результатів експерименту	56
РОЗДІЛ 3. ВПЛИВ ПРОТИПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ – СПЕЦИФІЧНИХ ІНГІБІТОРІВ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ФАКТОРІВ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ В КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ	57
3.1. Вплив бортезомібу та SR 11302 на концентрацію церулоплазміну в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді	57

3.2. Вплив бортезомібу та SR 11302 на показники системи оксиду азоту в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді 58

3.3. Вплив бортезомібу та SR 11302 на показники пероксидного окиснення ліпідів у крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді 64

3.4. Дія бортезомібу та SR 11302 на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді 67

РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ ІНДУКТОРІВ СИГНАЛЬНОГО ШЛЯХУ NRF2 – ARE НА МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ В КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ 72

4.1. Вплив індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на концентрацію церулоплазміну в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді 72

4.2. Вплив індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники системи оксиду азоту в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді 73

4.3. Вплив індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники пероксидного окиснення ліпідів у крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді 77

4.4. Вплив індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді 80

РОЗДІЛ 5. ПОЄДНАНИЙ ВПЛИВ БОРТЕЗОМІБУ ТА ІНДУКТОРІВ СИГНАЛЬНОГО ШЛЯХУ NRF2 – ARE НА МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ В КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ 84

5.1. Поєднаний вплив бортезомібу та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на концентрацію церулоплазміну в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді	84
5.2. Поєднаний вплив бортезомібу та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники системи оксиду азоту в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді	86
5.3. Поєднаний вплив бортезомібу та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники пероксидного окиснення ліпідів у крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді	91
5.4. Поєднаний вплив бортезомібу та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді	94
РОЗДІЛ 6. ПОЄДНАНИЙ ВПЛИВ SR 11302 ТА ІНДУКТОРІВ СИГНАЛЬНОГО ШЛЯХУ NRF2 – ARE НА МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ В КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ	99
6.1. Поєднаний вплив SR 11302 та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на концентрацію церулоплазміну в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді	99
6.2. Поєднаний вплив SR 11302 та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники системи оксиду азоту в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді	101
6.3. Поєднаний вплив SR 11302 та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники пероксидного окиснення ліпідів у крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді	106
6.4. Поєднаний вплив SR 11302 та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді	110
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	115

	16
ВИСНОВКИ	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	135
ДОДАТКИ	169

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФА – активні форми азоту

АФК – активні форми кисню

НАДН, нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений

НАДФН, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений

ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів

СЗВ – системна запальна відповідь

ТБК – тіобарбітурова кислота

AP-1 – транскрипційний фактор AP-1 (Activator protein 1)

ARE – антиоксидант-респонсивний елемент (Antioxidant Response Element)

JAK/STAT – сигнальний шлях (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription)

IKK – ІкВ-кіназний комплекс (IkB-kinase complex)

IL – інтерлейкін

LPS – ліпополісахарид

MAPK – мітоген-активована протеїнкіназа (Mitogen-activated protein kinase)

NF-κB – транскрипційний ядерний фактор κB (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)

NOS (cNOS, iNOS) – синтази нітроген монооксиду (конститутивні та індукцйбельна ізоформи)

Nrf2 – транскрипційний фактор (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2)

SIRS – синдром системної запальної відповіді (Systemic inflammatory response syndrome)

Sirt – сиртуїн

STAT – сигнальний білок і активатор транскрипції (Signal transducer and activator of transcription)

TLR – Toll-подібний рецептор

TME – «запальне мікрооточення пухлини» (Inflammatory Tumor Microenvironment)

TNF – фактор некрозу пухлини

ВСТУП

Актуальність теми. Результати, оприлюднені у нещодавно опублікованому в журналі групи “*Nature*” систематичному огляді та мета-аналізі, вказують, що рак залишається основною причиною смерті в усьому світі, а підвищена системна запальна відповідь (СЗВ) пов’язана зі зниженою виживаністю пацієнтів з операбельним раком [90].

Тобто, коморбідність, що поєднує злякисні пухлини з іншою патологією, що супроводжується СЗВ, є прогностично несприятливою ознакою. Захворювання, асоційовані з СЗВ, є найзагрозливішими хворобами людства: атеросклероз та коронарна патологія, цукровий діабет 2-го типу, метаболічний синдром, інсульт, депресія та тривожні розлади, нейродегенерація та хвороба Альцгеймера, стеатогепатит тощо [10, 11].

Розвиток СЗВ супроводжується підвищенням рівня про- та протизапальних цитокінів, гострофазових білків у плазмі крові, зростанням показників оксидативно-нітрозативного стресу, ендотеліальною дисфункцією, протромботичними змінами гемостазу, метаболічними розладами, зокрема, інсулінорезистентністю [6, 10, 11, 27, 232].

Так само хронічне низькоінтенсивне запалення, за даними епідеміологічних досліджень, сприяє розвитку різних типів злякисних пухлин. Запальні реакції пов’язані з 15–20 % смертей від раку в усьому світі [186]. Водночас, синдром системної запальної відповіді (SIRS) є серйозним і потенційно небезпечним для життя ускладненням імунотерапії, особливо у пацієнтів з раком легень [232]. Підвищення С-реактивного білка корелює з тяжкістю цього захворювання.

Головною ланкою патогенезу, що пов’язує запалення та злякисні пухлини, є оксидативний стрес, що спричиняється через активацію специфічних транскрипційних факторів NF-капа В (NF-κB) та AP-1. Ці

чинники впливають не тільки на СЗВ, але і на процеси проліферації та клітинної смерті, вуглеводний та ліпідний метаболізм [186]. Злоякісні пухлини різної локалізації прогресують у людей за умов надмірної активації NF-κB [52].

У сучасній онкології широке застосування або активне дослідження знаходять специфічні інгібітори транскрипційних факторів, зокрема NF-κB, STAT-3 та AP-1, які, крім протипухлинної дії, виявляють складний та неоднозначний вплив на перебіг окиснювального стресу, вуглеводного та ліпідного обміну в організмі [31, 52, 98, 183, 306].

Проте останні дослідження свідчать, що окремі представники цієї групи, зокрема інгібітори NF-κB, можуть бути ефективними засобами контролю СЗВ. Одним із таких засобів є бортезоміб, який клінічно використовується для лікування множинної мієломи та лімфоми з мантийних клітин. Його протипухлинна дія реалізується за рахунок пригнічення хімотрипсиноподібної активності 26S протеасоми – білкового комплексу, що відіграє ключову роль у деградації внутрішньоклітинних білків, регуляції клітинного гомеостазу та активації апоптозу в пухлинних клітинах [237]. Водночас 26S протеасома необхідна для деградації інгібіторного білка ІκB, що блокує транслокацію NF-κB до ядра. Інгібування цього процесу бортезомібом знижує активність NF-κB та пригнічує транскрипцію великої кількості прозапальних цитокінів і медіаторів, які беруть участь у формуванні СЗВ [128].

Більше того, за даними останніх досліджень, бортезоміб здатен гальмувати активацію інфламасоми NLRP3 – мультибілкового комплексу, що є важливою ланкою вродженого імунітету. Цей механізм розглядається як додатковий шлях протизапальної дії препарату. Його ефективність доведена в низці експериментальних моделей патології, зумовленої надмірною активацією запальних каскадів, зокрема при ревматоїдному артриті [155],

виразковому коліті [129], ішемічно-реперфузійному ураженні [66, 162], автоімунних ураженнях ока та нервової тканини [128, 146], псоріазі [67], а також сепсисі [121], де центральною ланкою патогенезу є саме гіперактивація NF-κB та інфламасоми NLRP3.

Проте для ефективної регуляція СЗВ, за сучасними уявленнями, виявилось недостатнім пригнічення лише одного з «прозапальних» транскрипційних чинників, Як більш раціональний підхід пропонується медикаментозне пригнічення цих факторів з одночасною активацією «протизапального» сигнального шляху Nrf2 – антиоксидант-респонсивний елемент (ARE) [286, 287].

Однак ефективність застосування протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 у комбінації з індукторами сигнального шляху Nrf2–ARE як засобів патогенетичної терапії СЗВ залишається недостатньо вивченою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана як самостійний фрагмент планової науково-дослідницької теми Полтавського державного медичного університету МОЗ України «Високо- та низько інтенсивні фенотипи системної запальної відповіді: молекулярні механізми та нові медичні технології їх профілактики та корекції» (державний реєстраційний номер: 0124U000092). Здобувач є співвиконавицем теми.

Мета дослідження: Метою цієї роботи є з'ясування ефективності застосування протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB і AP-1 у комбінації з індукторами сигнального шляху Nrf2 – ARE як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді та її метаболічних наслідків.

Завдання дослідження:

1. Визначити вплив протипухлинних засобів бортезомібу (інгібітора NF-κB) та SR 11302 (інгібітора AP-1) на показники СЗВ (концентрацію гострофазового білка церулоплазміну), системи оксиду азоту та пероксидного окиснення ліпідів, вуглеводного та ліпідного метаболізму в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

2. Дослідити дію специфічного та природного індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE (диметилфумарату та кверцетину) на показники СЗВ (концентрацію гострофазового білка церулоплазміну), системи оксиду азоту та пероксидного окиснення ліпідів, вуглеводного та ліпідного метаболізму в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

3. Вивчити поєднаний вплив бортезомібу та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники СЗВ (концентрацію гострофазового білка церулоплазміну), системи оксиду азоту та пероксидного окиснення ліпідів, вуглеводного та ліпідного метаболізму в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

4. Дослідити поєднаний вплив SR 11302 та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники СЗВ (концентрацію гострофазового білка церулоплазміну), системи оксиду азоту та пероксидного окиснення ліпідів, вуглеводного та ліпідного метаболізму в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Об'єкт дослідження: патогенетична терапія системної запальної відповіді та її метаболічних наслідків.

Предмет дослідження: поєднаний вплив протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 з індукторами Nrf2 у патогенетичній терапії системної запальної відповіді та її метаболічних наслідків.

Методи дослідження: експериментальні – моделювання LPS-індукованої СЗВ, оцінка окремого та поєднаного впливу протипухлинних засобів бортезомібу (інгібітора NF-κB) і SR 11302 (інгібітора AP-1) та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE (диметилфумарату та кверцетину) на метаболічні показники в крові щурів; *біохімічні* – спектрофотометричне визначення концентрації в сироватці крові маркера СЗВ (церулоплазміну), активності конститутивних та індукцйбельного ізоферментів NOS і аргінази, вмісту вторинних продуктів ПОЛ (ТБК-активних сполук), концентрації глюкози та ліпідного спектру крові); *математико-статистичні методи*.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше в експерименті здійснено порівняльне дослідження ефективності застосування інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB (бортезомібу) та AP-1 (SR 11302) окремо і в комбінації з індукторами сигнального шляху Nrf2–ARE (диметилфумаратом і кверцетином) у моделі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Вперше показано, що комбінована терапія забезпечує синергічну протизапальну та антинітрозативну дію за рахунок глибшого пригнічення активності індукцйбельної NO-синтази, підвищення активності конститутивної NO-синтази та аргінази, а також більш вираженого зниження маркерів пероксидного окиснення ліпідів.

Уперше встановлено, що поєднання інгібіторів NF-κB або AP-1 з індукторами Nrf2 сприяє ефективнішій нормалізації глікемії та ліпідного профілю, зокрема зниженню вмісту тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності, підвищенню вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності (особливо при застосуванні кверцетину).

Отримані дані дістали подальшого розвитку щодо участі редокс-чутливих сигнальних шляхів NF-κB/AP-1 та Nrf2–ARE у патогенезі

метаболічних порушень за умов системної запальної відповіді та обґрунтовують доцільність їхньої комплексної фармакологічної модуляції.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати можуть бути використані для обґрунтування доцільності використання протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB (бортезомібу) та AP-1 (SR 11302) у поєднанні з індукторами сигнального шляху Nrf2–ARE (диметилфумаратом або кверцетином) для патогенетичної корекції системної запальної відповіді та її метаболічних наслідків.

Одержані дані розширюють уявлення про молекулярні механізми дії цих сполук та їхню взаємодію в умовах оксидативного і нітрозативного стресу. Запропоновані комбінації засобів демонструють більш виражений ефект у зниженні рівнів прозапальних маркерів, корекції метаболізму L-аргініну, нормалізації вуглеводного та ліпідного обміну, а також пригніченні пероксидного окиснення ліпідів порівняно з монотерапією. Це створює підґрунтя для подальшої розробки комбінованих підходів патогенетичної терапії системної запальної відповіді та пов'язаних з нею метаболічних порушень, зокрема за умов пухлинного росту.

Одержано реєстраційну картку технології (РКТ) «Технологія експериментального моделювання системної запальної відповіді» (державний реєстраційний № 0625U000025).

Результати роботи впроваджено у науково-педагогічний процес на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету МОЗ України, кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, кафедрі патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології

Чорноморського національного університету імені Петра Могили МОН України.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем, за участі наукового керівника, було сформульовано мету, завдання та логіку проведення дослідження, а також обґрунтовано вибір експериментальних і аналітичних методів, необхідних для реалізації поставлених цілей. Дисертант самостійно опрацював та систематизував актуальні літературні джерела за темою дослідження, опанував відповідні методики та провів увесь обсяг експериментальної частини роботи. Отримані результати були проаналізовані із застосуванням математико-статистичних методів, що забезпечило їхню достовірність. Основні положення дисертації здобувач відобразив у наукових публікаціях. На підставі отриманих результатів дисертант сформулював висновки та узагальнення, що стали основою наукових рекомендацій і практичного значення роботи.

Апробація результатів дослідження. Основні наукові положення і результати дисертації були представлені та обговорені на Пленумі Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15–17 вересня 2022 р.), XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 26–28 жовтня 2022 р.), XXIII читаннях імені В.В. Підвисоцького (Одеса, 16–17 травня 2024 р.), IX Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю (Івано-Франківськ, 19–21 вересня 2024 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (Полтава, 30–31 жовтня 2024 р.) та VII Науково-практичній конференції студентів і молодих вчених з міжнародною участю (Харків, 15 травня 2025 р.).

Публікації. Результати дослідження опубліковано в 11 друкованих працях, з яких – 4 статті (2 статті у фаховому журналі України категорії Б; 1

стаття у фаховому журналі України категорії А, що реферується міжнародною наукометричною базою *Scopus*; 1 стаття у іноземному періодичному виданні, що реферується міжнародною наукометричною базою *Scopus*, віднесеному до 1-го квартилю (Q1) відповідно до класифікації *SCImago Journal and Country Rank*. Окрім того, опубліковано 6 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, одержано 1 реєстраційну картку технології.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 177 сторінках комп'ютерного набору, містить 35 рисунків і 6 таблиць. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 4-х розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 306 джерел – 27 кирилицею та 279 латиницею, додатків.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні уявлення про патогенез туморасоційованого запалення та системної запальної відповіді

Сучасні літературні джерела свідчать про те, що запалення може мати велике значення у розвитку пухлин, сприяючи проходженню всіх етапів пухлинного росту. Нещодавно було показано, що неопластичні клітини, а також навколишні стромальні та запальні клітини шляхом взаємної взаємодії формують добре організовану систему, що одержала назву «запальне мікрооточення пухлини» (англ. Inflammatory Tumor Microenvironment, TME) [110, 299].

Примітно, що запалення, незалежно від того, чи виникає воно в контексті хронічного запального захворювання, чи у вигляді низькоінтенсивного запалення, спричиненого пухлиною, має великий вплив на склад мікрооточення пухлини і, зокрема, на пластичність як пухлинних, так і стромальних клітин. Останні, згідно з сучасними уявленнями, постійно змінюють свої фенотипічні та функціональні характеристики. Таким чином, TME сприяє канцерогенезу, пригнічуючи антибластомну резистентність, спрямовуючи TME у бік більш сприятливого для пухлин стану і впливаючи на епітеліальні та неопластичні клітини прямими канцерогенними впливами. Зараз стало зрозуміло, що імунна система може відігравати значну про- та протипухлинну роль на всіх етапах пухлинного процесу [180, 220, 305]. При запальній відповіді в організмі відбувається активація імунної системи, продукція цитокінів, збільшення проникності судин, активація фібробластів

тощо. Ці процеси можуть мати як позитивне значення, так і сприяти розвитку пухлин.

Туморасоційоване запалення, що супроводжується СЗВ, пов'язано з високою швидкістю проліферації та несприятливим прогнозом у онкологічних хворих [222, 235, 276]. Присутність запальних або імунних клітин у ТМЕ інтенсивно вивчається, особливо в контексті імунної терапії з метою прогнозування клінічної відповіді на таке лікування. І навпаки, відсутність нормальної запальної реакції та/або пригнічення імунітету також асоціюються з патологічними ситуаціями. При різних фенотипах СЗВ, як високоінтенсивному (при сепсисі), так і низькоінтенсивному (при непластичному рості) необхідною є біологічна рівновага між «гарною запальною реакцією», що призводить до специфічної імунної відповіді, та «поганою запальною реакцією», що пов'язана з пригніченням імунітету та призводить до ускладнень і прогресування захворювання. Однак запальний процес змінюється з часом, відображаючи ступінь нормальної або аномальної реакції організму. З усіх цих причин динамічна оцінка запального процесу є обов'язковою при всіх захворюваннях, пов'язаних із запаленням [221].

Вперше зв'язок між запаленням і пухлинним ростом припустив Рудольф Вірхов у середині XIX століття, ґрунтуючись на спостереженнях, що рак виникає в місцях хронічного запалення, і що надлишкова кількість запальних клітин спостерігається у біоптатах пухлин [48, 299]. Нині туморасоційованого запалення розглядається як ключова характеристика злоякісних пухлин. Останнім часом встановлено тісний зв'язок між хронічним запаленням і розвитком пухлини [92, 208, 236]. Повідомляється, що до 25% випадків раку пов'язані з хронічними запальними захворюваннями, проте точний механізм, що лежить в основі цього зв'язку, залишається незрозумілим [188]. Інші дослідники наводять дані, що 15-20% всіх випадків раку передують інфекція, хронічне запалення або автоімунний

процес у тій самій ділянці тканини або органу [111, 176]. У таких випадках запалення, яке сприяє розвитку раку, індукується та існує задовго до утворення пухлини. Прикладами цього є запальні захворювання кишечника, хронічний гепатит, гастрит, викликаний *Helicobacter pylori*, або запалення сечового міхура, викликане шистостомою, що підвищує ризик розвитку колоректального раку, раку печінки, раку шлунка або раку сечового міхура, відповідно [253].

Показано, що хронічне, нерегульоване та персистуюче запалення виявляє підвищений ризик канцерогенезу, а також пов'язано зі ступенем пухлинної прогресії в більшості типів раку [73, 95, 111]. До того ж, численні дані свідчать про те, що ТМЕ є провідним фактором, з яким пов'язана терапевтична ефективність хіміо-, імунно- та променевої терапії [74, 257]. Водночас, гостре запалення, індуковане екзогенними стимуляторами, може посилювати протипухлинний імунітет, сприяючи дозріванню і функціонуванню дендритних клітин та ініціації ефекторних Т-лімфоцитів [172].

Як відомо, нормергічне запалення за участю вродженої та адаптивної імунних систем є захисною реакцією для підтримки гомеостазу тканин шляхом усунення флогогенних чинників, включаючи патогени та пошкоджені елементи тканин [73, 148]. На відміну від ранового та інфекційного процесу, туморасоційоване запалення є позбавленим протективної основи [148]. Разом з цим виявлено зростання ризику пухлинної трансформації клітин та прискорення злоякісного прогресування за умов розвитку запалення поза пухлиною – при автоімунних захворюваннях, бактеріальних і вірусних інфекціях, ожирінні, курінні, впливі азбесту та надмірному вживанні алкоголю [299]. На противагу цьому, туморасоційоване запалення може бути спричинене мутаціями, що ініціюють рак [87, 176, 217]. У будь-якому випадку запалення призводить до формування

імуносупресивного TME, що сприяє канцерогенезу. Як тільки запальний патерн TME встановлюється, флогенні чинники, що вивільняються з неопластичних та/або інтерстиціальних клітин, здатні індукувати клітинну проліферацію через активацію онкогенів та інактивацію генів-супресорів пухлинного росту [176, 217].

У публікації F.R. Greten і S.I. Grivennikov [110] розглянуто запальні механізми, які є важливими для нормальної регенерації тканин. За певних умов вони також можуть сприяти канцерогенезу, як прийнятний еволюційний «компроміс». Дослідження механізмів пропухлинних запальних шляхів у патогенезі злоякісних пухлин показали, що шляхи, які еволюціонували для забезпечення імунного захисту та сприяння тканинному гомеостазу, узурпуються пухлинами на свою користь. Індукція запалення в TME відбувається в чітко визначений час і може виявлятися до або після ініціації канцерогенезу, або може стати очевидною лише на пізніх стадіях цього процесу.

На рис. 1.1. показано взаємозв'язок між запаленням і розвитком раку [299]. Нормальне контрольоване запалення призводить до загоєння і імунної відповіді через активацію різних механізмів і, зокрема, внаслідок презентації антигену з активацією і дозріванням антиген-презентувальних клітин.

Так, у разі гострої запальної реакції (див. на рис. 1.1, ліва панель): після поглинання пухлинного антигену або активації агоністом Толл-подібних рецепторів (TLR) зрілі дендритні клітини (DCs) регулюють протипухлинну імунну відповідь через індукцію запальної реакції за допомогою декількох механізмів, таких як перехресна презентація пухлинних антигенів і праймінг пухлиноспецифічних CD8⁺ Т-клітин, поляризація імунних клітин у бік пригнічення пухлини (наприклад, M1 поляризація пухлиноасоційованих макрофагів (TAMs)), залучення NK-клітин, що можуть підтримувати Т-клітинну відповідь.

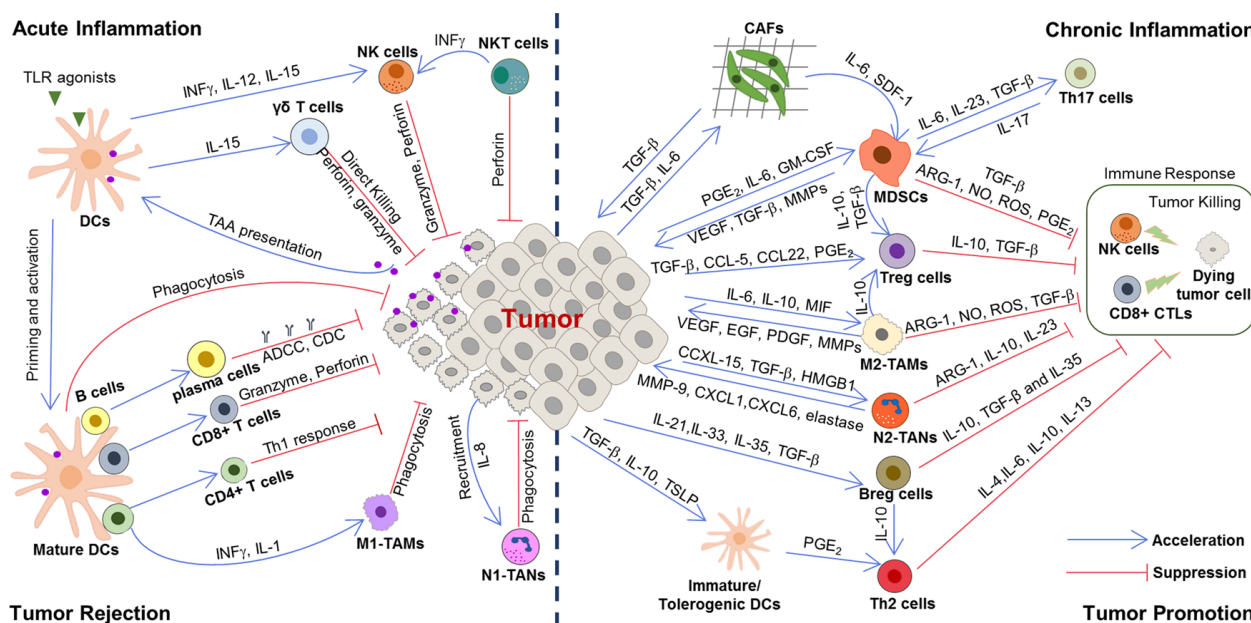


Рис. 1.1. Взаємозв'язок між запаленням і розвитком раку [299].
Пояснення у тексті.

Однак, якщо гостра запальна реакція вчасно не зупиняється, вона згодом трансформується в хронічне запалення (див. на рис. 1.1, права панель). У цьому мікросередовищі злоякісні клітини можуть не тільки взаємодіяти з дендритними клітинами, але й залучати велику кількість імуносупресивних клітин, наприклад, мієлоїдних супресорних клітин (MDSCs), Т і В-регуляторних клітин (Treg і Breg), M2-пухлиноасоційованих макрофагів (M2-TAMs), N2-пухлиноасоційованих нейтрофілів (N2-TANs) і Т-гелперів 2-го типу (Th2), внаслідок секреції різних цитокінів, хемокінів та медіаторів запалення.

У свою чергу, ці імуносупресивні клітини створюють багате проангіогенне та пропухлинне мікросередовище і перешкоджають реалізації реакцій вродженого імунітету та Т-клітинного протипухлинного імунітету [299].

Крім того, у трансформації запалення у пухлинний ріст, а також у виникненні, розвитку, інвазії, метастазуванні злоякісних новоутворень та їх рефрактерності до дії лікарських засобів важливу роль відіграють епігенетичні зміни, такі як метилювання ДНК, модифікація гістонів, ремоделювання хроматину та некодуючих РНК [188, 197, 215]. Особливо варто згадати лактилювання гістонів (приєднання молочної кислоти) у макрофагах, що сприяє «втечі» пухлини від імунної відповіді [65, 171, 294]. Відомо, що лактат у запальному мікросередовищі відіграє важливу роль у прогресуванню запалення і раку через вплив на імунні клітини [171].

Примітно, що гіперпроліферація епітеліальних клітин також індукує реакції, спрямовані на збільшення кількості макрофагів і фібробластів. Це досягається завдяки існуванню сигнальних ланцюгів між різними паракринними чинниками – хемокінами та факторами росту [302]. Якщо початковий рівень стресу, гіпоксії та інших пухлиноспецифічних пошкоджень не є високим, то більшість асоційованих з пухлинами макрофагів з'являється в результаті локальної проліферації та міграції тканинних макрофагів [170, 304].

Важливою характеристикою злоякісних пухлин є СЗВ [68, 89, 222, 235, 299]. Повідомляється, що пацієнти, які мають ознаки СЗВ, завжди виявляють гірші результати [154]. Крім того показано, що показники системного запалення крові (кількість нейтрофілів плюс співвідношення моноцитів до лімфоцитів і співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів) допомагають у прогнозуванні виживання пацієнток з раком шийки матки та первинним раком молочної залози [44, 227]. Деякі показники системної запальної відповіді (передопераційний індекс системного запалення, співвідношення тромбоцитів до лімфоцитів та співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів), за даними дослідників, мають потенційне прогностичне значення у пацієнтів з плоскоклітинним раком язика [159]. Індекс системної запальної відповіді

(Systemic Inflammatory Response Index, SIRI) також виявляє суттєве прогностичне значення при розвитку різних пухлин, наприклад, плоскоклітинного раку гортані [263].

Нещодавно показано, що СЗВ, пов'язане з нахождением у системну гемоциркуляцію LPS (у разі порушення кишкового бар'єру при неправильному харчуванні, вживанні алкоголю або при хронічних захворюваннях) є критичним етапом у загостренні багатьох захворювань, включаючи метаболічні розлади та рак. Дійсно, роль LPS у розвитку злоякісних пухлин є широко визнаною та включає, як приклади, рак шлунка, пов'язаний з інфекцією *Helicobacter pylori*, гепатоцелюлярну карциному та колоректальний рак, яким передують тривалі запалення [175, 265]. Крім того, ризик рецидиву і розвитку метастазів також виявляється пов'язаним з ендотоксемією.

Виявлено, що низькоінтенсивний фенотип СЗВ, пов'язаний з ожирінням або депресією, сприяє прогресуванню раку шляхом ремоделювання імунного клітинного ландшафту [43, 216]. Ожиріння, зокрема, підвищує ризик розвитку багатьох видів раку, таких як рак молочної залози, печінки, підшлункової залози, товстої кишки, яєчників та інших злоякісних новоутворень [63, 199, 211, 212].

На патогенез пухлинного росту безпосередньо впливають численні клітинні елементи, присутні в мікрооточенні жирової тканини [72]. Наприклад, біла жирова тканина виділяє різні запальні молекули, які сприяють розвитку раку, такі як IL-6, IL-1 β , TNF- α і CCL2, здатні створювати хронічне запальне середовище, залучаючи лімфоцити і макрофаги [127, 218]. Так, адипоцити сприяють радіорезистентності непластичних клітин шляхом секреції IL-6 [57]. Водночас активація метаболізму бурого жиру збільшує секрецію протизапальних молекул і покращує резистентність до інсуліну [157]. З іншого боку, в процесі диференціювання білих адипоцитів у рожеві

адипоцити в тканинах молочної залози секреторні клітини втрачають експресію рецептора, що активує проліферацію пероксисом (PPAR)- γ . Це призводить до створення пропухлинного мікросередовища [41]. Враховуючи ключову роль запалення в розвитку раку, пов'язаного з ожирінням призначення протизапальної терапії пацієнтам з ожирінням вважається корисним для профілактики та лікування раку [299].

Хронічний стрес, спричинений депресією, тривогою та соціальною ізоляцією, також може викликати СЗВ, яка залучається у канцерогенез за допомогою різних механізмів, таких як індукція пошкодження ДНК, прискорення деградації p53 і регуляція TME [299]. Більше того, хронічний стрес може пригнічувати клітинний імунітет та вироблення інтерферону, збільшуючи ризик метастазування і знижуючи ефективність протипухлинної терапії [75, 281].

На підставі вивчення великого обсягу літературних джерел Н. Zhao et al. [299] зробили висновок, що клінічний контроль СЗВ має важливе значення для профілактики та лікування раку.

Численні дослідники обґрунтовують думку про те, що приборкання запального процесу та СЗВ може бути важливим підходом для більш ефективного лікування злоякісних пухлин. Так, клінічні дослідження підтверджують роль нестероїдних протизапальних препаратів, зокрема аспірину, у профілактиці раку [76, 77, 223]. Крім того, підвищення рівня протизапальних медіаторів (ліпоксину A₄ та резолвіну D1) та їх синтетичних аналогів значно пригнічує ріст пухлин [122, 161, 266]. Посилення протипухлинного імунітету шляхом блокування інгібіторних контрольних пунктів (check-points) або використання імунотерапії химерними рецепторами Т-клітин також виявилися ефективними при деяких типах раку [114, 187]. Проте ці методи лікування мають істотні побічні ефекти, зокрема коагулопатію та «цитокіновий шторм», які перешкоджають їх повноцінному

застосуванню в терапії раку [58, 80]. Це свідчить про те, що зменшення системної запальної відповіді, викликаной імунотерапією, може вважатися корисним для покращення результатів лікування пацієнтів зі злоякісними пухлинами.

Таким чином, показано, що хронічне запалення, що супроводжується СЗВ, сприяє імуносупресії, формуванню ТМЕ і розвитку пухлини. Отже, СЗВ має важливе значення у патогенезі пухлинного росту. Літературні джерела акцентують увагу на необхідність відрізняти загальні реакції при нормергічному запаленні та СЗВ, що сприяє розвитку пухлин та інших патологічних процесів. Розуміння цих процесів може бути корисним у розробці нових стратегій лікування злоякісних пухлин, які спрямовані на підтримку імунної системи та зменшення запальної відповіді, підвищить ефективність імунотерапії, хіміо- або радіотерапевтичних підходів. Крім того, оцінка СЗВ у динаміці пухлинного росту є важливою для розробки нових методів діагностики та прогнозування перебігу злоякісних пухлин. Зокрема, деякі маркери СЗВ можуть бути використані для виявлення пухлин у ранній стадії.

1.2. Роль транскрипційних факторів у механізмах розвитку системної запальної відповіді, метаболічних розладів та злоякісних пухлин

Роль транскрипційних факторів у механізмах розвитку СЗВ, метаболічних розладів та злоякісних пухлин є предметом вивчення багатьох досліджень в останні роки. Розвиток хронічного запалення, що супроводжується СЗВ, призводить до формування імуносупресивного мікросередовища з великою кількістю імуносупресивних клітин (M2 макрофагів, мієлоїдних супресорних клітин, Treg-клітини тощо) та цитокінів

[176, 299]. Ці зміни сприяють активації онкогенів, пошкодженню ДНК та білків, вивільненню АФК / АФА та впливають на численні сигнальні шляхи, включаючи NF- κ B, MAPK, AP-1, Nrf2, JAK/STAT, p53, PI3K/mTOR, CREB та Wnt/ β -катенін, що призводить до розвитку та прогресуванню злоякісних пухлин [30, 54, 61, 85, 210, 219, 248, 299] (рис. 1.2).

Активация NF- κ B є центральною ланкою як запалення, так і онтогенезу [61, 210, 248, 289]. NF- κ B включає родину консервативних і структурно споріднених білків, в тому числі білки RelA/p65, Rel/cRel, RelB, NF- κ B1/p50 і NF-B2/p52. NF- κ B утримується в цитоплазмі в неактивному стані за участю інгібіторного білка I κ B (I κ B α , I κ B β і I κ B ϵ). Для виконання своїх функцій він повинен бути вільним від гальмівного впливу I κ B. Усі гетеродимерні комплекси NF- κ B посилюють процес транскрипції, проте гомодимери p50/p50 та p52/p52 здатні пригнічувати транскрипційну активність [201].

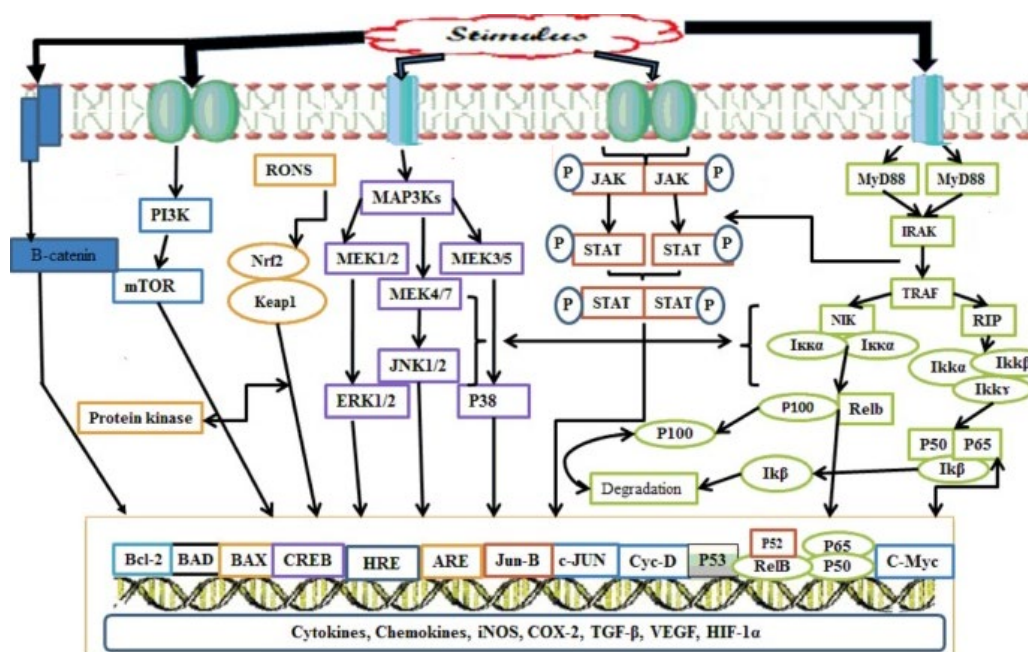


Рис. 1.2. Запальні сигнальні шляхи, що беруть участь у онкогенезі [210].

NF-κB активує експресію багатьох прооксидантних і прозапальних генів, а отже, і їхніх продуктів; наприклад, Cyp7b, Cyp2C11, Cyp2E1, gp91 phox, iNOS, цитокінів TNF-α, IL-1β, IL-6, хемокінів, катепсинів, фосфоліпази A2, циклооксигенази 2 та ін.) [108]. Крім того, NF-κB також діє на промоторну ділянку цикліну D1 і посилює його експресію. Циклін D1 посилює поділ клітин і під його впливом сприяє переходу клітинного циклу від фази G1 до фази S [210]. Активація NF-κB підвищує стійкість клітин до апоптозу шляхом ампліфікації c-Jun-N-кінцевої кінази (JNK) з подальшим пригніченням як генів проапоптотичних білків, так і p53. Цей сигнальний шлях також сприяє метастазуванню пухлини через збільшення експресії рецепторів хемокіну 4 [230].

LPS-опосередкована NF-κB-сигналізація реалізується двома шляхами: канонічним і неканонічним (альтернативним). Димери NF-κB залишаються неактивними у цитозолі до тих пір, поки вони з'єднані з інгібіторним білком IκB. У канонічному шляху активації NF-κB комплекс IKK, що складається з каталітичних субодиниць IKKα і IKKβ та регуляторного неферментативного білка IKKγ, або NEMO (від англ., NF-κB essential modulator), фосфорилує IκB. Далі фосфорильований IκB зазнає протеасомної деградації. У канонічному шляху димери Rel-A, c-Rel, RelB і p50 активуються після рекрутування TRAF толл-подібними рецепторами (TLRs) і фосфорилування IκB, опосередкованого комплексом IKK. Цей шлях вважається найбільш важливим шляхом активації NF-κB [173, 210, 269].

Хоча неканонічний шлях використовує IKK, що складається з двох одиниць IKKα, NEMO в ньому не задіяний. TRAF рекрутує NF-κB-індукувальну кіназу (NIK), яка фосфорилує та індукує комплекс IKKα. Потім IKK активує гетеродимер p52/Rel [243, 249]. Залучення альтернативного шляху у канцерогенез було з'ясовано в останні роки, і його дисфункція була виявлена у патогенезі декількох видів злоякісних пухлин [210, 243]. Так,

мутація TRAF3 та NIK за множинної мієломи призводить до конститутивної активації NF-κB [243].

Найважливішими для активації шляху NF-κB вважаються такі елементи, як IKK, димери компонентів NF-κB, 26S протеасома та убіквітин-лігаза, що є мішенями для розробки специфічних інгібіторів NF-κB [97].

Оскільки етап фосфорилювання IκBα є загальною реакцією для NF-κB-сигналізації, індукованої різними стимулами, інгібітори IKK розглядаються як важливий підхід для пригнічення NF-κB [62]. Після фосфорилювання IκBα поліубіквітинування та протеасомальна деградація білка IκBα призводить до транслокації NF-κB у ядро. Тому блокатори убіквітинування та інгібітори протеасом також можуть бути перспективними модуляторами NF-κB [107].

Багато інгібіторів NF-κB продемонстрували помітну протизапальну та протиракову активність у доклінічних дослідженнях [34, 135, 242, 255, 268, 285, 298]. Оскільки механізм протипухлинної дії інгібіторів NF-κB залишається до кінця не вивченим, низка інгібіторів NF-κB не виявила достатньої ефективності як протипухлинні засоби [198]. Враховуючи участь NF-κB у патогенезі як СЗВ, так і злоякісних пухлин, інгібітори NF-κB, які здатні модулювати більш ніж одну терапевтичну мішень, пов'язану з цими захворюваннями, наразі вважаються найбільш перспективною альтернативою окремим протипухлинним препаратам [210].

Активаторний білок-1 (AP-1) – це інший індукцйбельний фактор транскрипції, який складається з гомо- та гетеродимерних комплексів, утворених білками лейцинової блискавки базового регіону (basic-region leucine zipper, bZIP), такими як Jun, Fos, Maf та ATF. Транскрипційний фактор AP-1 утворюється шляхом димеризації характерного домену bZIP в субодиницях Fos і Jun. Домени bZIP взаємодіють з респонсивними елементами, необхідними для зв'язування ДНК та димеризації з AP-1 [104].

AP-1, як і NF- κ B, регулює такі важливі процеси, як ембріональний розвиток, лімфоїдна диференціація, запалення, диференціювання, виживання, апоптоз, проліферація, трансформація та міграція клітин [53, 54, 102]. AP-1 пов'язаний з виникненням і прогресуванням запальних захворювань, раку, астми, ревматоїдного артрити та псоріазу. Він розглядається як головна мішень для фармакотерапії різних захворювань, включаючи рак і запалення [250].

NF- κ B і AP-1 активуються схожим набором стимулів [54]. Так, JNK активується через стрес або прозапальні цитокіни з подальшою ядерною транслокацією комплексів NF- κ B. Окрім того, існує ймовірність того, що NF- κ B і AP-1 можуть впливати на дію один одного, розширюючи сферу впливу цих транскрипційних факторів. Отримані дані показують, що NF- κ B і AP-1 відіграють важливу роль у регуляції FasL в Fas-опосередкованій загибелі клітин раку товстої кишки [123]. Таким чином, AP-1 та NF- κ B можуть бути найкращими мішенями для профілактики раку [54, 288]. Проте, якщо раніше вважалося, що AP-1 є виключно онкогенним, сучасні дослідження змінили це уявлення, оскільки деякі білки родини AP-1 здатні пригнічувати розвиток пухлини. Таким чином, AP-1 має неоднозначну дію, яка може бути як антионкогенною, сприяючи апоптозу, так і онкогенною, стимулюючи виживання клітин [54].

На активність AP-1 впливають фактори росту, цитокіни, поліпептидні гормони, нейромедіатори, вірусні та бактеріальні інфекції, хімічні та фізичні чинники. Ці стимули запускають шлях активації через фосфорилування залишків серину/треоніну в білках-мішенях, що призводить до активації позаклітинної ERK, p38 MAPK та JNK [42, 54, 234]. MAPK-шлях формує три- або чотирирівневі сигнальні модулі, в яких MAPK активує MAPK-кіназу (MAPKK). Невеликий G-білок, як Ras, активує кіназу MAPK-кінази (MAPKKK). MAPKK (MKK4 і MKK7) активують JNK. MEK1 і MEK2

стимулюють ERK, тоді як MKK3 і MKK6 активують p38. Після активації MAPK вони модулюють наступні за ними транскрипційні фактори, необхідні для індукції транскрипції генів Fos і Jun, збільшуючи експресію комплексу AP-1. Транскрипційні фактори викликають індукцію Fos, який потім активується p38, JNK та ERK. Експресія Jun індуктується MEF2C, ATF2 і Jun, який далі активується фосфорилюванням p38 і JNK [54] (рис. 1.3).

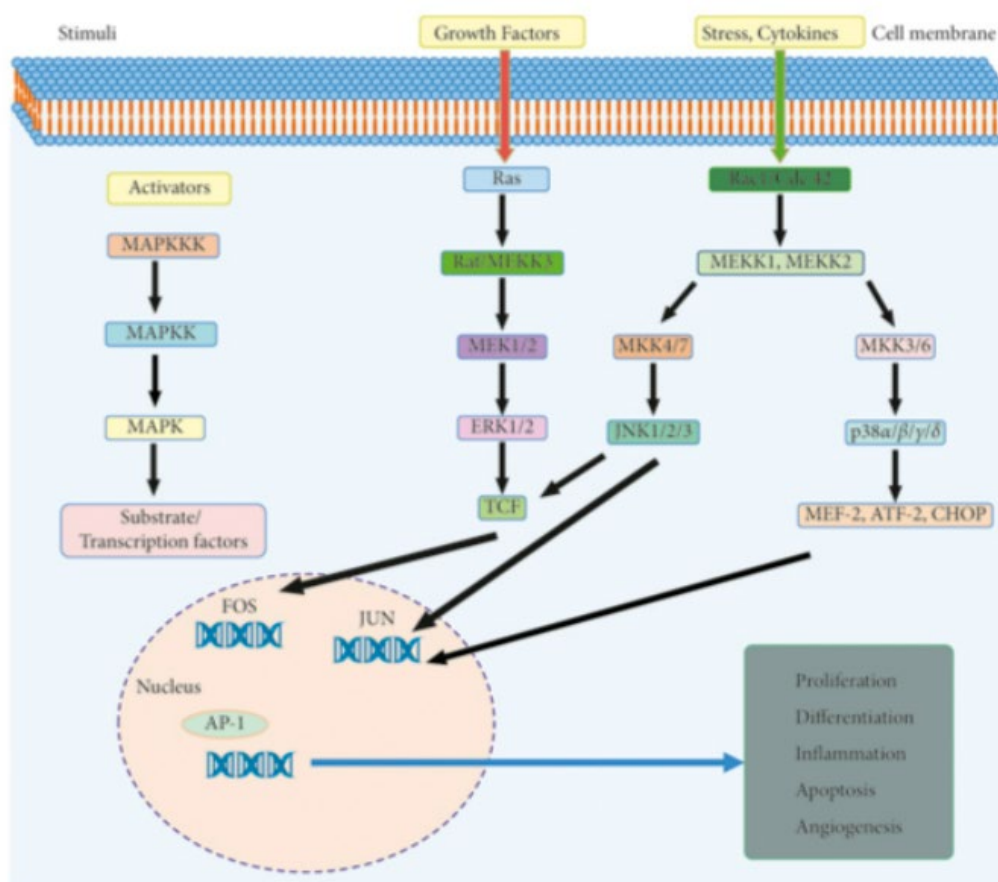


Рис. 1.3. MAPK- та AP-1-пов'язані сигнальні шляхи [54]. MAPK-сигналізація інтегрує сигнали від різноманітних стимулів і викликає відповідні реакції, такі як клітинна проліферація, апоптоз і запальні реакції в клітинах. Пояснення в тексті.

Активований AP-1 регулює клітинну проліферацію, зміну експресії генів, апоптоз, диференціацію та міграцію у відповідь на такі подразники, як фактори росту, онкогенна трансформація, оксидативно-нітрозативний стрес, прозапальні цитокіни тощо [42, 54].

Виявлено, що MAPK активують комплекси JNK та IKK і дає уявлення про взаємодію між AP-1 та NF-κB сигнальними шляхами [102, 118]. Пригнічення AP-1 може бути корисним терапевтичним підходом для лікування запальних процесів, оскільки зменшує рівень запальних цитокінів та хемокінів.

Численні літературні джерела доводять, що інгібітори AP-1 можуть активно використовуватися в якості мішеней для розробки ліків у терапії СЗВ та злоякісних пухлин [166, 183, 209, 282].

Показано, що натуральні продукти-мішені AP-1 є ефективними засобами профілактики та лікування різних типів раку. Таргетування редокс-чутливих транскрипційних факторів за допомогою поліфенолів є ефективним варіантом профілактики та лікування СЗВ та різних типів раку [28, 45, 60, 133, 168, 182]. Вважається, що натуральні продукти мають менше побічних ефектів, ніж синтетичні препарати. З іншого боку, AP-1 може діяти як палиця з двома кінцями у розвитку пухлин. Тобто, натуральні продукти, що впливають на AP-1, можуть становити значний науковий інтерес у профілактиці та терапії раку.

Таким чином, недавні дослідження показали, що NF-κB та AP-1 можуть відігравати важливу роль у розвитку СЗВ та злоякісних пухлин. Активація цих транскрипційних факторів може призводити до зміни експресії генів, що регулюють запальну відповідь, клітинний цикл та апоптоз, що сприяє неконтрольованому росту клітин та розвитку пухлини. Крім того, NF-κB та AP-1 можуть взаємодіяти з між собою та з іншими чинниками, що може підсилити їхню роль у розвитку СЗВ і злоякісних пухлин.

На підставі аналізу сучасних літературних джерел можна зробити висновок, що дослідження ролі NF-κB та AP-1 у розвитку СЗВ, метаболічних розладів та злоякісних пухлин є важливим напрямом у біомедичних дослідженнях. Розуміння механізмів їхньої дії може допомогти в розробці нових методів лікування та профілактики захворювань, що пов'язані з дисфункцією системної запальної відповіді, канцерогенезом і метаболічними розладами. Показано, що застосування природних інгібіторів NF-κB і AP-1 як нових протипухлинних засобів має кращі фармакотерапевтичні профілі та профілі безпеки. Тому цей підхід все ще потребує певних удосконалень та більш масштабних досліджень для забезпечення та оптимізації очікуваного терапевтичного ефекту в майбутньому.

1.3. Роль природних сполук -модуляторів факторів транскрипції NF-κB, AP-1 і Nrf2 у патогенетичній терапії системної запальної відповіді та злоякісних пухлин

Поліфеноли – це велика група сполук, що синтезуються рослинами для виконання різноманітних функцій, таких як захист від ультрафіолетового випромінювання, механічних пошкоджень та мікробних інфекцій [182, 192]. Різні класи та підкласи поліфенолів мають велику структурну варіабельність, залежну від кількості фенольних кілець у поєднанні з однією або кількома гідроксильними сполуками [88]. Поліфеноли, присутні у фруктах, овочах і зернових, розглядаються як природні сполуки, більшість з яких може використовуватися як функціональні продукти харчування з потенційною біологічною активністю при багатьох захворюваннях, таких як злоякісні пухлини [181, 258, 303], метаболічний синдром [69, 296], ожиріння [38, 119, 262], цукровий діабет 2-го типу [78, 91], нейродегенеративні розлади [56, 125, 277] та серцево-судинні захворювання [39, 145, 275]. Основними групами

харчових поліфенолів, що сприяють позитивному впливу на здоров'я людини, є: фенольні кислоти, флавоноїди, стильбени та лігніни [147, 192, 193].

Поліфеноли демонструють цитотоксичні властивості щодо певних видів непластичних клітин [147]. Механізм цитотоксичної дії більшості фенольних кислот опосередкований впливом на специфічні фактори транскрипції або на антиоксидантні ферменти. Лише деякі з фенольних кислот (протокатехова кислота, гентизинова кислота, *n*-кумарова кислота) можуть призводити до фрагментації ДНК і впливати на окисно-відновний метаболізм пухлинних клітин [29, 144, 233]. Іншим механізмом, що лежить в основі цитотоксичної активності фенольних кислот, описаним на прикладі кавової кислоти, є здатність цього класу сполук хелатувати іони заліза [179]. Ізофлавоони геністеїн та дайдзеїн виявляють незначну цитотоксичну дію щодо ракових клітин MCF-7 та HEK293 [152]. Комплекси кверцетину з рідкісноземельними металами мають сильну цитотоксичну дію проти пухлинних клітин порівняно з хімічно чистим кверцетином [271].

Цитотоксична активність кверцетину різко зростає, коли він поглинає активні альдегіди. Така реакція може індукувати дисфункцію мітохондрій та загибель клітин [164]. Кверцетин має подвійний вплив на АФК. У низьких концентраціях він може діяти як донор електронів та антиоксидант. Однак у високих концентраціях у клітині кверцетин діє як стимулятор утворення АФК і може ініціювати апоптоз [231]. Ціанідин-3-глікозид, представник групи антоціанідинів, здатний запобігати міграції та інвазії пухлинних клітин [37].

Цитотоксичні властивості стильбенів щодо ракових клітин залежать від типу ізомеризації (транс- чи цис-) і опосередковані інгібуванням полімеризації тубуліну, що дестабілізує мікротрубочки в клітинах. При цьому транс-ізомери (ресвератрол) проявляють меншу активність, ніж цис-ізомери [99]. Пренілювання стильбенів або природна наявність в їх структурі однієї

або декількох пренільних груп значно посилює цитотоксичну дію цих речовин [204].

Фенольні сполуки демонструють високу здатність до протизапальної дії, зменшуючи активацію транскрипційного фактора NF-κB [163]. Вони ефективно пригнічують вісь TLR4/NF-κB, тому можуть бути ефективними протизапальними засобами при багатьох бактеріальних інфекціях або станах, пов'язаних із активацією TLR4 (такими як цукровий діабет 2-го типу, хвороба Альцгеймера тощо) [82, 292].

Флавоноїди мають схожу з фенольними кислотами дію на NF-κB [147], а також є потужними інгібіторами шляху JAK-STAT та активаторами каскаду HO-1/Nrf2 [96, 105, 272]. Вони також можуть активувати антиоксидантну відповідь клітини через PPARγ [202]. Кверцетин, зокрема, має цитотоксичну дію, яка опосередкована стимуляцією апоптозу через активацію транскрипційного фактора EB [267]. Флавоноїди також проявляють антиміграційний та антиінвазивний вплив на пухлинні клітини, опосередкований активацією SIRT6 [238]. Крім того, флавоноїди можуть блокувати утворення інфламасоми NLRP3 [178].

Епігалокатехін-3-галат (EGCG) – найактивніший катехін у зеленому чаї (*Camellia sinensis*). Його розглядають насамперед як індуктор Nrf2, що забезпечує протеоліз інгібіторного білка Keap1, з подальшою ядерною транслокацією транскрипційного фактора Nrf2 та активацією ARE [139, 245]. Цей шлях посилює активність низки ферментів II фази біотрансформації ксенобіотиків (глутатіон-S-трансферази, NAD(P)H:хіноноксидоредуктази, уридин-5-дифосфат-глюкуронілтрансферази, гемоксигенази-1 та ін.), які мають антиоксидантні властивості і зменшують ознаки запалення [103]. EGCG також може інгібувати неканонічний шлях активації NF-κB [256, 273].

Показано, що поліфеноли зеленого чаю діють як потужні та специфічні інгібітори хімотрипсиноподібної активності 26S протеасоми як *in vitro*, так і

in vivo [280]. Це порушує від'єднання інгібіторного білка I κ B від NF κ B та його убіквітин-залежний протеасомний протеоліз, що запобігає активації NF- κ B. Крім того, EGCG може активувати каспазо-опосередковане протеолітичне розщеплення субодиниці NF κ B/p65 [117] та інгібувати активність IKK β [279].

Також встановлено, що EGCG здатний стримувати канцерогенез у різних тканинах шляхом інгібування мітоген-активованих протеїнкіназ (МАРК) та транскрипційного фактора AP1 [50].

Антиоксидантна дія кверцетину, його глікозидів та метаболітів, відома як один з механізмів реалізації багатьох фармакологічних властивостей, значною мірою пов'язана з їх здатністю пригнічувати сигналізацію NF- κ B та активувати транскрипційний фактор Nrf2, що є одним із сучасних уявлень. Нещодавні молекулярно-біологічні дослідження показали, що кверцетин пригнічує активацію NF- κ B шляхом інгібування 26S протеасоми, яка сприяє убіквітин-залежному протеолізу інгібіторного білка I κ B, а останній, у свою чергу, утворює комплекс з димерами білків родини NF- κ B [138]. Як наслідок, відсутня експресія генів, що кодують біосинтез низки прозапальних цитокінів та прооксидантних білків. Інше дослідження вказує на здатність кверцетину знижувати синтез p65, білка, що належить до сімейства NF- κ B [153].

Проте, нещодавно було описано здатність кверцетину пригнічувати Nrf2, що призводить до загибелі непластичних клітин. Експерименти, проведені *in vivo* на моделях гострої мієлоїдної лейкемії на ксенотрансплантатах людини та *in vitro* з використанням клітинних ліній лейкемії, показали, що кверцетин може індукувати апоптоз, частково зменшуючи ядерну транслокацію Nrf2, індукуючи протеасомну деградацію Nrf2 та пригнічуючи регуляцію гістондеацетилази, що призводить до посилення регуляції проапоптотичних мікроРНК [83].

V. Krajka-Kuźniak і W. Baer-Dubowska [150] розглядають одночасний вплив на фактори транскрипції NF- κ B та Nrf2 як важливу стратегію

хіміопрофілактики та терапії раку. Проте у літературі обговорюється важливе застереження щодо застосування індукторів Nrf2 при пухлинному рості. Так, що незважаючи на роль Nrf2 у захисті нормальних клітини від ініціації та розвитку раку, посилена експресія та активація цього транскрипційного фактора у неопластичних клітинах може підтримувати їх виживання, призводити до набуття ними резистентності до хіміотерапевтичних препаратів та променевої терапії [106, 143, 206, 229, 261].

Шлях Nrf2, як відомо, відіграє переважно цитопротекторну роль. Тому вплив фітохімічних речовин на його активацію і, як наслідок, експресію відповідних генів-мішеней був предметом низки досліджень в контексті профілактики багатьох захворювань, особливо на тлі СЗВ, в тому числі і злоякісних пухлин [71, 150]. Найбільш вивченими у цьому відношенні поліфенолами у дослідях *in vitro* або *in vivo* є компоненти зеленого чаю (EGCG і епікатехін), ресвератрол і куркумін, а також деякі інші компоненти фруктів, овочів і прянощів [109, 112, 213]. У дослідях на культурах клітин було показано, що Nrf2-залежна анти- або прооксидантна активність пов'язана з концентрацією дубильної кислоти [46].

Загалом, низька токсичність і здатність інгібувати або індукувати численні сигнальні шляхи, включаючи NF- κ B, AP-1 та Nrf2 представляються досить перспективною стратегією для профілактики або лікування СЗВ та злоякісних пухлин. Широке молекулярне різноманіття природних сполук спонукає до пошуку синергетичних комбінаторних методів лікування [167, 196].

Результати декількох досліджень вказують на те, що комбінації фітохімічних речовин можуть підвищувати їхній хіміопрофілактичний і хіміотерапевтичний потенціал та ефективно впливати на сигнальні шляхи, що беруть участь у проліферації та виживанні клітин. Наприклад, що комбінація урсолової кислоти та куркуміну більш ефективно пригнічує розвиток пухлин

шкіри мишей шляхом зниження регуляції ключових запальних елементів, включаючи NF-κB [252], порівняно з окремими сполуками. Аналогічно, комбінація кверцетину, кемпферолу та птеростильбену синергічно послаблює генерування АФК через активацію сигнального шляху Nrf2 у клітинах печінки. Зокрема, лікування цією комбінацією значно індукувало зв'язування Nrf2 з послідовністю ARE та збільшувало експресію мРНК та білка Nrf2-регульованих генів у клітинах гепатоми людини HepG2-8. Таким чином, це дослідження продемонструвало, що кверцетин, кемпферол і птеростильбен, активують сигнальний шлях Nrf2 і проявляють синергічну антиоксидантну стресову активність у відповідних концентраціях [228].

Таким чином, комбінації засобів хіміотерапії та фітохімічних речовин, подібних до тих, що містяться в природній харчовій матриці, але в більш високих концентраціях, можуть покращити їх модулюючий вплив на транскрипційні фактори NF-κB, AP-1 та Nrf2. Це зрештою має позитивно позначитися на профілактичній та лікувальній дії цих засобів щодо СЗВ і пухлинного росту, що потребує проведення додаткових досліджень.

Отже, сучасні літературні джерела доводять, що розуміння ролі системної запальної відповіді у патогенезі пухлинного росту є важливим кроком у боротьбі з раком. Нові стратегії лікування, які базуються на підтримці імунної системи та зменшенні запальної відповіді, можуть стати ефективними в боротьбі з пухлинним ростом. Продовження досліджень у цій галузі може допомогти зрозуміти механізми запальної відповіді та її вплив на розвиток раку, а також розробити нові методи діагностики та лікування раку, які були більш ефективними та менш токсичними для пацієнтів.

Слід зауважити, що дослідження системної запальної відповіді та її ролі у патогенезі пухлинного росту продовжуються, і, ймовірно, з часом з'являться нові підходи до її контролю. Проте, на сьогоднішній день, важливо звернути

увагу на цей аспект здоров'я та розробляти ефективні стратегії профілактики та лікування пухлин з урахуванням системної запальної відповіді.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Експериментальний розподіл лабораторних тварин

Дослідження проводилися на 70 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г, які утримувалися на стандартному раціоні харчування та вільному доступі до питної води відповідно до вимог «Стандартних правил по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)».

У віварії забезпечувалися стабільні умови утримання тварин: температура повітря підтримувалася на рівні $(21 \pm 1)^\circ\text{C}$, вологість – $(50 \pm 20)\%$, світловий режим – 12 годин світла / 12 годин темряви. Щури мали необмежений доступ до стандартного повнораціонного комбікорму та водопровідної води. За 12 годин до евтаназії тварин відлучали від корму.

Розподіл щурів за групами наведений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл піддослідних тварин за групами

№ групи	Умови експерименту	Кількість тварин
1	2	3
1-ша	Інтактні тварини (контроль)	7
2-га	Моделювання LPS-індукованої СЗВ	7

Продовження табл. 2.1

1	2	3
3-тя	За умов відтворення LPS-індукованої СЗВ вводили протипухлинний засіб бортезоміб (використовується для лікування множинної мієломи та мантийноклітинної лімфоми), що є інгібітором NF-κB (через пригнічення протеасоми)	7
4-та	За умов моделювання LPS-індукованої СЗВ призначали протипухлинний агент SR 11302 (досліджується як засіб для лікування раку легень), що є інгібітором транскрипційного фактора AP-1	7
5-та	За умов відтворення LPS-індукованої СЗВ вводили специфічний індуктор сигнального шляху Nrf2–ARE диметилфумарат	7
6-та	За умов моделювання LPS-індукованої СЗВ призначали флавоноїд, що є індуктором сигнального шляху Nrf2 та інгібітором NF-κB, – кверцетин	7
7-ма	За умов відтворення LPS-індукованої СЗВ вводили комбінацію бортезомібу та диметилфумарату	7
8-ма	За умов моделювання LPS-індукованої СЗВ призначали вводили комбінацію бортезомібу та кверцетину	7

Закінчення табл. 2.1

1	2	3
9-та	За умов відтворення LPS-індукованої СЗВ вводили комбінацію SR 11302 та диметилфумарату	7
10-та	За умов моделювання LPS-індукованої СЗВ призначали SR 11302 та кверцетину	7

Евтаназію тварин проводили після завершення експерименту шляхом внутрішньоочеревинного введення тіопенталу натрію («Київмедпрепарат», корпорація «Артеріум», Україна) у дозі 50 мг/кг маси тіла. Після досягнення стану глибокого наркозу здійснювали розтин та проводили забір крові шляхом пункції серця. Отриману кров збирали у сухі стерильні пробірки. Після утворення згустка проводили центрифугування зразків при кімнатній температурі (3000 g, 15 хв) з метою відокремлення сироватки. Отриману сироватку використовували для подальших біохімічних досліджень.

2.2. Біоетичні, правові та метрологічні аспекти дослідження

Усі експериментальні дослідження проводилися з дотриманням вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 18.03.1986 р.), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006 р.), міжнародних рекомендацій щодо проведення медико-біологічних досліджень, чинних наказів МОЗ України, а також положень Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу науковця України.

Комісія з питань етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол №240 від 20.08.2025 р.) засвідчила

відповідність проведених досліджень етичним вимогам; порушень морально-етичних норм при виконанні науково-дослідної роботи не виявлено.

Метрологічне забезпечення дослідження здійснювалося шляхом використання обладнання та вимірювальних приладів із чинною метрологічною повіркою, що гарантує належний рівень контролю, достовірність вимірювань та відповідність стандартам.

2.3. Методика відтворення експериментальних моделей

Для моделювання СЗВ застосовували LPS *Salmonella typhi* (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США) у дозі 0.4 мкг/кг маси тіла щура. LPS вводили тричі впродовж першого тижня, а в наступні 7 тижнів – по одному разу на тиждень [287]. Запропонована методика ефективно моделює основні прояви СЗВ, що підтверджується достовірним підвищенням у сироватці крові щурів концентрацій прозапальних цитокінів TNF- α та IL-6, а також білків гострофазової відповіді – С-реактивного протеїну і церулоплазміну [5-7, 13, 27]. Паралельно відзначалося зниження рівня протизапального цитокіну IL-10, що свідчить про зсув імунного гомеостазу в бік прозапальної активації [7, 5, 13]. Характерною ознакою цієї експериментальної моделі є також розвиток декомпенсованого ПОЛ, який є маркером оксидативного стресу [2-4, 8, 24, 149, 189, 190], а також прояви деградації сполучнотканинних структур, зокрема деполімеризації біополімерів у тканинах різних органів [36, 191, 284, 286].

2.4. Введення модуляторів факторів транскрипції

Модулятори транскрипційних факторів вводили внутрішньоочеревинно щоденно протягом останнього тижня відтворення LPS-індукованої СЗВ.

Зокрема, бортезоміб (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США) застосовували в дозі 0,05 мг/кг маси тіла [66], SR 11302 ((E,E,Z,E)-3-метил-7-(4-метилфеніл)-9-(2,6,6-триметил-1-циклогексен-1-іл)-2,4,6,8-нонатетраєнова кислота) (“Tocris Bioscience”, Велика Британія) – у дозі 1 мг/кг [246], диметилфумарат (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США) – у дозі 15 мг/кг у 10% розчині диметилсульфоксиду [300], а також водорозчинну форму кверцетину – його комплексу з полівінілпіролідом (препарат «Корвітин», ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) – у дозі 100 мг/кг, що відповідає 10 мг/кг чистого кверцетину [287].

Тварини 2-ї групи замість наведених сполук внутрішньоочеревинно вводили 0,5 мл ізотонічного розчину хлориду натрію («плацебо»).

2.5. Біохімічні методи дослідження

Перелік біохімічних методів дослідження наведено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Біохімічні методи дослідження

№	Параметр, що вивчається	Досліджувані матеріали	Літературні джерела
1	2	3	4
1.	Вміст церулоплазміну	Сироватка крові	Кайдашев І.П. та співавт. (2003) [9]
2.	Загальна NO-синтазна активність	Сироватка крові	Akimov O.Ye., Kostenko V.O. (2016) [35]
3.	Активність конститутивних та індукційної NO-синтаз	Сироватка крові	Yelins'ka A.M., Akimov O.Ye., Kostenko V.O. (2019) [283]

Продовження табл. 2.2

1	2	3	4
4.	Загальна аргіназна активність	Кров	Akimov O.Ye., Kostenko V.O. (2016) [35]
5.	Концентрація вторинних продуктів ПОЛ (ТБК-активних сполук)	Кров	Кайдашев І.П. та співавт. (2003) [9]
6.	Концентрація глюкози (глюкозооксидазний метод)	Сироватка крові	Набір реактивів фірми «Філісіт-Діагностика»
7.	Концентрація загального холестеролу	Сироватка крові	Набір реактивів фірми «Філісіт-Діагностика»
8.	Концентрація ліпопротеїнів високої щільності	Сироватка крові	Набір реактивів фірми «Філісіт-Діагностика»
9.	Концентрація триацилгліцеролів	Сироватка крові	Набір реактивів фірми «Філісіт-Діагностика»

Для оцінки гострофазової відповіді за умов СЗВ визначали концентрацію церулоплазміну в сироватці крові за методом, заснованим на його окисдаивній здатності до *n*-фенілендіаміну [9].

Активність NO-синтази (NOS) досліджували шляхом порівняння вмісту нітритів у зразках сироватки крові до та після інкубації [35]. Для цього до проб із стабілізатором (натрію цитрат) додавали осаджувач гемоглобіну – суміш етанолу (96%) та хлороформу, після чого зразки інтенсивно перемішували та центрифугували (3000 об./хв, 15 хв). Надосадову рідину використовували для визначення нітритів за допомогою реакції з

сульфаніловою кислотою та α -нафтиламином (реактив Гріса-Ілосвая), що утворюють кольорові діазосполуки, інтенсивність забарвлення яких прямо пропорційна концентрації нітритів.

Щоб визначити активність конститутивних ізоформ NOS (cNOS), до зразків, відібраних для визначення нітритів, додавали 1% розчин гідрохлориду аміногуанідину – селективного інгібітора iNOS (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США) [283]. Активність індукцйбельної форми (iNOS) обчислювали як різницю між загальною активністю NOS та активністю cNOS. Результати виражали в мкмоль NO_2^- на хвилину на грам білка. Вміст білка визначали біуретовим методом із застосуванням реактивів виробництва «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна).

Активність аргінази оцінювали за кількістю орнітину, що утворюється в реакції з нінгідрином (реактив Чінарда), спектрофотометрично при 515 нм з використанням приладу Ulab-101 [35].

Рівень пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) визначали за вмістом ТБК-активних продуктів у сироватці крові до та після 1,5-годинної інкубації. Для оцінки антиоксидантного потенціалу аналізували приріст ТБК-активних сполук після інкубації зразків у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному середовищі [9].

Визначення біохімічних показників крові (глюкоза, загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїнів високої щільності – ЛПВЩ) проводили за допомогою готових наборів реактивів виробництва «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна). Розрахунок концентрацій холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ) здійснювали за формулами Фрідевальда: $\text{ЛПНЩ} = \text{загальний холестерин} - (\text{ЛПВЩ} + \text{тригліцериди} / 2,2)$; $\text{ЛПДНЩ} = \text{тригліцериди} / 2,2$.

2.6. Статистична обробка результатів експерименту

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel із застосуванням надбудови Real Statistics 2019.

Нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Вілکا. У разі відповідності даних нормальному розподілу для порівняння груп застосовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок та пост-хок аналіз із використанням методу Tukey's HSD. Якщо розподіл відхилявся від нормального, використовували непараметричний U-критерій Мана-Вітні.

Для корекції при множинних порівняннях застосовували поправки за методами Дана-Шідака та Бонфероні. У випадках, коли необхідно було порівняти більше ніж дві групи з ненормальним розподілом, використовували критерій Крускала-Уоліса.

Статистично значущими вважали відмінності при рівні $P < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ВПЛИВ ПРОТИПУХЛИННИХ ЗАСОБІВ – СПЕЦИФІЧНИХ ІНГІБІТОРІВ ПРОЗАПАЛЬНИХ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ФАКТОРІВ НА МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ В КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

3.1. Вплив бортезомібу та SR 11302 на концентрацію церулоплазміну в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

На рис. 3.1 зображено вміст церулоплазміну у сироватці крові щурів у чотирьох дослідних групах. У контрольній (інтактній) групі концентрація церулоплазміну становила $279,8 \pm 8,3$ мг/л.

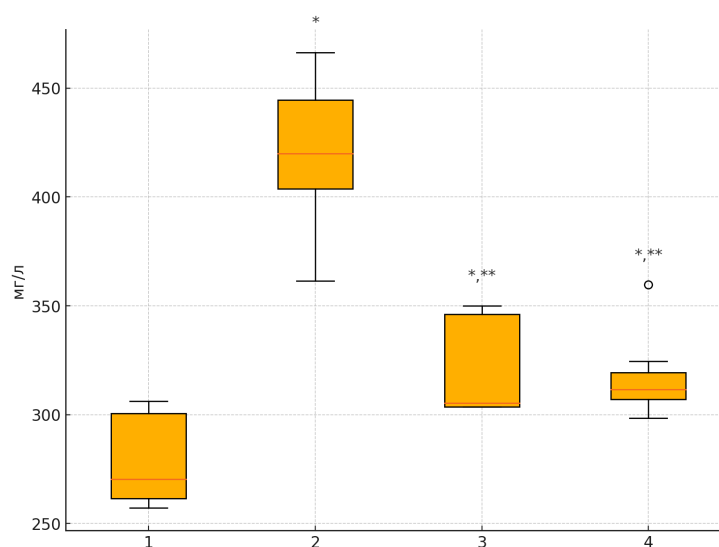


Рис. 3.1. Концентрація церулоплазміну у сироватці крові контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ (2), після введення на тлі її моделювання бортезомібу (3) та SR 11302 (4). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи.

У тварин із LPS-індукованою СЗВ (група 2) цей показник достовірно зростав до $420,6 \pm 13,4$ мг/л, що на 50,3% перевищувало контрольне значення ($P < 0,001$).

Після введення специфічного інгібітора NF-κB бортезомібу на тлі моделювання СЗВ (група 3) концентрація церулоплазміну знизилася до $322,6 \pm 8,8$ мг/л, що на 15,3% було більшим ($P < 0,01$), ніж у контролі, але на 23,3% нижчим, ніж у тварин 2-ї групи ($P < 0,001$). Подібна динаміка спостерігалася і в групі 4, де тваринам на тлі LPS-індукованої СЗВ вводили SR 11302: вміст церулоплазміну становив $317,5 \pm 7,7$ мг/л, що на 13,5% перевищувало значення 1-ї групи ($P < 0,01$) та також було достовірно (на 24,5%, $P < 0,001$) було нижчим за показник групи 2.

Висновок до п. 3.1:

Застосування протипухлинних засобів – специфічних інгібіторів прозапальних транскрипційних факторів бортезомібу та SR 11302 за умов LPS-індукованої СЗВ сприяло зниженню вмісту церулоплазміну у сироватці крові, що свідчить про часткову нормалізацію системних проявів запального процесу та потенційну протизапальну дію обох засобів.

3.2. Вплив бортезомібу та SR 11302 на показники системи оксиду азоту в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Загальна активність NOS у сироватці крові (рис. 3.2). У контрольній групі (1) загальна активність NOS становила 0.72 ± 0.01 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка. У тварин з LPS-індукованою LPS (група 2) цей показник значно зростав до 1.54 ± 0.02 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що було на 113% ($P < 0,001$) вище за контрольне значення.

Після введення бортезомібу на тлі LPS-індукованої СЗВ (група 3) загальна активність NOS знизилася до 0.94 ± 0.02 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що перевищувало контроль на 30,6%, але було достовірно нижчим (на 39,0%, $P < 0,001$) за результат 2-ї групи. У групі 4 (LPS + SR 11302) показник активності становив $0,91 \pm 0,02$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що на 26,4% ($P < 0,001$) перевищувало контроль та також було значно нижчим (на 40.9%, $P < 0,001$), ніж у тварин, яким вводили лише LPS.

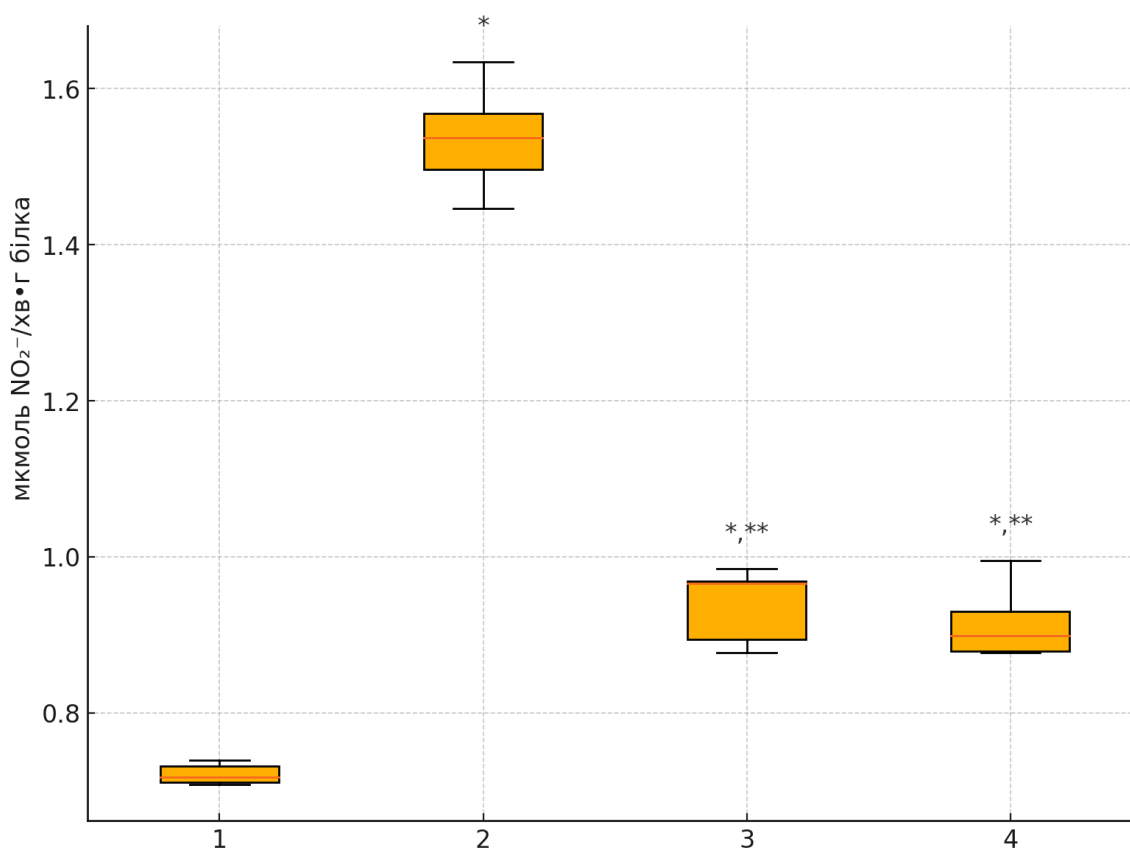


Рис. 3.2. Загальна активність NOS у сироватці крові контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ (2), після введення на тлі її моделювання бортезомібу (3) та SR 11302 (4). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи.

Ці результати свідчать про значне зростання загальної активності NOS у відповідь на запальну індукцію та її вірогідне зменшення під впливом бортезомібу і SR 11302, що вказує на потенційну здатність обох сполук модулювати продукцію NO при запаленні.

Активність iNOS у сироватці крові (рис. 3.3). Інтактні тварини мали найнижчу активність iNOS, значення якої становило $0,59 \pm 0,01$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка. Результати демонструють стабільну фізіологічну активність ферменту поза втручаннями. У тварин із LPS-індукованою СЗВ (група 2) спостерігалось різке зростання цього показника до $1,5 \pm 0,02$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що на 154% перевищувало значення контрольної групи ($P < 0,001$).

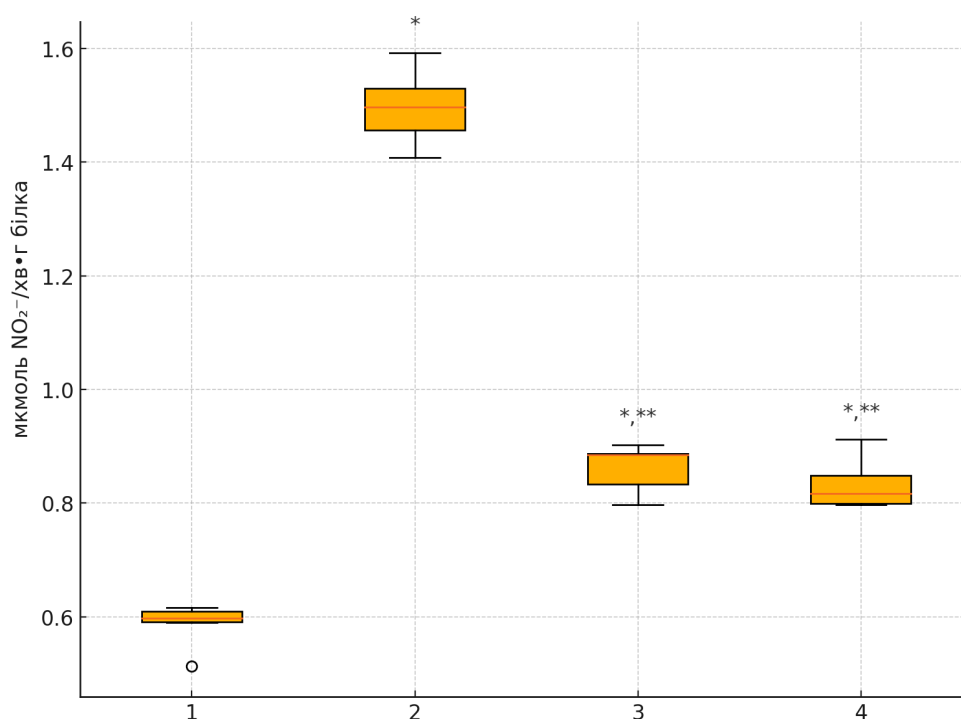


Рис. 3.3. Активність iNOS у сироватці крові контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ (2), після введення на тлі її моделювання бортезомібу (3) та SR 11302 (4). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи.

Застосування бортезомібу на тлі моделювання СЗВ (група 3) призводило до зниження активності iNOS до $0,86 \pm 0,02$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що було на 45,8% вище за контроль ($P < 0,001$), проте достовірно нижче (на 42,7%, $P < 0,001$), ніж у LPS-групі. У групі 4, де вводили SR 11302, активність iNOS становила $0,83 \pm 0,02$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що було на 40,7% вище, ніж у контролі, але також вірогідно нижче (на 44,7%, $P < 0,001$) за показник тварин 2-ї групи.

Отримані дані свідчать про суттєву активацію iNOS у відповідь на LPS-індуковану СЗВ та достовірне зменшення її активності під впливом бортезомібу та SR 11302, що підтверджує протизапальний потенціал обох сполук.

Активність cNOS у сироватці крові за умов експерименту (рис. 3.4). 1-ша група (контроль) демонструє найвищу активність cNOS ($0,13 \pm 0,01$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка). Цей результат вказує на базовий рівень активності ферменту за відсутності патологічних змін.

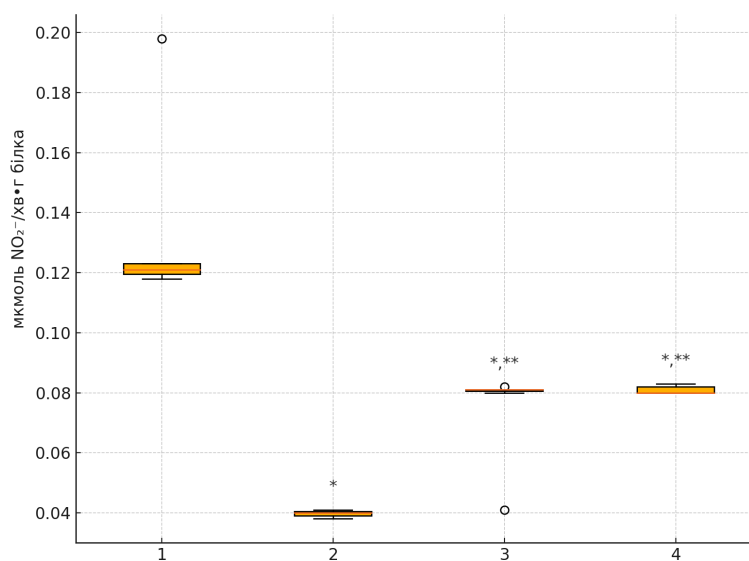


Рис. 3.4. Активність cNOS у сироватці крові контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ (2), після введення на тлі її моделювання бортезомібу (3) та SR 11302 (4). $P < 0,05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи.

У групі тварин з LPS-індукованою СЗВ (2) спостерігалось значне зниження активності ферменту до $0,04 \pm 0,01$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що відповідає зменшенню на 69,2% ($P < 0,001$) порівняно з контролем.

Після введення бортезомібу (група 3) та SR 11302 (група 4) активність cNOS частково відновлювалась, досягаючи $0,08 \pm 0,01$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що було на 38,5% ($P < 0,01$) нижче за контроль, але вдвічі ($P < 0,02$) вище, ніж у 2-й групі.

Таким чином, LPS-індукована СЗВ супроводжувалась вираженим пригніченням активності cNOS, тоді як застосування бортезомібу та SR 11302 сприяло вірогідному зростанню цього показника, що вказує на протективну дію досліджуваних засобів на конститутивну NO-синтазну активність.

Загальна активність аргінази у сироватці крові за умов експерименту (рис. 3.5). У інтактних щурів рівень активності аргінази демонструє найвище значення серед усіх груп із невеликою варіабельністю – $0,76 \pm 0,04$ мкмоль/хв·г білка, що підтверджує стабільність активності цього ферменту в нормальних умовах.

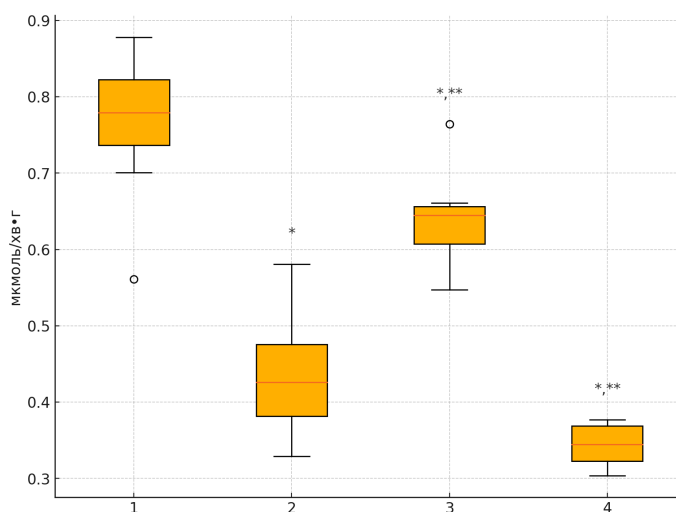


Рис. 3.5. Загальна аргіназна активність у сироватці крові контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ (2), після введення на тлі її моделювання бортезомібу (3) та SR 11302 (4). $P < 0,05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи.

У тварин із LPS-індукованою СЗВ (група 2) цей показник достовірно знижувався до $0,44 \pm 0,03$ мкмоль/хв•г, що відповідає 42,1% ($P < 0,001$) зменшенню порівняно з контролем.

Застосування бортезомібу (група 3) на тлі СЗВ сприяло частковому відновленню аргіназної активності – $0,64 \pm 0,03$ мкмоль/хв•г, що лише на 15,8% ($P < 0,05$) нижче за показники контрольної групи, але достовірно (на 45,5%, $P < 0,001$) перевищувало значення 2-ї групи. Водночас введення SR 11302 (група 4) призводило до зниження аргіназної активності до $0,34 \pm 0,01$ мкмоль/хв•г, що становило зменшення на 55,3% порівняно з контролем ($P < 0,001$) і було достовірно нижчим за показник у групі 2 – на 22,7% ($P < 0,01$).

Отже, LPS-індукована СЗВ значно пригнічує загальну аргіназну активність у сироватці крові. Водночас бортезоміб виявляє протективний ефект, сприяючи її нормалізації, на відміну від SR 11302, який не запобігав зниженню ферментативної активності.

Висновки до п. 3.2:

1. LPS-індукована СЗВ спричиняє значне підвищення активності загальної NOS і iNOS, що супроводжується зниженням активності cNOS і аргінази в сироватці крові.

2. Застосування інгібіторів NF-κB (бортезоміб) та AP-1 (SR 11302) за умов експерименту знижує активність iNOS, збільшує активність cNOS.

3. Застосування бортезомібу за умов експерименту сприяє частковому відновленню активності аргінази, що підкреслює його потенційну роль у корекції порушеного метаболізму L-аргініну. Водночас інгібітор AP-1 (SR 11302) негативно впливає на загальну активність аргінази.

3.3. Вплив бортезомібу та SR 11302 на показники пероксидного окиснення ліпідів у крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Концентрація ТБК-активних сполук у крові (до її інкубації) (рис. 3.6). У контрольній групі (1) концентрація становила $13,50 \pm 1,18$ мкмоль/л. Після відтворення LPS-індукованої СЗВ (група 2) відзначалося достовірне зростання показника до $28,74 \pm 0,88$ мкмоль/л, що перевищує контрольне значення на 112,0% ($P < 0,001$).

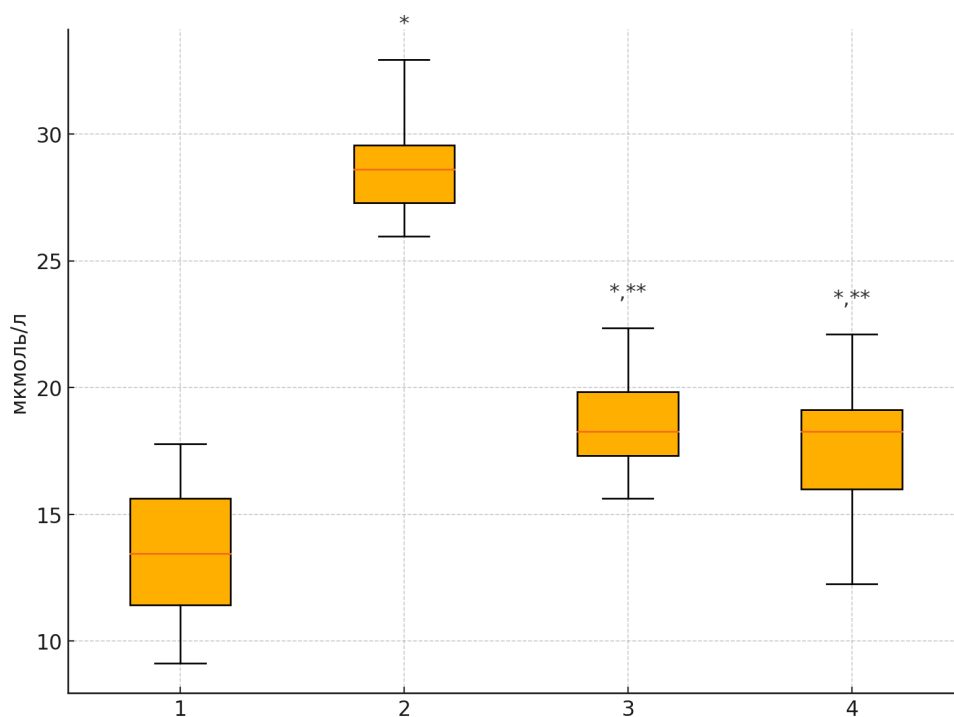


Рис. 3.6. Концентрація ТБК-активних сполук у крові (до її інкубації) контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ (2), після введення на тлі її моделювання бортезомібу (3) та SR 11302 (4). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи.

У групі 3, де тваринам вводили бортезоміб на тлі СЗВ, концентрація ТБК-активних сполук знизилась до $18,65 \pm 0,84$ мкмоль/л, що на 38,1% вище

за контроль, але достовірно нижче (на 35,1%, $P < 0,001$) за їх концентрацію у 2-й групі. Аналогічне зниження спостерігалось і при введенні SR 11302 (група 4), де показник становив $17,55 \pm 1,22$ мкмоль/л, що на 30,0% ($P < 0,05$) вище щодо контролю та вірогідно нижче (на 38,9%, $P < 0,001$) за значення у групі 2.

Отримані результати свідчать про різке зростання рівня вторинних продуктів ПОЛ під впливом LPS, а також про здатність бортезомібу та SR 11302 частково запобігати накопиченню ТБК-активних метаболітів, що свідчить про антиоксидантний потенціал цих протипухлинних сполук.

Приріст концентрації ТБК-активних сполук за час 1,5-годинної інкубації крові у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині (рис. 3.7). У контрольній групі (1) цей показник становив $17,69 \pm 2,20$ мкмоль/л. У групі тварин із LPS-індукованою СЗВ (2) спостерігалось достовірне зростання до $35,82 \pm 2,78$ мкмоль/л, що на 102% ($P < 0,001$) перевищувало значення контрольної групи.

Введення бортезомібу (група 3) на тлі моделювання СЗВ сприяло зменшенню приросту ТБК-активних сполук до $22,08 \pm 0,77$ мкмоль/л, що вірогідно не відрізнялося від значення контролю, але було достовірно нижчим (на 38,4%, $P < 0,001$) за показник у 2-ї групи. Аналогічно у групі 4 (SR 11302), де приріст ТБК-активних сполук за час інкубації крові становив $24,59 \pm 2,73$ мкмоль/л, цей показник статистично не відрізнявся від результату 1-ї групи, але також був вірогідно нижчим (на 31,4%, $P < 0,05$) за значення групи 2.

Отримані результати свідчать про посилення ПОЛ при LPS-індукованій СЗВ, що моделює оксидативний стрес, а також про виражену антиоксидантну дію бортезомібу та SR 11302, які знижують індукований приріст ТБК-активних сполук, що вказує на суттєве зростання антиоксидантного потенціалу крові.

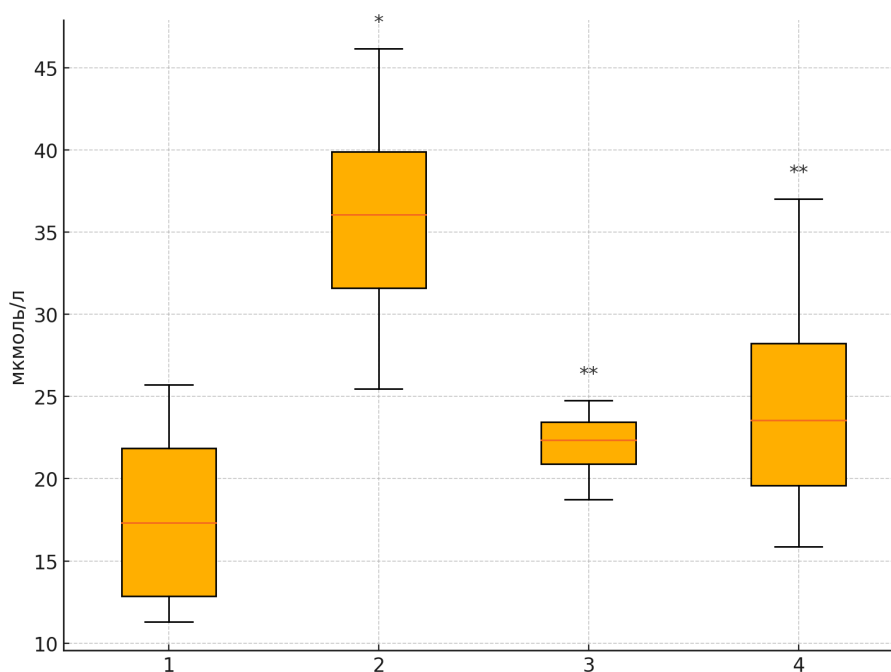


Рис. 3.7. Приріст концентрації ТБК-активних сполук за час 1,5-годинної інкубації крові у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині у контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ (2), після введення на тлі її моделювання бортезомібу (3) та SR 11302 (4). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи.

Висновки до п. 3.3:

1. LPS-індукована СЗВ призводить до значного підвищення активності ПОЛ на тлі зниження антиоксидантного потенціалу крові. Це супроводжується зростанням концентрації ТБК-активних сполук у крові щурів, а також її приростом після 1,5-годинної інкубації крові в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині.

2. Застосування інгібіторів транскрипційних факторів NF- κ B (бортезомібу) та AP-1 (SR 11302) за умов експерименту знижує активність ПОЛ і підвищує антиоксидантний потенціал крові. Це проявляється достовірним зменшенням концентрації ТБК-активних сполук у крові щурів та

її приросту після 1,5-годинної інкубації в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині.

3.4. Дія бортезомібу та SR 11302 на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Концентрація глюкози в сироватці крові (рис. 3.8). У контрольній групі (1) концентрація глюкози становила $4,43 \pm 0,18$ ммоль/л. Після відтворення LPS-індукованої СЗВ (група 2) цей показник достовірно зростав до $6,47 \pm 0,23$ ммоль/л, що на 46,0% ($P < 0,05$) перевищувало контрольне значення.

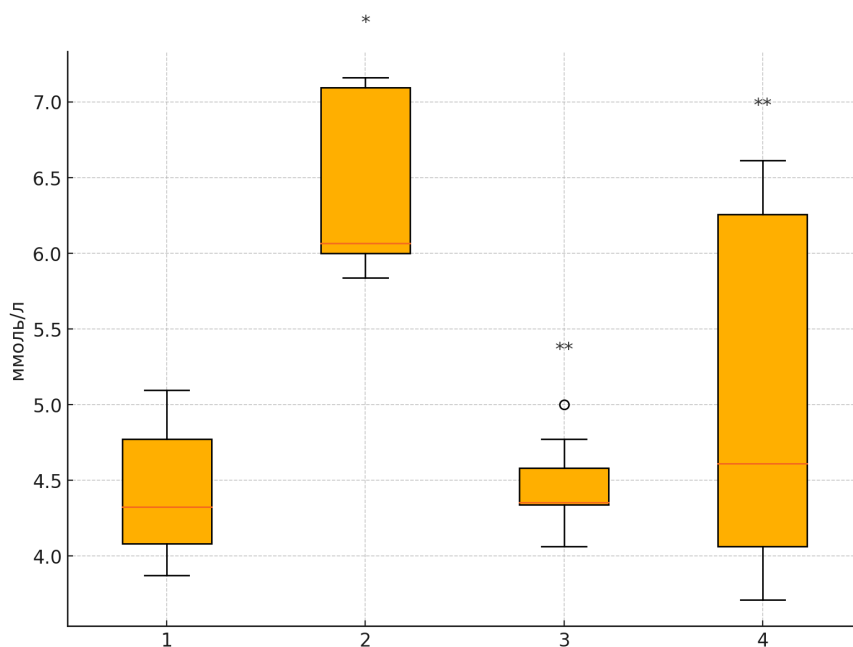


Рис. 3.8. Концентрація глюкози у сироватці крові контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ (2), після введення на тлі її моделювання бортезомібу (3) та SR 11302 (4). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи.

У групі тварин, яким вводили бортезоміб на тлі моделювання СЗВ (група 3), рівень глюкози становив $4,47 \pm 0,12$ ммоль/л, що вірогідно не відрізнялося від значення контролю і було достовірно нижчим (на 30,9%, $P < 0,001$) за значення у групі 2. У тварин, які отримували SR 11302 (група 4), вміст глюкози становив $5,08 \pm 0,47$ ммоль/л, що також істотно не відрізнялося від результату 1-ї групи, але було вірогідно нижчим (на 21,5%, $P < 0,05$), ніж у групі 2.

Отримані результати свідчать про розвиток гіперглікемії при LPS-індукованій СЗВ і нормалізуючий ефект бортезомібу та SR 11302, які знижують вміст глюкози у сироватці крові за умов запального навантаження.

Показники ліпідного профілю крові у щурів. У проведеному дослідженні оцінювали вплив модуляторів редокс-чутливих транскрипційних факторів NF- κ B і AP-1 та на показники ліпідного профілю крові щурів після моделювання LPS-індукованої СЗВ (табл. 3.1). Аналіз вмісту загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), низької щільності (ЛПНЩ), дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та тригліцеридів (ТГ) дозволив виявити зміни ліпідного обміну у відповідь на СЗВ і оцінити вплив досліджуваних речовин.

Таблиця 3.1

Вплив протипухлинних препаратів – інгібіторів редокс-чутливих транскрипційних факторів NF- κ B і AP-1 на показники ліпідного профілю крові у щурів після моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді ($M \pm m$)

Групи	Холестерин, ммоль/л				ТГ, ммоль/л
	Загальний	ЛПВЩ	ЛПНЩ	ЛПДНЩ	
1	2	3	4	5	6

1	2	3	4	5	6
Інтактні щури (контроль)	$2,66 \pm 0,32$	$1,06 \pm 0,04$	$1,14 \pm 0,32$	$0,47 \pm 0,03$	$1,04 \pm 0,06$
Відтворення LPS-індукованої СЗВ	$2,92 \pm 0,39$	$0,78 \pm 0,05 *$	$1,25 \pm 0,36$	$0,89 \pm 0,03$ *	$1,96 \pm 0,06$ *
Введення бортезомібу на тлі моделювання СЗВ	$2,76 \pm 0,27$	$0,94 \pm 0,09$	$1,20 \pm 0,23$	$0,62 \pm 0,01$ *,**	$1,37 \pm 0,03$ *,**
Введення SR 11302 на тлі моделювання СЗВ	$3,26 \pm 0,28$	$0,89 \pm 0,06 *$	$1,70 \pm 0,30$	$0,67 \pm 0,02$ *,**	$1,47 \pm 0,04$ *,**

Примітка: * $P < 0,05$ порівняно з показниками групи 1; ** $P < 0,05$ порівняно з показниками групи 2.

Аналіз ліпідного профілю крові за умов експерименту показав суттєве зниження рівня холестерину ЛПВЩ на 26,4% ($P < 0,001$) після введення LPS *S. typhi* порівняно з контролем. Натомість спостерігалось підвищення концентрації холестерину ЛПДНЩ і ТГ – на 89,4% і 88,5% відповідно ($P < 0,001$ для обох показників). Вміст загального холестерину та холестерину ЛПНЩ у сироватці крові за цих умов істотно не змінювались. Отримані результати свідчать про розвиток дисліпідемії на тлі СЗВ.

Введення бортезомібу під час моделювання СЗВ сприяло зниженню концентрації холестерину ЛПДНЩ і ТГ на 30,3% і 30,1% відповідно ($P < 0,001$

для обох показників). Водночас ці значення залишалися на 31,9% і 31,7% вищими ($P < 0,001$) порівняно з групою 1. Концентрація ЛПВЩ за цих умов істотно не змінювалась.

Застосування SR 11302 на тлі відтворення СЗВ зменшувало вміст ТГ на 25%, а також концентрацію ЛПДНЩ – на 24,7% (всі показники на рівні $P < 0,001$) порівняно зі значеннями 2-ї групи. Вміст ЛПВЩ істотно не відрізнявся від результату групи 2.

Таким чином, LPS-індукована СЗВ викликає характерні порушення ліпідного обміну – зниження холестерину ЛПВЩ і зростання його проатерогенних фракцій (ЛПДНЩ, ТАГ). Обидва досліджувані засоби (бортезоміб та SR 11302) мають властивість зменшувати вираженість цих порушень, однак більш помітний ефект спостерігався при застосуванні бортезомібу.

Висновки до п. 3.4:

1. У щурів, яким моделювали системну запальну відповідь шляхом введення ліпополісахариду *Salmonella typhi*, відзначено розвиток гіперглікемії, що свідчить про порушення регуляції вуглеводного обміну на тлі запального навантаження.

2. На тлі системної запальної відповіді у щурів відзначається розвиток дисліпідемії: зниження антиатерогенної фракції холестерину ЛПВЩ на та підвищення рівня атерогенної фракції ЛПДНЩ і тригліцеридів.

3. Введення інгібітора NF- κ B бортезомібу призводило до нормалізації глікемії – рівень глюкози практично не відрізнявся від контролю і був достовірно нижчим порівняно з тваринами без лікування. Подібний, хоч і менш виражений, ефект спостерігався при застосуванні інгібітора AP-1 – SR 11302. Це свідчить про здатність обох препаратів знижувати запально-

індуковану гіперглікемію, ймовірно, через гальмування редокс-чутливих сигнальних шляхів.

4. Бортесоміб і SR 11302 суттєво знижували вміст холестерину ЛПДНЩ і тригліцеридів порівняно з групою СЗВ без лікування, хоча ці показники залишалися вищими за норму.

5. Отримані дані вказують, що редокс-чутливі транскрипційні фактори NF- κ B та AP-1 відіграють важливу роль у патогенезі метаболічних порушень, асоційованих із системною запальною відповіддю. Їх фармакологічне пригнічення за допомогою бортесомібу або SR 11302 сприяє частковій корекції показників вуглеводного та ліпідного обміну, що підкреслює перспективність таких підходів у обмеженні метаболічних ускладнень при запаленні.

Матеріали цього розділу оприлюдненні в статтях [21, 22, 185] і тезах [14-18].

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ ІНДУКТОРІВ СИГНАЛЬНОГО ШЛЯХУ NRF2 – ARE НА МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ В КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

4.1. Вплив індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на концентрацію церулоплазміну в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

На рис. 4.1 представлено зміни концентрації церулоплазміну у сироватці крові щурів. У групі 5, де тварини отримували специфічний індуктор сигнального шляху Nrf2 – ARE диметилфумарат на тлі моделювання СЗВ, спостерігалось зниження рівня церулоплазміну до $340,1 \pm 8,2$ мг/л, що на 21,6% ($P < 0,001$) вище за контрольне значення, але достовірно (на 19,1%, $P < 0,001$), нижче, ніж у групі 2.

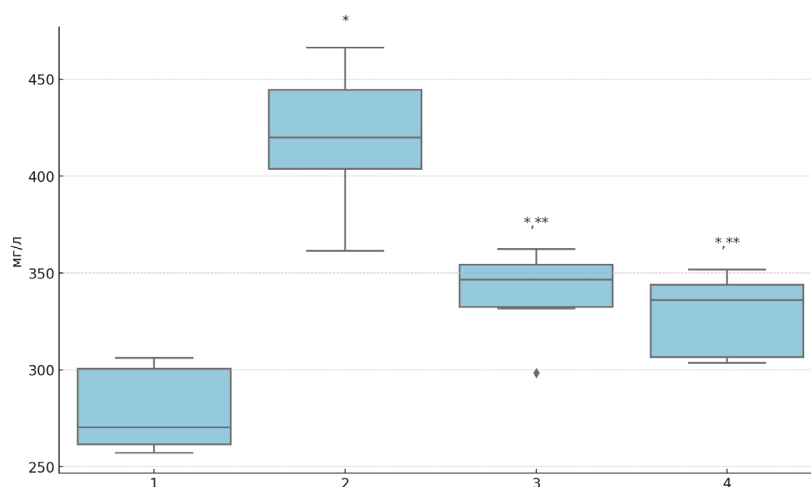


Рис. 4.1. Концентрація церулоплазміну у сироватці крові контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ (2), після введення на тлі її моделювання диметилфумарату (3) та кверцетину (4). $P < 0,05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи.

Подібний ефект виявлено у групі 6 після введення природного індуктора сигнального шляху Nrf2 – ARE кверцетину – вміст церулоплазміну у сироватці крові становив $327,5 \pm 8,0$ мг/л, що перевищувало контроль на 17% ($P < 0,01$), проте також вірогідно відрізнялося (на 22,1%, $P < 0,001$) у менший бік порівняно з 2-ю групою.

Висновок до п. 4.1:

Специфічний і природний індуктори сигнального шляху Nrf2 – ARE диметилфумарат і кверцетин частково знижують концентрацію церулоплазміну, підвищеного внаслідок LPS-індукованої запальної відповіді, що свідчить про їхній потенційний протизапальний ефект.

4.2. Вплив індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники системи оксиду азоту в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Загальна активність NOS у сироватці крові (рис. 4.2). Введення диметилфумарату (група 5) на тлі моделювання СЗВ призводило до зниження загальної активності NOS до $1,01 \pm 0,01$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що на 40,3% перевищувало значення 1-ї групи, але було достовірно нижчим (на 34,4%, $P < 0,001$), ніж у 2-й групі.

У групі 6 після введення кверцетину загальна активність NOS становила $1,08 \pm 0,04$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що на 50% було вищим порівняно з контролем, але також вірогідно нижчим (на 29,9%, $P < 0,001$) за показник 2-ї групи.

Отримані результати свідчать про суттєву активацію NOS за умов LPS-індукованої СЗВ та часткову корекцію її загальної активності під впливом

диметилфумарату і кверцетину, що вказує на протизапальний потенціал обох сполук.

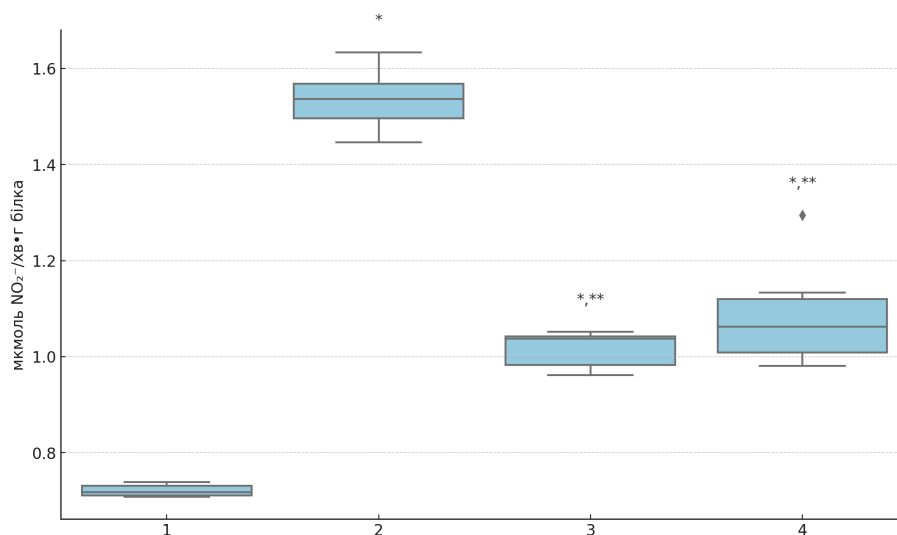


Рис. 4.2. Загальна активність NOS у сироватці крові контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ (2), після введення на тлі її моделювання диметилфумарату (3) та кверцетину (4). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи.

Активність iNOS у сироватці крові (рис. 4.3). Застосування диметилфумарату (група 5) сприяло зниженню активності iNOS до $0,93 \pm 0,01$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{xv} \cdot \text{г}$ білка, що на 57,6% ($P < 0,001$) було вищим за контроль, але достовірно нижчим (на 38,0%, $P < 0,001$) за значення 2-ї групи.

У тварин, яким вводили кверцетин (група 6), активність iNOS знижувалась до $1,00 \pm 0,04$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{xv} \cdot \text{г}$ білка, що на 69,5% ($P < 0,001$) перевищувало контроль, проте також було вірогідно нижчим (на 33,3%, $P < 0,001$) за результат 2-ї групи.

Таким чином, застосування як специфічного (диметилфумарату), так і природного (кверцетину) індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE, забезпечувало часткову корекцію активності iNOS, індукованої СЗВ, що вказує на антинітрозативний потенціал обох сполук.

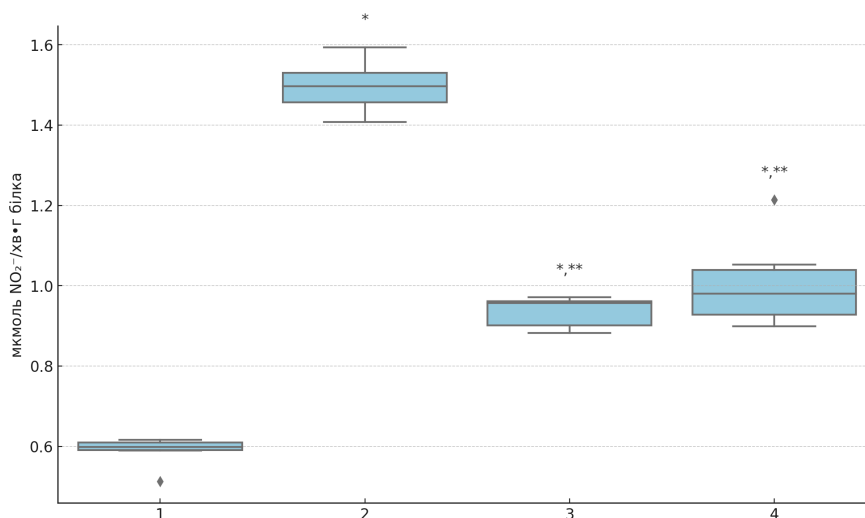


Рис. 4.3. Активність iNOS у сироватці крові контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ (2), після введення на тлі її моделювання диметилфумарату (3) та кверцетину (4). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи.

Активність cNOS у сироватці крові за умов експерименту (рис. 4.4). Введення диметилфумарату (група 5) на тлі СЗВ сприяло частковому відновленню активності cNOS до $0,08 \pm 0,01$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{xv} \cdot \text{г}$ білка, що було на 38,5% нижчим ($P < 0,001$) за значення контрольної групи, але вдвічі ($P < 0,01$) вищим за результат 2-ї групи.

Аналогічні результати спостерігалися у тварин, яким вводили кверцетин (група 6): активність cNOS також становила $0,08 \pm 0,01$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{xv} \cdot \text{г}$ білка, що також було вдвічі більшим за значення 2-ї групи, але при $P < 0,02$.

Отримані дані вказують на часткове відновлення під впливом впливом диметилфумарату і кверцетину активності конститутивних ізоформ NOS, що зазнавали суттєве пригнічення за умов LPS-індукованої СЗВ.

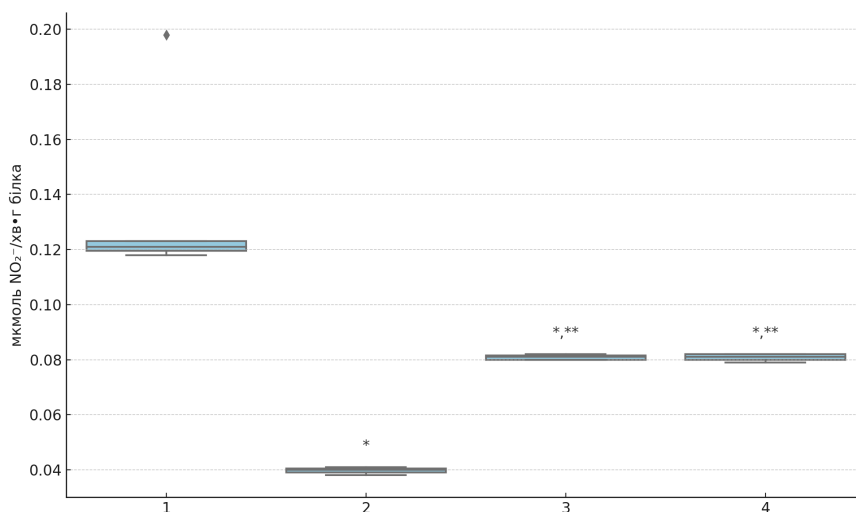


Рис. 4.4. Активність sNOS у сироватці крові контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ (2), після введення на тлі її моделювання диметилфумарату (3) та кверцетину (4). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи.

Загальна активність аргінази у сироватці крові за умов експерименту (рис. 4.5). Після застосування диметилфумарату (група 5) аргіназна активність частково відновлювалась до $0,57 \pm 0,02$ мкмоль/хв•г білка, що на чверть ($P < 0,01$) було нижчим за значення 1-ї групи, але достовірно вищим (на 29,5%, $P < 0,01$) за результат 2-ї групи.

У групі тварин, які отримували кверцетин (група 6), загальна активність аргінази становила $0,59 \pm 0,03$ мкмоль/хв•г білка, що на 22,4% ($P < 0,01$) було меншим, ніж у контролі, проте вірогідно вищим (на 34,1%, $P < 0,01$), ніж у 2-й групі.

Отже, індукція запалення за допомогою LPS супроводжується значним зниженням аргіназної активності, тоді як застосування диметилфумарату та кверцетину сприяє її частковому відновленню, що свідчить про потенційну модуляцію функції аргінінового шляху метаболізму L-аргініну обома сполуками.

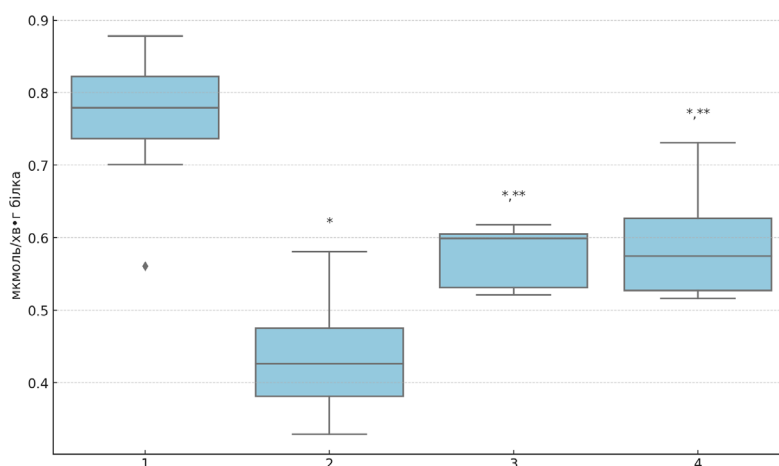


Рис. 4.5. Загальна аргіназна активність у сироватці крові контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ (2), після введення на тлі її моделювання диметилфумарату (3) та кверцетину (4). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи.

Висновки до п. 4.2:

1. Застосування специфічного та природного індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE диметилфумарату та кверцетину за умов LPS-індукованої СЗВ знижує активність iNOS та збільшує активність cNOS.

3. Застосування як диметилфумарату, так і кверцетину, за умов експерименту сприяє частковому відновленню активності аргінази, що вказує на їх потенційну роль у корекції порушеного метаболізму L-аргініну.

4.3. Вплив індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники пероксидного окиснення ліпідів у крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Концентрація ТБК-активних сполук у крові (до її інкубації) (рис. 4.6). У групі 5 після введення диметилфумарату концентрація ТБК-активних сполук

становила $14,70 \pm 1,13$ мкмоль/л, що вірогідно не відрізнялося від значення 1-ї групи, але було достовірно нижчим (на 48,9%, $P < 0,001$), ніж у 2-й групі.

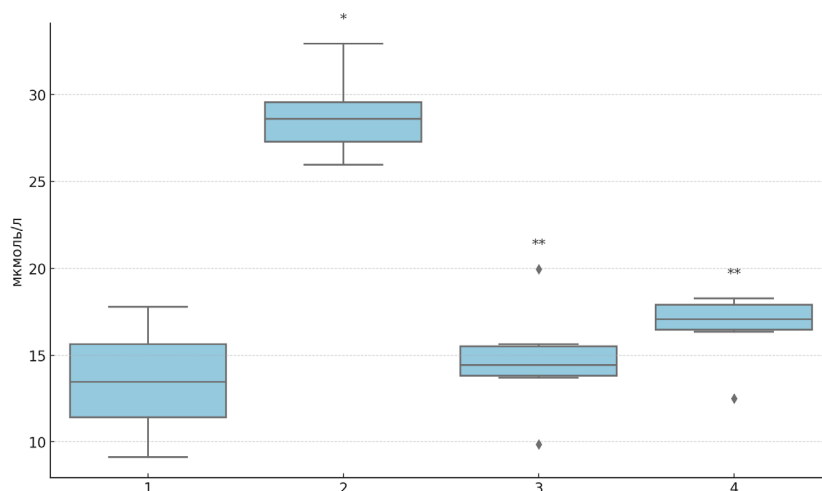


Рис. 4.6. Концентрація ТБК-активних сполук у крові (до її інкубації) контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ (2), після введення на тлі її моделювання диметилфумарату (3) та кверцетину (4). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи.

У тварин, які отримували кверцетин (група 6), показник становив $16,66 \pm 0,74$ мкмоль/л, що вірогідно не відрізнялося від значення 1-ї групи, проте вірогідно знижувалось (на 42,0%, $P < 0,001$) порівняно з результатом 2-ї групи.

Таким чином, застосування диметилфумарату і кверцетину частково знижує вміст вторинних продуктів ПОЛ.

Приріст концентрації ТБК-активних сполук за час 1,5-годинної інкубації крові у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині (рис. 4.7). У групі 5, де застосовували диметилфумарат на тлі СЗВ, приріст концентрації ТБК-активних сполук зменшився до $19,88 \pm 2,06$ мкмоль/л, що вірогідно не відрізнялося від значення 1-ї групи, але було достовірно нижчим (на 44,5%, $P < 0,001$) порівняно з результатом 2-ї групи.

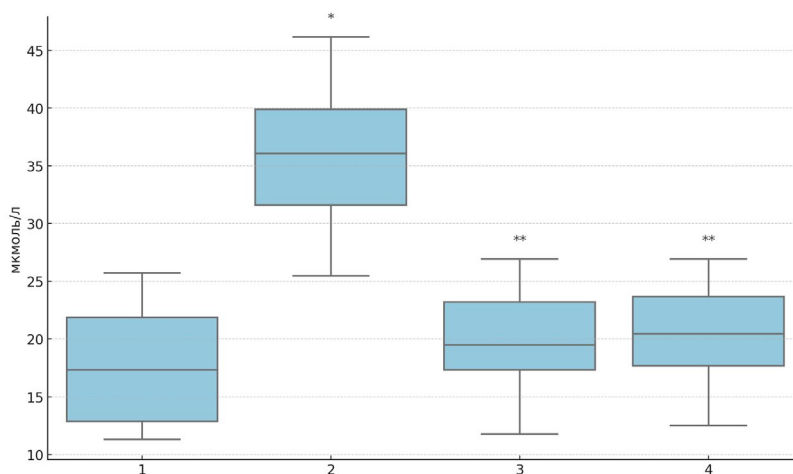


Рис. 4.7. Приріст концентрації ТБК-активних сполук за час 1,5-годинної інкубації крові у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині у контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ (2), після введення на тлі її моделювання диметилфумарату (3) та кверцетину (4). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи.

У тварин, яким вводили кверцетин (група 6), приріст концентрації ТБК-активних сполук за час інкубації становив $20,36 \pm 1,95$ мкмоль/л, що вірогідно не відрізнялося від значення 1-ї групи, але було вірогідно нижчим (на 43,2%, $P < 0,001$) за результат 2-ї групи.

Отже, LPS-індукована СЗВ супроводжується посиленням прооксидантного потенціалу крові, що проявляється у вигляді значного приросту ТБК-активних сполук при інкубації. Застосування диметилфумарату та кверцетину знижує вираженість цього ефекту, підтверджуючи їхню антиоксидантну дію.

Висновок до п. 4.3:

Застосування специфічного та природного індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE диметилфумарату та кверцетину за умов LPS-індукованої

СЗВ знижує активність ПОЛ і підвищує антиоксидантний потенціал крові. Це проявляється достовірним зменшенням концентрації ТБК-активних сполук у крові щурів та її приросту після 1,5-годинної інкубації в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині.

4.4. Вплив індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Концентрація глюкози в сироватці крові (рис. 4.8). У групі 5 після введення диметилфумарату глікемія становила $5,95 \pm 0,31$ ммоль/л, що на 34,3% ($P < 0,01$) перевищувало контроль, але вірогідно не відрізнялося від значення 2-ї групи.

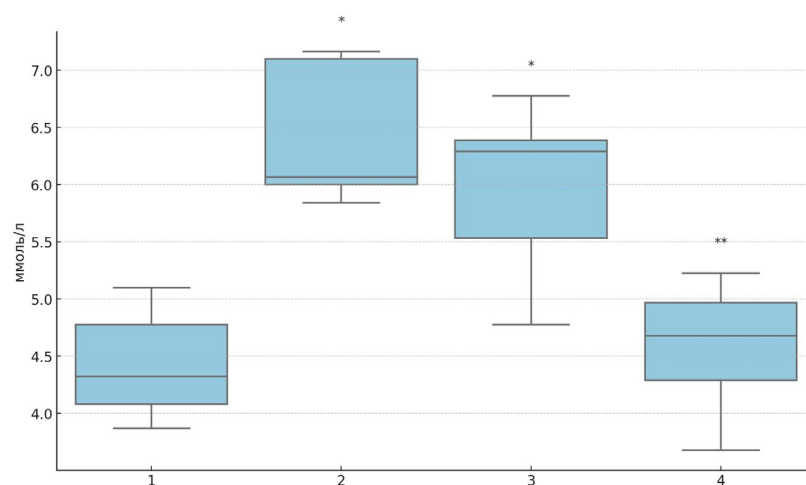


Рис. 4.8. Концентрація глюкози у сироватці крові контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ (2), після введення на тлі її моделювання диметилфумарату (3) та кверцетину (4). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи.

При застосуванні кверцетину (група 6) вміст глюкози у сироватці крові становив $4,59 \pm 0,21$ ммоль/л, що вірогідно не відрізнялося від значення 2-ї

групи, проте було достовірно нижчим (на 29,1%, $P < 0,001$) порівняно з результатом 2-ї групи.

Таким чином, введення кверцетину сприяло нормалізації рівня глюкози в сироватці крові, що свідчить про його потенційну позитивну дію на вуглеводний обмін.

Показники ліпідного профілю крові у щурів. Введення диметилфумарату на тлі моделювання СЗВ істотно впливало на ліпідний спектр крові (табл. 4.1): зменшувало вміст тригліцеридів на 26,5%, а також концентрацію холестерину ЛПДНЩ – на 25,8% відповідно (всі показники на рівні $P < 0,001$) порівняно зі значеннями 2-ї групи. Вміст холестерину ЛПВЩ істотно не відрізнявся від результату 2-ї групи.

Таблиця 4.1

Вплив індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники ліпідного профілю крові у щурів після моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді ($M \pm m$)

Групи	Холестерин, ммоль/л				ТГ, ммоль/л
	Загальний	ЛПВЩ	ЛПНЩ	ЛПДНЩ	
1	2	3	4	5	6
Інтактні щури (контроль)	$2,66 \pm 0,32$	$1,06 \pm 0,04$	$1,14 \pm 0,32$	$0,47 \pm 0,03$	$1,04 \pm 0,06$
Відтворення LPS-індукованої СЗВ	$2,92 \pm 0,39$	$0,78 \pm 0,05 *$	$1,25 \pm 0,36$	$0,89 \pm 0,03 *$	$1,96 \pm 0,06 *$

1	2	3	4	5	6
Введення SR диметилфумарату на тлі моделювання СЗВ	$2,91 \pm 0,31$	$0,91 \pm 0,08$	$1,34 \pm 0,26$	$0,66 \pm 0,02$ *,**	$1,44 \pm 0,04$ *,**
Введення кверцетину на тлі моделювання СЗВ	$2,82 \pm 0,27$	$1,06 \pm 0,06$ **	$1,15 \pm 0,28$	$0,61 \pm 0,01$ *,**	$1,35 \pm 0,02$ *,**

Примітка: * $P < 0,05$ порівняно з показниками групи 1; ** $P < 0,05$ порівняно з показниками групи 2.

Застосування кверцетину призводило до ще більшого покращення ліпідного профілю. Вміст холестерину ЛПВЩ повертався до значень інтактних тварин та на 35,9% ($P < 0,01$) перевищував результат 2-ї групи. Водночас концентрації тригліцеридів і холестерину ЛПДНЩ на 31,1% і 31,5% відповідно (обидва при $P < 0,001$) були меншими за значення 2-ї групи.

Таким чином, обидва досліджувані засоби (диметилфумарат і кверцетин) здатні обмежувати дисліпідемію.

Висновки до п. 4.4:

1. Введення кверцетину (на відміну від диметилфумарату) призводило за умов відтворення LPS-індукованої СЗВ до нормалізації глікемії – вміст глюкози у сироватці крові не відрізнявся від контролю і був достовірно нижчим порівняно з тваринами без лікування.

2. Диметилфумарат і кверцетин суттєво знижували вміст холестерину ЛПДНЩ і тригліцеридів порівняно з групою СЗВ без лікування, хоча ці показники залишалися вищими за норму. Крім того, кверцетин (на відміну від диметилфумарату) збільшував вміст холестерину ЛПВЩ.

3. Отримані дані вказують, що редокс-чутливий транскрипційний фактор Nrf2 відіграє важливу протективну роль у разі розвитку порушень насамперед ліпідного метаболізму, асоційованих із системною запальною відповіддю. Фармакологічна індукція сигнального шляху Nrf2 – ARE за допомогою диметилфумарату сприяє частковій корекції показників ліпідного обміну за умов експерименту. Застосування кверцетину виявляє більшу ефективність щодо відновлення не тільки показників ліпідного спектру крові, але і нормальної концентрації глюкози у сироватці крові.

Матеріали цього розділу оприлюдненні в статтях [21, 22, 185] і тезах [14, 17].

РОЗДІЛ 5

ПОЄДНАНИЙ ВПЛИВ БОРТЕЗОМІБУ ТА ІНДУКТОРІВ СИГНАЛЬНОГО ШЛЯХУ NRF2 – ARE НА МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ В КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

5.1. Поєднаний вплив бортезомібу та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на концентрацію церулоплазміну в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

На рис. 5.1 представлено зміни концентрації церулоплазміну у сироватці крові щурів за умов експерименту. Поєднане введення бортезомібу та диметилфумарату (група 7) знижувало вміст церулоплазміну до $276,8 \pm 9,9$ мг/л, що практично не відрізнялось від контролю і було достовірно нижчим порівняно з групами 2 (на 34,2%, $P < 0,001$), 3 (на 14,2%, $P < 0,01$) та 5 (на 18,6%, $P < 0,001$).

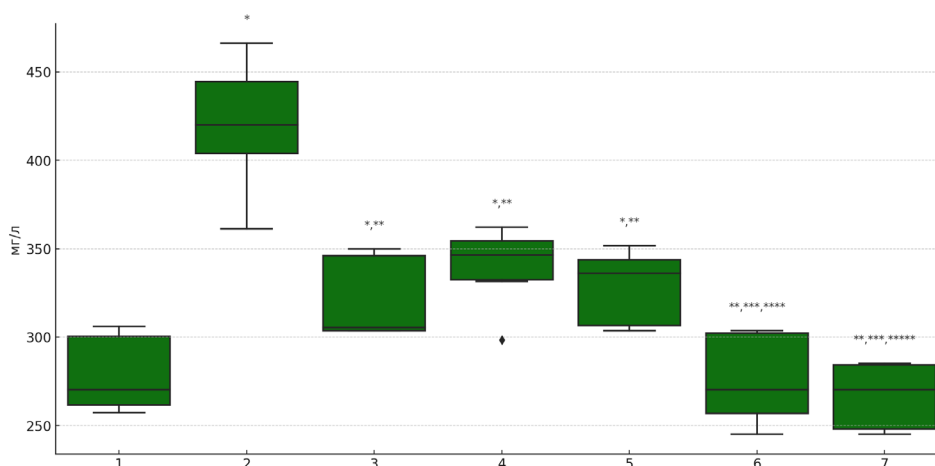


Рис. 5.1. Концентрація церулоплазміну у сироватці крові контрольних тварин – група 1 (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ – група 2 (2), після введення на тлі її моделювання бортезомібу – група 3 (3), диметилфумарату – група 5 (4) та кверцетину – група 6 (5), поєднане

застосування на тлі СЗВ бортезомібу та диметилфумарату – група 7 (6) та бортезомібу та кверцетину – група 8 (7). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи, *** – порівняно з показниками 3-ї групи; **** – порівняно з показниками 5-ї групи, ***** – порівняно з показниками 6-ї групи.

Аналогічно, комбінація бортезомібу з кверцетином (група 8) зменшувала рівень церулоплазміну до $266,5 \pm 7,2$ мг/л, що вірогідно не відрізнялося від значення 1-ї групи, проте було достовірно нижчим порівняно з групами 2 (на 36,6%, $P < 0,001$), 3 (на 17,4%, $P < 0,001$) та 6 (на 18,6%, $P < 0,001$).

Отримані результати свідчать про ефективне зменшення системного запального навантаження при поєднаному застосуванні бортезомібу з диметилфумаратом або кверцетином, що виявляється у зниженні рівня гострофазового білка церулоплазміну.

Висновки до п. 5.1:

1. Поєднане застосування бортезомібу з індукторами шляху Nrf2–ARE (диметилфумаратом або кверцетином) призводить до достовірного зниження концентрації церулоплазміну до рівня, статистично не відмінного від контрольних значень, що вказує на потенційно синергічну дію цих засобів у гальмуванні запальної та оксидативної відповіді.

2. Поєднане інгібування редокс-чутливого транскрипційного фактора NF-κB (за допомогою бортезомібу) та активація цитопротекторного шляху Nrf2–ARE (за допомогою диметилфумарату або кверцетину) демонструють виражений протизапальний ефект, що проявляється у нормалізації вмісту церулоплазміну за умов LPS-індукованої СЗВ.

5.2. Поєднаний вплив бортезомібу та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники системи оксиду азоту в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Загальна активність NOS у сироватці крові (рис. 5.2). У тварин, яким на тлі LPS-індукованої СЗВ вводили комбінацію бортезомібу та диметилфумарату (група 7), загальна активність NOS у сироватці крові становила $0,83 \pm 0,02$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що було достовірно нижчим порівняно з монотерапією бортезомібом (група 3) на 11,7% ($P < 0,01$) та диметилфумаратом (група 5) – на 17,8% ($P < 0,001$).

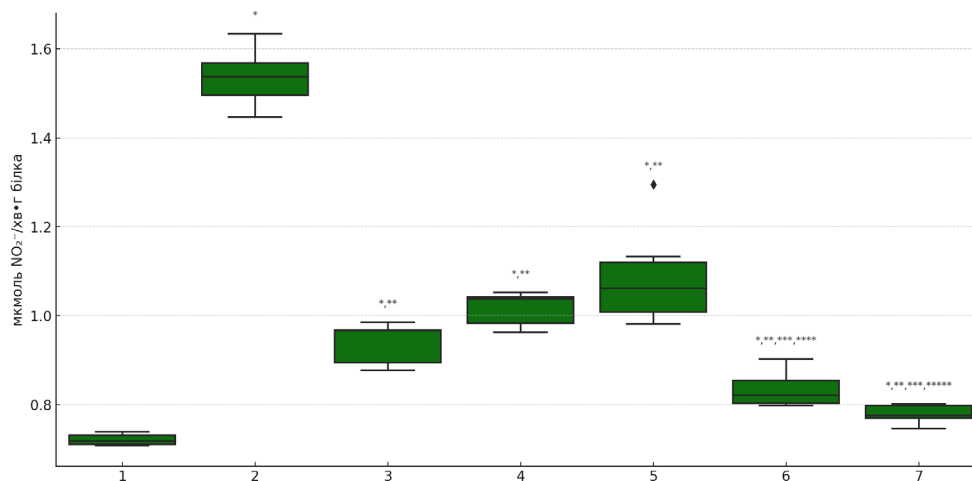


Рис. 5.2. Загальна активність NOS у сироватці крові контрольних тварин – група 1 (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ – група 2 (2), після введення на тлі її моделювання бортезомібу – група 3 (3), диметилфумарату – група 5 (4) та кверцетину – група 6 (5), поєднане застосування на тлі СЗВ бортезомібу та диметилфумарату – група 7 (6) та бортезомібу та кверцетину – група 8 (7). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи, *** – порівняно з показниками 3-ї групи; **** – порівняно з показниками 5-ї групи, ***** – порівняно з показниками 6-ї групи.

При поєднаному введенні бортезомібу та кверцетину (група 8) активність NOS знижувалася до $0,78 \pm 0,01$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що було на 17% ($P < 0,001$) меншим, ніж при монотерапії бортезомібом (група 3), і на 27,8% ($P < 0,001$) нижчим порівняно з окремим введенням кверцетину (група 6).

Отримані результати свідчать про більш виражене пригнічення загальної активності NOS при поєднаному застосуванні бортезомібу з диметилфумаратом або кверцетином порівняно з їх окремим використанням.

Активність iNOS у сироватці крові (рис. 5.3). У щурів, яким вводили комбінацію бортезомібу та диметилфумарату (група 7), активність iNOS у сироватці крові становила $0,72 \pm 0,01$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка. Це достовірно нижче, ніж при монотерапії бортезомібом (група 3) – на 16,3% ($P < 0,001$) і диметилфумаратом (група 5) – на 22,6% ($P < 0,001$).

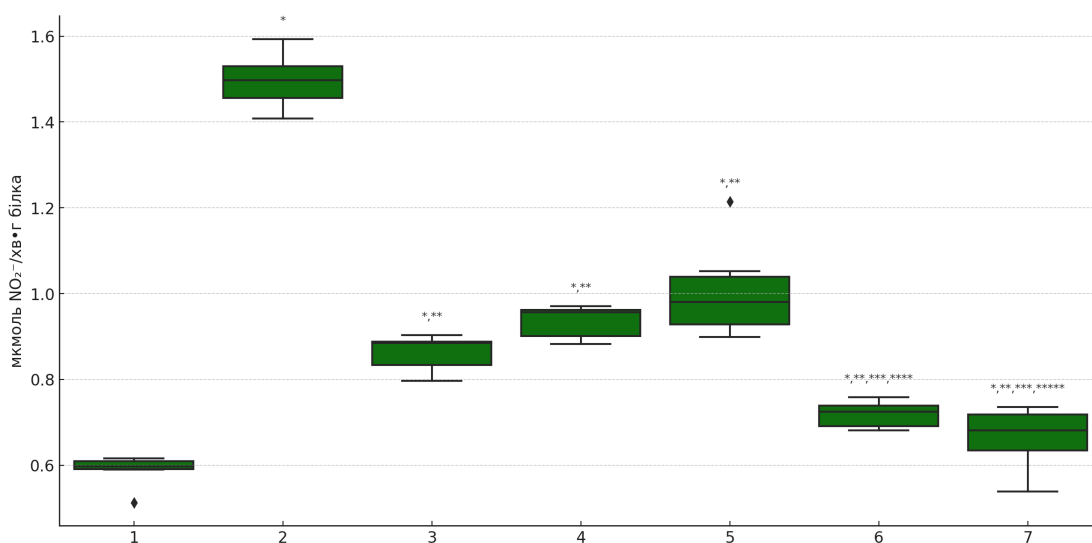


Рис. 5.3. Активність iNOS у сироватці крові контрольних тварин – група 1 (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ – група 2 (2), після введення на тлі її моделювання бортезомібу – група 3 (3), диметилфумарату – група 5 (4) та кверцетину – група 6 (5), поєднане застосування на тлі СЗВ бортезомібу та диметилфумарату – група 7 (6) та бортезомібу та кверцетину – група 8 (7).

$P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи, *** – порівняно з показниками 3-ї групи; **** – порівняно з показниками 5-ї групи, ***** – порівняно з показниками 6-ї групи.

У тварин, які отримували комбінацію бортезомібу та кверцетину (група 8), активність iNOS знижувалась до $0,67 \pm 0,03$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що було на 22,1% меншим ($P < 0,001$), ніж при монотерапії бортезомібом (група 3), та на 33% ($P < 0,001$) нижчим порівняно з окремим застосуванням кверцетину (група 6).

Отримані результати свідчать, що комбіноване застосування бортезомібу з диметилфумаратом або кверцетином забезпечує більш виражене пригнічення активності iNOS порівняно з кожним препаратом окремо, що вказує на потенційну синергічну антинітрозативну дію.

Активність cNOS у сироватці крові за умов експерименту (рис. 5.4). У групі тварин із поєднаним застосуванням бортезомібу та диметилфумарату (група 7) активність cNOS у сироватці крові становила $0,12 \pm 0,02$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що достовірно не відрізнялося від значень груп монотерапії бортезомібом і диметилфумаратом.

У тварин, які отримували комбінацію бортезомібу та кверцетину (група 8), активність cNOS сягала $0,11 \pm 0,02$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що також вірогідно не відрізнялося від значень груп з окремим застосуванням бортезомібу та кверцетину.

Таким чином, поєднане застосування бортезомібу з диметилфумаратом або кверцетином сприяє активації cNOS на рівні окремого введення цих сполук.

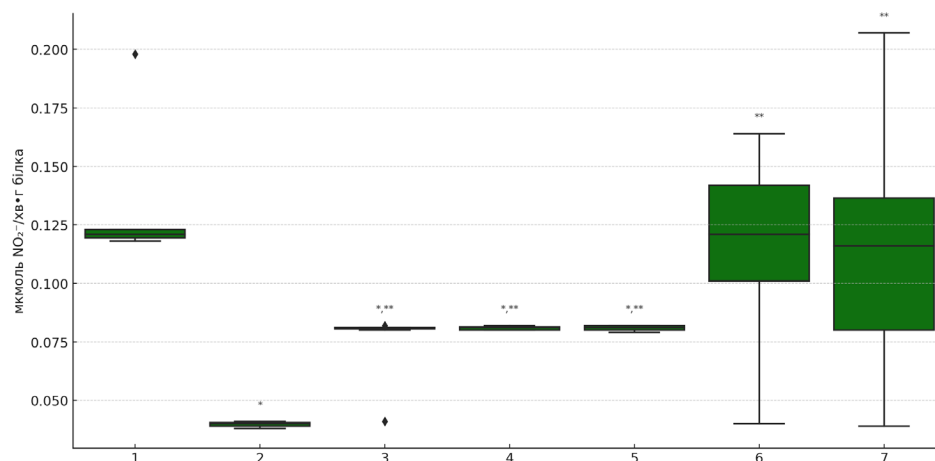


Рис. 5.4. Загальна активність sNOS у сироватці крові контрольних тварин – група 1 (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ – група 2 (2), після введення на тлі її моделювання бортезомібу – група 3 (3), диметилфумарату – група 5 (4) та кверцетину – група 6 (5), поєднане застосування на тлі СЗВ бортезомібу та диметилфумарату – група 7 (6) та бортезомібу та кверцетину – група 8 (7). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи.

Загальна активність аргінази у сироватці крові за умов експерименту (рис. 5.5). У тварин, яким вводили комбінацію бортезомібу та диметилфумарату (група 7), загальна аргіназна активність у сироватці крові становила $0,74 \pm 0,02$ мкмоль/хв•г білка, що достовірно перевищувало результат, одержаний при монотерапії бортезомібом на 15,6% ($P < 0,02$), а також значення у групі диметилфумарату – на 29,8% ($P < 0,001$).

У групі поєданого введення бортезомібу та кверцетину (група 8) загальна аргіназна активність становила $0,73 \pm 0,02$ мкмоль/хв•г білка, що на 14,1% ($P < 0,05$) перевищувало показники бортезомібу та на 23,7% ($P < 0,01$) – кверцетину за окремого застосування цих препаратів.

Отже, комбіноване застосування бортезомібу з диметилфумаратом або кверцетином сприяє активації загальної аргіназної активності, що може свідчити про посилення метаболізму L-аргініну за альтернативним шляхом у відповідь на запальну стимуляцію.

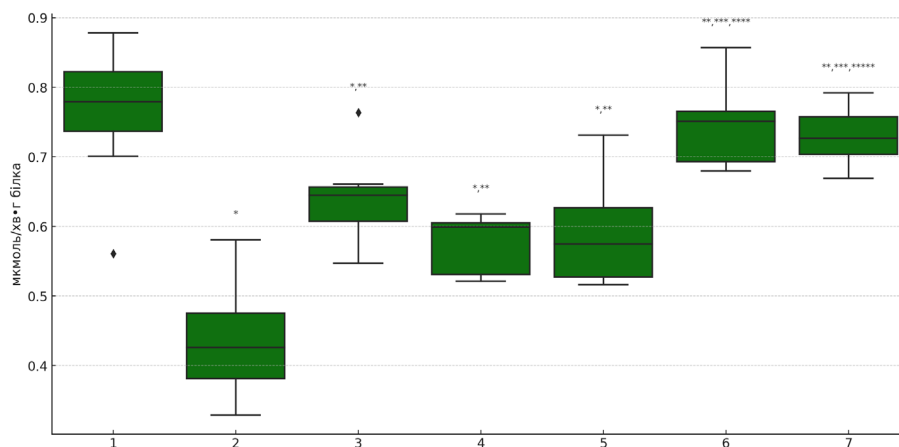


Рис. 5.5. Загальна аргіназна активність у сироватці крові контрольних тварин – група 1 (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ – група 2 (2), після введення на тлі її моделювання бортезомібу – група 3 (3), диметилфумарату – група 5 (4) та кверцетину – група 6 (5), поєднане застосування на тлі СЗВ бортезомібу та диметилфумарату – група 7 (6) та бортезомібу та кверцетину – група 8 (7). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи, *** – порівняно з показниками 3-ї групи; **** – порівняно з показниками 5-ї групи, ***** – порівняно з показниками 6-ї групи.

Висновки до п. 5.2:

1. Комбіноване введення бортезомібу з диметилфумаратом або кверцетином більш ефективно знижує активність NOS (за рахунок iNOS), ніж застосування кожного препарату окремо, що вказує на синергічну дію

препаратів щодо обмеження надмірного утворення NO, що є важливим механізмом антизапального та антинітрозативного ефекту.

2. Активація cNOS за комбінованої терапії була співставною з ефектами монотерапії, що свідчить про збереження фізіологічного синтезу NO, необхідного для судинного тонуусу та ендотеліальної функції.

3. Комбіноване застосування бортезомібу та індукторів Nrf2 сприяє активації аргінази, що є альтернативним шляхом метаболізму L-аргініну.

4. Отримані результати демонструють, що поєднане застосування бортезомібу з індукторами шляху Nrf2–ARE (диметилфумаратом або кверцетином) забезпечує потужніший регуляторний вплив на систему оксиду азоту за умов запального навантаження, ніж монотерапія. Це досягається за рахунок синергічного пригнічення iNOS і посилення аргіназного шляху утилізації L-аргініну.

5.3. Поєднаний вплив бортезомібу та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники пероксидного окиснення ліпідів у крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Концентрація ТБК-активних сполук у крові (до її інкубації) (рис. 5.6). У групі щурів, яким вводили комбінацію бортезомібу та диметилфумарату (група 7), концентрація ТБК-активних сполук у крові до інкубації становила $17,27 \pm 0,78$ мкмоль/л, що достовірно не відрізнялося від значень груп монотерапії бортезомібом і диметилфумаратом.

У разі комбінованого введення бортезомібу з кверцетином (група 8) рівень ТБК-активних сполук знижувався до $11,26 \pm 0,83$ мкмоль/л, що на 39,6% ($P < 0,001$) було меншим порівняно з групою монотерапії бортезомібом і на 32,4% ($P < 0,001$) меншим, ніж при окремому застосуванні кверцетину.

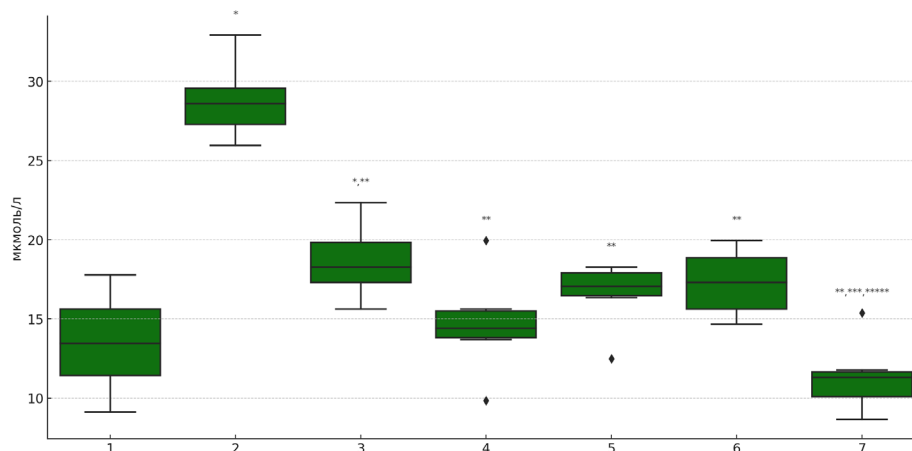


Рис. 5.6. Концентрація ТБК-активних сполук у крові (до її інкубації) контрольних тварин – група 1 (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ – група 2 (2), після введення на тлі її моделювання бортезомібу – група 3 (3), диметилфумарату – група 5 (4) та кверцетину – група 6 (5), поєднане застосування на тлі СЗВ бортезомібу та диметилфумарату – група 7 (6) та бортезомібу та кверцетину – група 8 (7). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи, *** – порівняно з показниками 3-ї групи; **** – порівняно з показниками 5-ї групи, ***** – порівняно з показниками 6-ї групи.

Отже, найбільш виражене зниження вмісту ТБК-активних сполук спостерігалось при поєднаному застосуванні бортезомібу та кверцетину, що вказує на потенційну синергічну антиоксидантну дію цієї комбінації препаратів.

Приріст концентрації ТБК-активних сполук за час 1,5-годинної інкубації крові у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині (рис. 5.7). У щурів, яким на тлі LPS-індукованої СЗВ вводили комбінацію бортезомібу та диметилфумарату (група 7), приріст концентрації ТБК-активних сполук після 1,5-годинної інкубації крові становив $29,19 \pm 2,85$ мкмоль/л, що достовірно не відрізнялося від значень інших груп порівняння.

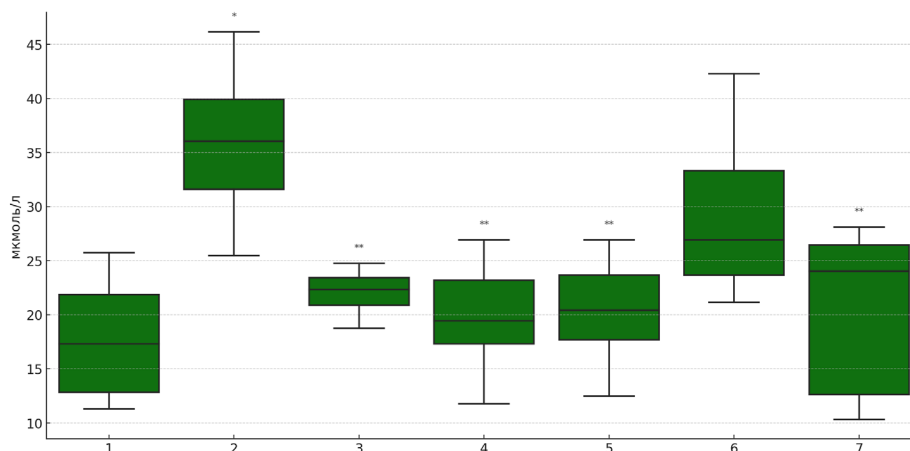


Рис. 5.7. Приріст концентрації ТБК-активних сполук за час 1,5-годинної інкубації крові у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині у контрольних тварин – група 1 (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ – група 2 (2), після введення на тлі її моделювання бортезомібу – група 3 (3), диметилфумарату – група 5 (4) та кверцетину – група 6 (5), поєднане застосування на тлі СЗВ бортезомібу та диметилфумарату – група 7 (6) та бортезомібу та кверцетину – група 8 (7). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи, *** – порівняно з показниками 3-ї групи; **** – порівняно з показниками 5-ї групи, ***** – порівняно з показниками 6-ї групи.

У групі поєднаного застосування бортезомібу та кверцетину (група 8) показник приросту ТБК-активних сполук становив $20,09 \pm 3,00$ мкмоль/л, що також вірогідно не відрізнялося від значень груп з окремим застосуванням бортезомібу та кверцетину.

Висновки до п. 5.3:

1. Поєднане введення бортезомібу з кверцетином демонструвало найвираженіший антиоксидантний ефект – рівень ТБК-активних сполук до

інкубації вірогідно знижувався порівняно з монотерапією бортезомібом і кверцетином.

2. Приріст ТБК-активних сполук після інкубації у прооксидантному середовищі в жодній із груп не знижувався статистично достовірно порівняно з монотерапією.

5.4. Поєднаний вплив бортезомібу та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Концентрація глюкози в сироватці крові (рис. 5.8). У тварин із поєднаним введенням бортезомібу та диметилфумарату на тлі LPS-індукованої СЗВ (група 7) концентрація глюкози в сироватці крові становила $4,43 \pm 0,15$ ммоль/л, що достовірно не відрізнялося від значень групи монотерапії бортезомібом, але було на 25,5% ($P < 0,001$) нижче від значення у групі з окремим застосуванням диметилфумарату.

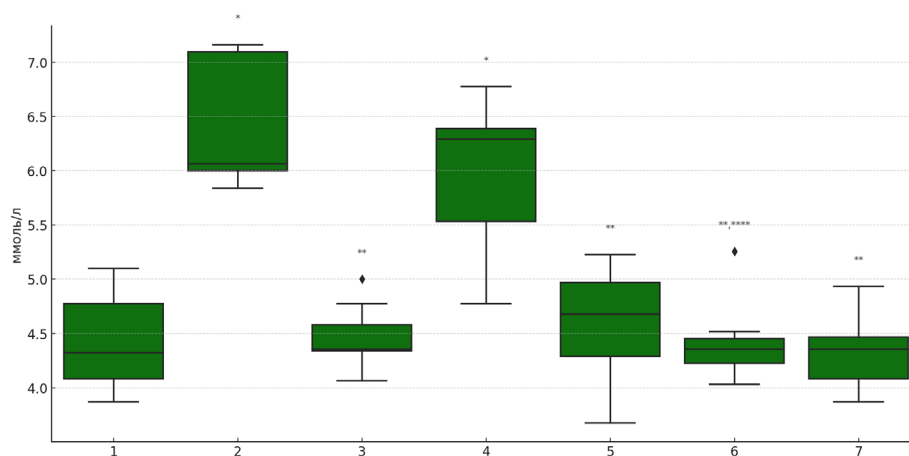


Рис. 5.8. Концентрація глюкози у сироватці крові контрольних тварин – група 1 (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ – група 2 (2), після введення на тлі її моделювання бортезомібу – група 3 (3), диметилфумарату –

група 5 (4) та кверцетину – група 6 (5), поєднане застосування на тлі СЗВ бортезомібу та диметилфумарату – група 7 (6) та бортезомібу та кверцетину – група 8 (7). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи, *** – порівняно з показниками 3-ї групи; **** – порівняно з показниками 5-ї групи, ***** – порівняно з показниками 6-ї групи.

У разі поєднаного введення бортезомібу з кверцетином (група 7) рівень глюкози знижувався до $4,32 \pm 0,13$ ммоль/л, що вірогідно не відрізнялося від значень груп з окремим застосуванням бортезомібу та кверцетину.

Таким чином, поєднане застосування бортезомібу з диметилфумаратом або кверцетином коригує гіперглікемію на рівні окремого введення бортезомібу та препаратів-індукторів Nrf2.

Показники ліпідного профілю крові у щурів. При поєднаному застосуванні бортезомібу та диметилфумарату за умов експерименту (табл. 5.1) вміст холестерину ЛПВЩ істотно не відрізнявся від показника в групі з окремим введенням кверцетину.

Таблиця 5.1

Поєднаний вплив бортезомібу та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники ліпідного профілю крові у щурів після моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді ($M \pm m$)

Групи	Холестерин, ммоль/л				ТГ, ммоль/л
	Загальний	ЛПВЩ	ЛПНЩ	ЛПДНЩ	
1	2	3	4	5	6

1	2	3	4	5	6
Інтактні щури (контроль)	$2,66 \pm 0,32$	$1,06 \pm 0,04$	$1,14 \pm 0,32$	$0,47 \pm 0,03$	$1,04 \pm 0,06$
Відтворення LPS- індукованої СЗВ	$2,92 \pm 0,39$	$0,78 \pm 0,05 *$	$1,25 \pm 0,36$	$0,89 \pm 0,03$ *	$1,96 \pm 0,06$ *
Введення бортезомібу на тлі моделювання СЗВ	$2,76 \pm 0,27$	$0,94 \pm 0,09$	$1,20 \pm 0,23$	$0,62 \pm 0,01$ *,**	$1,37 \pm 0,03$ *,**
Введення диметилфумарату на тлі моделювання СЗВ	$2,91 \pm 0,31$	$0,91 \pm 0,08$	$1,34 \pm 0,26$	$0,66 \pm 0,02$ *,**	$1,44 \pm 0,04$ *,**
Введення кверцетину на тлі моделювання СЗВ	$2,82 \pm 0,27$	$1,06 \pm 0,06 **$	$1,15 \pm 0,28$	$0,61 \pm 0,01$ *,**	$1,35 \pm 0,02$ *,**
Поєднане застосування бортезомібу та диметилфумарату на тлі СЗВ	$2,93 \pm 0,20$	$1,39 \pm 0,23 **$	$1,00 \pm 0,19$	$0,55 \pm 0,01$ *,**,***, ****	$1,20 \pm 0,02$ *,**,***, ****

1	2	3	4	5	6
Поєднане застосування бортезомібу та кверцетину на тлі СЗВ	$2,86 \pm 0,31$	$1,40 \pm 0,19$ **,***	$0,97 \pm 0,29$	$0,49 \pm 0,01$ **,***, *****	$1,07 \pm 0,03$ **,***, *****

Примітка: * $P < 0,05$ порівняно з показниками групи 1; ** $P < 0,05$ порівняно з показниками групи 2; *** $P < 0,05$ порівняно з показниками групи 3; **** $P < 0,05$ порівняно з показниками групи 5, ***** $P < 0,05$ порівняно з показниками групи 6.

Водночас концентрація холестерину ЛПДНЩ у сироватці крові знижувалася на 38,2% порівняно з групою 2 та була на 11,3% і 16,7% нижчою за значення у групах 3 і 5 відповідно ($P < 0,001$ у всіх випадках). За цих обставин спостерігалось зменшення концентрації тригліцеридів на 38,8% порівняно з групою 2, а також на 12,4% і 16,7% порівняно з групами 3 і 5 відповідно ($P < 0,001$ для всіх порівнянь).

Комбіноване введення бортезомібу та кверцетину (група 8) призводило до підвищення рівня холестерину ЛПВЩ на 79,5 % ($P < 0,01$), що на 48,9 % вище ($P < 0,05$), ніж у групі 3, але статистично не відрізнялося від показників групи 6. У той же час рівень холестерину ЛПДНЩ у сироватці знижувався на 44,9 % ($P < 0,001$) порівняно з групою 2 та був на 21,0 % і 19,7 % нижчим, ніж у групах 3 і 6 відповідно ($P < 0,001$ для всіх порівнянь). За цих умов концентрація ТГ зменшувалася на 45,4 % порівняно з групою 2 та на 21,9 % і 20,7 % порівняно з групами 3 і 6 відповідно ($P < 0,001$ для всіх).

Вміст загального холестерину та холестерину ЛПНЩ істотно не змінювався в жодній з досліджуваних груп.

Висновки до п. 5.4:

1. У щурів, яким вводили комбінацію препаратів (бортезоміб + диметилфумарат або кверцетин), концентрація глюкози знижується до рівня, що не відрізняється від значень контрольної групи та є співставним із ефектами монотерапії бортезомібом. Це свідчить про ефективне відновлення вуглеводного обміну, насамперед, за рахунок NF-κB-залежного механізму.

2. Комбінована терапія бортезомібом із диметилфумаратом або кверцетином достовірно покращує ліпідний профіль крові за умов системної запальної відповіді, демонструючи синергічний ефект. Зокрема, в обох групах відзначається більш виражене зниження рівнів холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності та тригліцеридів порівняно з монотерапією кожним із препаратів.

Матеріали цього розділу оприлюдненні в статті [185] і тезах [20].

РОЗДІЛ 6

ПОЄДНАНИЙ ВПЛИВ SR 11302 ТА ІНДУКТОРІВ СИГНАЛЬНОГО ШЛЯХУ NRF2 – ARE НА МЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ В КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

6.1. Поєднаний вплив SR 11302 та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на концентрацію церулоплазміну в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

На рис. 6.1 представлено зміни концентрації церулоплазміну у сироватці крові щурів за умов експерименту. Поєднане введення SR 11302 та диметилфумарату (група 9) істотно зменшувало вміст церулоплазміну до $291,5 \pm 4,7$ мг/л, що практично не відрізнялось від контролю і було достовірно нижчим порівняно з групами 2 (на 30,7%, $P < 0,001$), 4 (на 8,2%, $P < 0,02$) та 5 (на 14,3%, $P < 0,001$).

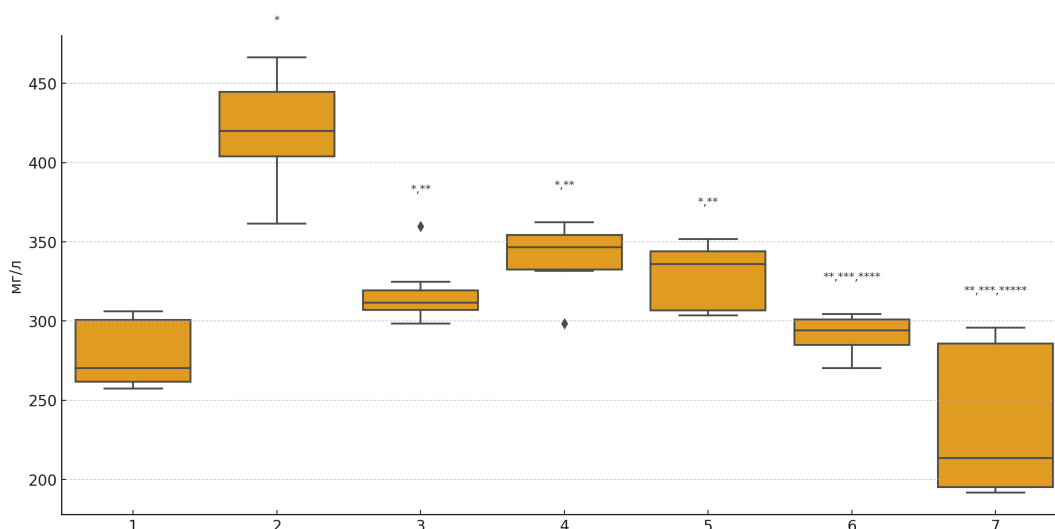


Рис. 6.1. Концентрація церулоплазміну у сироватці крові контрольних тварин – група 1 (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ – група 2 (2), після введення на тлі її моделювання SR 11302 – група 4 (3),

диметилфумарату – група 5 (4) та кверцетину – група 6 (5), поєднане застосування на тлі СЗВ SR 11302 та диметилфумарату – група 9 (6) та SR 11302 та кверцетину – група 10 (7). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи, *** – порівняно з показниками 4-ї групи; **** – порівняно з показниками 5-ї групи, ***** – порівняно з показниками 6-ї групи.

Комбінація SR 11302 з кверцетином (група 10) зменшувала вміст церулоплазміну в сироватці крові до $237,5 \pm 18,6$ мг/л, що вірогідно не відрізнялося від значення 1-ї групи, проте було достовірно нижчим порівняно з групами 2 (на 43,5%, $P < 0,001$), 4 (на 25,2%, $P < 0,01$) та 6 (на 27,5%, $P < 0,001$).

Отримані результати засвідчують, що поєднане застосування SR 11302 з диметилфумаратом або кверцетином ефективно знижує СЗВ, що проявляється у зменшенні концентрації гострофазового білка – церулоплазміну.

Висновки до п. 6.1:

1. Поєднане застосування SR 11302 з індукторами шляху Nrf2–ARE (диметилфумаратом або кверцетином) призводить до вірогідного зниження концентрації церулоплазміну до рівня, статистично не відмінного від контрольних значень, що вказує на потенційно синергічну дію цих засобів у гальмуванні СЗВ.

2. Поєднане інгібування редокс-чутливого транскрипційного фактора AP-1 (за допомогою SR 11302) та активація цитопротекторного шляху Nrf2–ARE (за допомогою диметилфумарату або кверцетину) демонструють виражений протизапальний ефект, що проявляється у нормалізації вмісту церулоплазміну за умов LPS-індукованої СЗВ.

6.2. Поєднаний вплив SR 11302 та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники системи оксиду азоту в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Загальна активність NOS у сироватці крові (рис. 6.2). У тварин, яким на тлі LPS-індукованої СЗВ вводили комбінацію SR 11302 та диметилфумарату (група 9), загальна активність NOS у сироватці крові становила $0,85 \pm 0,01$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що було достовірно нижчим порівняно з монотерапією SR 11302 (група 4) на 6,6% ($P < 0,02$) та диметилфумаратом (група 5) – на 15,8% ($P < 0,001$).

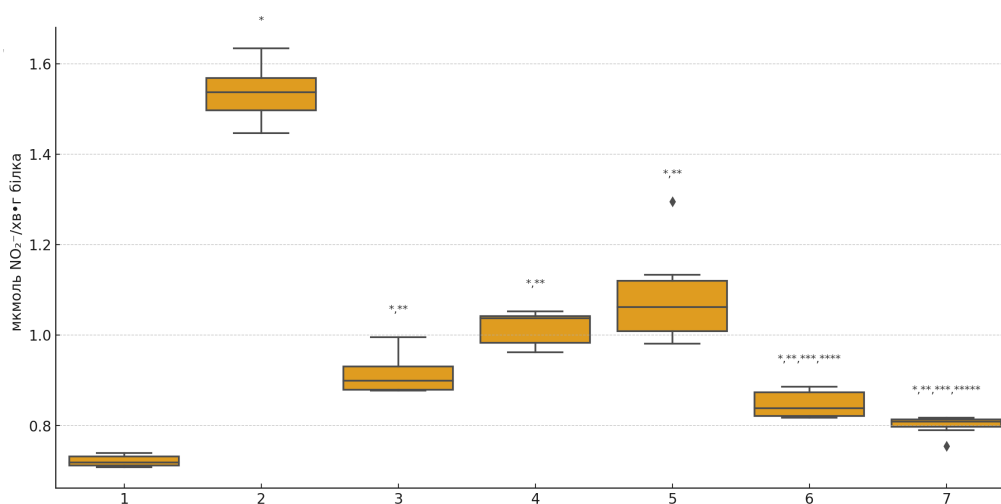


Рис. 6.2. Загальна активність NOS у сироватці крові контрольних тварин – група 1 (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ – група 2 (2), після введення на тлі її моделювання SR 11302 – група 4 (3), диметилфумарату – група 5 (4) та кверцетину – група 6 (5), поєднане застосування на тлі СЗВ SR 11302 та диметилфумарату – група 9 (6) та SR 11302 та кверцетину – група 10 (7). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи, *** – порівняно з показниками 4-ї групи; **** – порівняно з показниками 5-ї групи, ***** – порівняно з показниками 6-ї групи.

При поєднаному введенні SR 11302 та кверцетину (група 10) активність NOS знижувалася до $0,80 \pm 0,01$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що було на 12,1% ($P < 0,001$) меншим, ніж при монотерапії SR 11302 (група 4), і на 25,9% ($P < 0,001$) нижчим порівняно з окремим введенням кверцетину (група 6).

Отримані результати вказують на більш виражене пригнічення загальної активності NOS у разі комбінованого застосування SR 11302 з диметилфумаратом або кверцетином порівняно з монотерапією кожним із препаратів.

Активність iNOS у сироватці крові (рис. 6.3). У щурів, яким вводили комбінацію SR 11302 та диметилфумарату (група 9), активність iNOS у сироватці крові становила $0,73 \pm 0,01$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка. Це достовірно нижче, ніж при монотерапії SR 11302 (група 4) – на 12% ($P < 0,001$) і диметилфумаратом (група 5) – на 21,5% ($P < 0,001$).

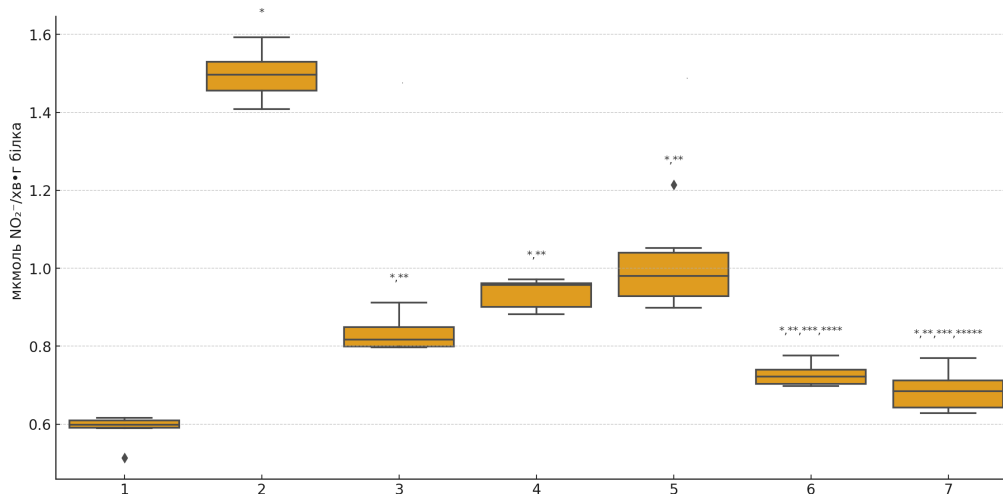


Рис. 6.3. Активність iNOS у сироватці крові контрольних тварин – група 1 (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ – група 2 (2), після введення на тлі її моделювання SR 11302 – група 4 (3), диметилфумарату – група 5 (4) та кверцетину – група 6 (5), поєднане застосування на тлі СЗВ SR 11302 та диметилфумарату – група 9 (6) та SR 11302 та кверцетину – група 10 (7). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї

групи, *** – порівняно з показниками 4-ї групи; **** – порівняно з показниками 5-ї групи, ***** – порівняно з показниками 6-ї групи.

У тварин, які отримували комбінацію SR 11302 та кверцетину (група 10), активність iNOS знижувалась до $0,68 \pm 0,02$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що було на 18,1% меншим ($P < 0,001$), ніж при монотерапії SR 11302 (група 4), та на 32% ($P < 0,001$) нижчим порівняно з окремим застосуванням кверцетину (група 6).

Результати дослідження свідчать, що поєднане застосування SR 11302 з диметилфумаратом або кверцетином ефективніше знижує активність iNOS порівняно з монотерапією, що вказує на можливу синергічну антинітрозативну дію цих сполук.

Активність cNOS у сироватці крові за умов експерименту (рис. 6.4). У групах тварин із поєднаним застосуванням SR 11302 та диметилфумарату (група 9), а також SR 11302 та кверцетину (група 10), активність cNOS у сироватці крові становила $0,12 \pm 0,02$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що достовірно не відрізнялося від значень груп монотерапії SR 11302 і диметилфумаратом.

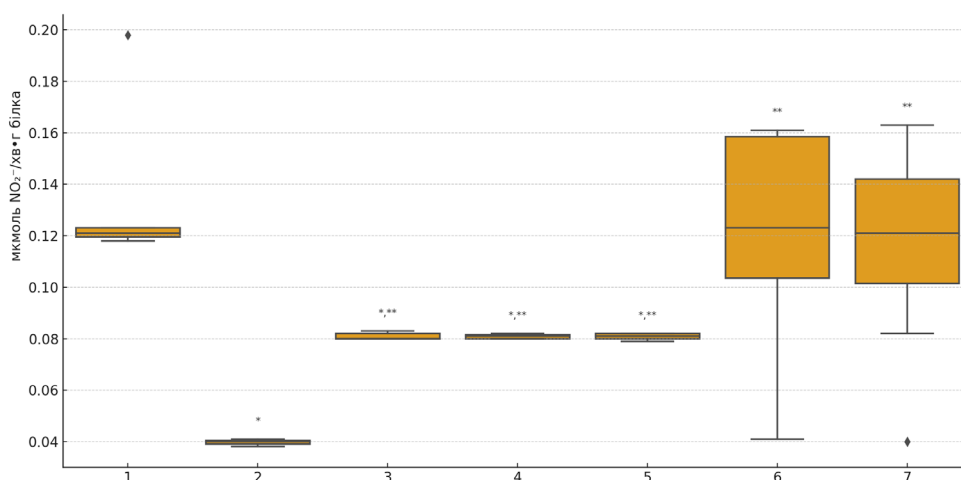


Рис. 6.4. Загальна активність cNOS у сироватці крові контрольних тварин – група 1 (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ – група 2 (2), після введення на тлі її моделювання SR 11302 – група 4 (3),

диметилфумарату – група 5 (4) та кверцетину – група 6 (5), поєднане застосування на тлі СЗВ SR 11302 та диметилфумарату – група 9 (6) та SR 11302 та кверцетину – група 10 (7). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи.

Таким чином, комбіноване застосування SR 11302 з диметилфумаратом або кверцетином забезпечує активацію cNOS на рівні, подібному до ефекту окремого введення цих препаратів.

Загальна активність аргінази у сироватці крові за умов експерименту (рис. 6.5). У тварин, яким вводили комбінацію SR 11302 та диметилфумарату (група 9), загальна аргіназна активність у сироватці крові становила $0,72 \pm 0,03$ мкмоль/хв•г білка, що достовірно перевищувало результат, одержаний при монотерапії SR 11302 на 111% ($P < 0,001$), а також значення у групі диметилфумарату – на 26,3% ($P < 0,01$).

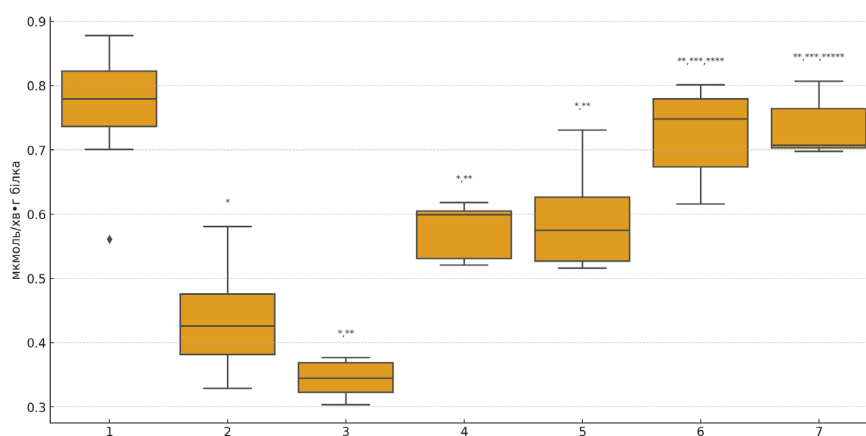


Рис. 6.5. Загальна аргіназна активність у сироватці крові контрольних тварин – група 1 (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ – група 2 (2), після введення на тлі її моделювання SR 11302 – група 4 (3), диметилфумарату – група 5 (4) та кверцетину – група 6 (5), поєднане застосування на тлі СЗВ SR 11302 та диметилфумарату – група 9 (6) та SR 11302 та кверцетину – група 10 (7). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї

групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи, *** – порівняно з показниками 4-ї групи; **** – порівняно з показниками 5-ї групи, ***** – порівняно з показниками 6-ї групи.

У групі поєднаного введення SR 11302 та кверцетину (група 10) загальна аргіназна активність становила $0,74 \pm 0,02$ мкмоль/хв•г білка, що на 117% ($P < 0,001$) перевищувало показники SR 11302 та на 25,4% ($P < 0,01$) – кверцетину за окремого застосування цих препаратів.

Таким чином, поєднане застосування SR 11302 з диметилфумаратом або кверцетином призводить до активації загальної аргіназної активності, що може вказувати на переорієнтацію метаболізму L-аргініну в бік альтернативного шляху у відповідь на запальну стимуляцію.

Висновки до п. 6.2:

1. Комбіноване введення SR 11302 з диметилфумаратом або кверцетином забезпечує більш ефективне зниження загальної NO-синтазної активності за рахунок пригнічення iNOS порівняно з монотерапією кожним із препаратів, що вказує на синергічний ефект у стримуванні надмірного утворення NO – ключового чинника розвитку запальної та нітрозативної деструкції.

2. При цьому рівень активності cNOS за умов комбінованого введення залишався на рівні монотерапії, що свідчить про збереження фізіологічного синтезу NO, необхідного для підтримання судинного тонуусу та ендотеліальної функції.

3. Комбіноване застосування SR 11302 з індукторами транскрипційного фактору Nrf2 сприяє активації аргіназної активності – ферменту альтернативного шляху метаболізму L-аргініну.

4. Поєднане введення SR 11302 з диметилфумаратом або кверцетином чинить більш потужний регуляторний вплив на систему оксиду азоту в умовах LPS-індукованого запального навантаження, ніж монотерапія. Це зумовлено синергічним пригніченням iNOS та стимуляцією аргіназного шляху утилізації L-аргініну.

6.3. Поєднаний вплив SR 11302 та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники пероксидного окиснення ліпідів у крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Концентрація ТБК-активних сполук у крові (до її інкубації) (рис. 6.6). У групі щурів, яким вводили комбінацію SR 11302 та диметилфумарату (група 9), концентрація ТБК-активних сполук у крові до інкубації становила 19.13 ± 0.61 мкмоль/л, що достовірно не відрізнялося від значення групи монотерапії SR 11302, проте перевищувало на 30,1% ($P < 0,01$) результат групи із окремим застосуванням диметилфумарату.

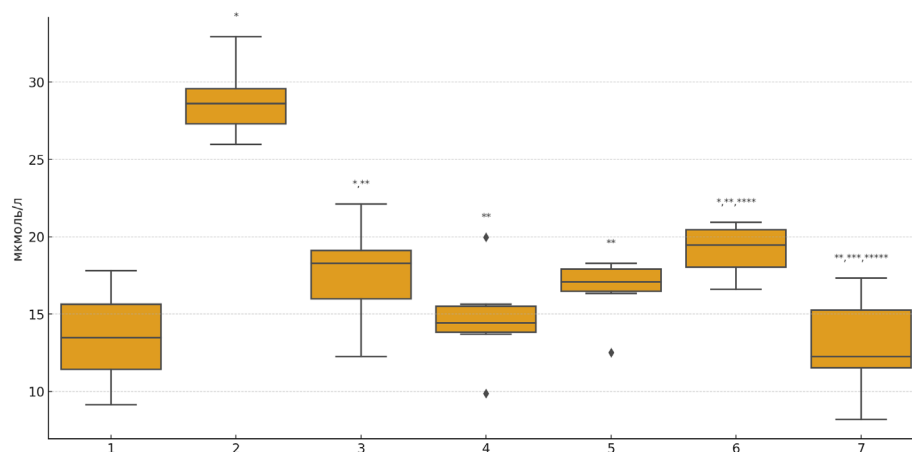


Рис. 6.6. Концентрація ТБК-активних сполук у крові (до її інкубації) контрольних тварин – група 1 (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ – група 2 (2), після введення на тлі її моделювання SR 11302 – група 4 (3), диметилфумарату – група 5 (4) та кверцетину – група 6 (5), поєднане

застосування на тлі СЗВ SR 11302 та диметилфумарату – група 9 (6) та SR 11302 та кверцетину – група 10 (7). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи, *** – порівняно з показниками 4-ї групи; **** – порівняно з показниками 5-ї групи, ***** – порівняно з показниками 6-ї групи.

У разі комбінованого введення SR 11302 з кверцетином (група 10) рівень ТБК-активних сполук знижувався до 13.05 ± 1.19 мкмоль/л, що на 25,6% ($P < 0,05$) було меншим порівняно з групою монотерапії SR 11302 і на 21,7% ($P < 0,05$) меншим, ніж при окремому застосуванні кверцетину.

Аналіз рівня ТБК-активних сполук у крові щурів до інкубації показав, що комбіноване застосування SR 11302 з диметилфумаратом не забезпечує посилення антиоксидантного ефекту порівняно з монотерапією SR 11302. Навпаки, у цій групі відзначалося достовірне підвищення рівня ТБК-активних сполук щодо групи, яка отримувала лише диметилфумарат, що може свідчити про часткову антагоністичну взаємодію препаратів у контексті пригнічення ПОЛ.

Натомість, поєднане введення SR 11302 з кверцетином демонструвало виражений антиоксидантний ефект, що проявлявся зниженням рівня ТБК-активних сполук порівняно з монотерапією SR 11302 і кверцетином. Це свідчить про потенційно синергічну антиоксидантну дію SR 11302 та кверцетину, пов'язану з одночасною модуляцією шляхів AP-1 та Nrf2 у контексті оксидативного стресу.

Приріст концентрації ТБК-активних сполук за час 1,5-годинної інкубації крові у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині (рис. 6.7). У щурів, яким на тлі LPS-індукованої СЗВ вводили комбінацію SR 11302 та диметилфумарату (група 9), приріст концентрації ТБК-активних сполук після 1,5-годинної інкубації крові становив $28,85 \pm 2,52$ мкмоль/л, що

достовірно не відрізнялося від значень групи 4, але на 45,1% ($P < 0,02$) перевищувало результат групи 5.

У групі поєднаного застосування SR 11302 та кверцетину (група 10) показник приросту ТБК-активних сполук становив 19.95 ± 2.84 мкмоль/л, що вірогідно не відрізнялося від значень груп з окремим застосуванням SR 11302 та кверцетину.

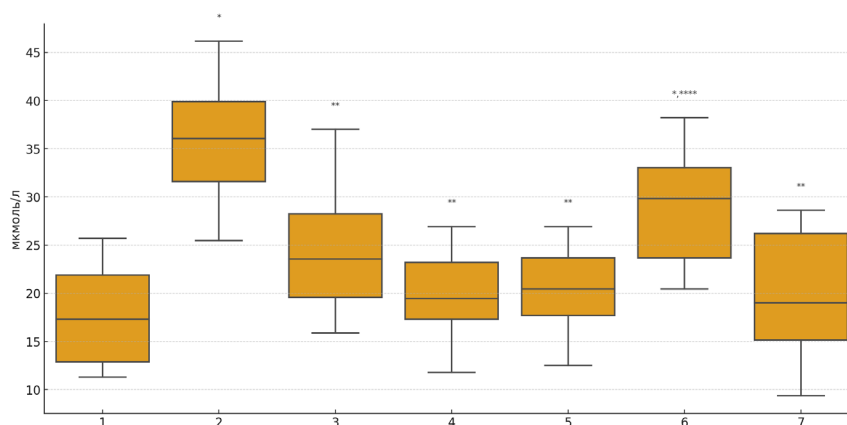


Рис. 6.7. Приріст концентрації ТБК-активних сполук за час 1,5-годинної інкубації крові у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині у контрольних тварин – група 1 (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ – група 2 (2), після введення на тлі її моделювання SR 11302 – група 4 (3), диметилфумарату – група 5 (4) та кверцетину – група 6 (5), поєднане застосування на тлі СЗВ SR 11302 та диметилфумарату – група 9 (6) та SR 11302 та кверцетину – група 10 (7). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи, *** – порівняно з показниками 4-ї групи; **** – порівняно з показниками 5-ї групи, ***** – порівняно з показниками 6-ї групи.

Результати дослідження приросту ТБК-активних сполук після інкубації крові в умовах прооксидантного навантаження свідчать, що поєднане введення SR 11302 з диметилфумаратом не демонструє антиоксидантної

переваги над монотерапією SR 11302. Більше того, приріст ТБК-активних сполук у цій групі був вірогідно вищим, ніж при окремому застосуванні диметилфумарату, що вказує на ймовірне взаємне ослаблення антиоксидантного потенціалу препаратів у комбінованому режимі.

У групі, яка отримувала поєднану терапію SR 11302 та кверцетином, приріст ТБК-активних сполук не відрізнявся статистично від показників монотерапії. Це вказує на збереження антиоксидантного ефекту обох сполук при їх комбінації, хоча синергічної дії у моделях прооксидантної індукції не виявлено.

Висновки до п. 6.3:

1. Поєднане застосування SR 11302 з диметилфумаратом не посилює антиоксидантну дію за умов СЗВ. Навпаки, у цій групі спостерігалось достовірне підвищення базового рівня ТБК-активних сполук у крові порівняно з монотерапією диметилфумаратом, а також збільшення приросту їх концентрації після прооксидантної інкубації. Це свідчить про потенційно антагоністичну взаємодію між SR 11302 та диметилфумаратом у контексті пригнічення пероксидного окиснення ліпідів.

2. Комбіноване введення SR 11302 та кверцетину демонструє виражену антиоксидантну дію на базовому рівні, що проявляється значним зниженням концентрації ТБК-активних сполук у крові до інкубації порівняно з монотерапією обох препаратів. Водночас у прооксидантній моделі інкубації така комбінація не показала синергічного ефекту, але дозволила зберегти антиоксидантні властивості кожного з компонентів. Це вказує на сумісність та потенційну ефективність комбінації SR 11302 і кверцетину у зниженні оксидативного стресу при СЗВ.

6.4. Поєднаний вплив SR 11302 та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Концентрація глюкози в сироватці крові (рис. 6.8). Поєднане застосування SR 11302 та диметилфумарату (група 9) призводило до зниження рівня глюкози в сироватці крові до $5,52 \pm 0,30$ ммоль/л, що було на 14,7% нижче порівняно з показником 2-ї групи ($P < 0,05$), однак істотно не відрізнялося від результатів 4-ї та 5-ї груп.

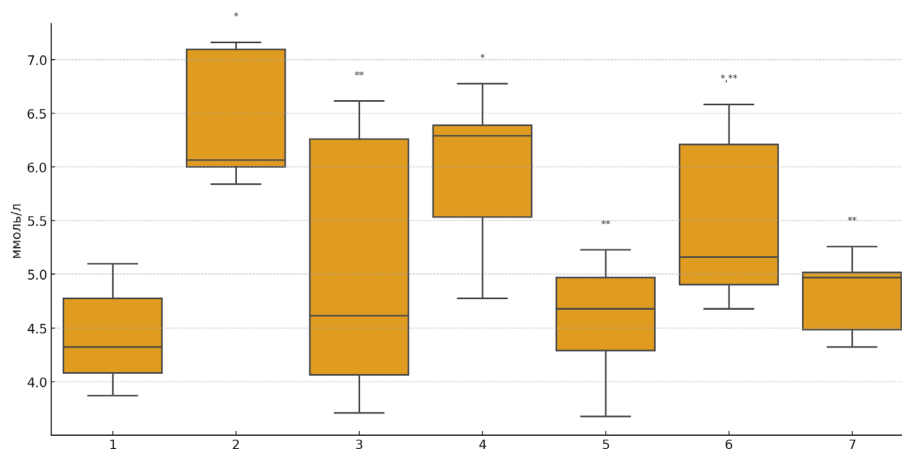


Рис. 6.8. Концентрація глюкози у сироватці крові контрольних тварин – група 1 (1), після відтворення LPS-індукованої СЗВ – група 2 (2), після введення на тлі її моделювання SR 11302 – група 4 (3), диметилфумарату – група 5 (4) та кверцетину – група 6 (5), поєднане застосування на тлі СЗВ SR 11302 та диметилфумарату – група 9 (6) та SR 11302 та кверцетину – група 10 (7). $P < 0.05$ * – порівняно зі значеннями 1-ї групи; ** – порівняно зі значенням 2-ї групи, *** – порівняно з показниками 4-ї групи; **** – порівняно з показниками 5-ї групи, ***** – порівняно з показниками 6-ї групи.

Водночас комбіноване введення SR 11302 та кверцетину сприяло нормалізації глікемії до $4,79 \pm 0,13$ ммоль/л, що становило зниження на 26,0%

порівняно з результатом 2-ї групи ($P < 0,001$) та також не виявляло вірогідних відмінностей від значень 4-ї й 6-ї груп.

Таким чином, поєднане застосування SR 11302 з диметилфумаратом або кверцетином коригує гіперглікемію на рівні окремого введення SR 11302 та препаратів-індукторів Nrf2.

Показники ліпідного профілю крові у щурів. За результатами експерименту, поєднане застосування SR 11302 та диметилфумарату або кверцетину чинило суттєвий вплив на показники ліпідного обміну (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Поєднаний вплив SR 11302 та індукторів сигнального шляху Nrf2 – ARE на показники ліпідного профілю крові у щурів після моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді ($M \pm m$)

Групи	Холестерин, ммоль/л				ТГ, ммоль/л
	Загальний	ЛПВЩ	ЛПНЩ	ЛПДНЩ	
1	2	3	4	5	6
Інтактні щури (контроль)	$2,66 \pm 0,32$	$1,06 \pm 0,04$	$1,14 \pm 0,32$	$0,47 \pm 0,03$	$1,04 \pm 0,06$
Відтворення LPS-індукованої СЗВ	$2,92 \pm 0,39$	$0,78 \pm 0,05 *$	$1,25 \pm 0,36$	$0,89 \pm 0,03 *$	$1,96 \pm 0,06 *$
Введення SR 11302 на тлі моделювання СЗВ	$3,26 \pm 0,28$	$0,89 \pm 0,06 *$	$1,70 \pm 0,30$	$0,67 \pm 0,02 *, **$	$1,47 \pm 0,04 *, **$

1	2	3	4	5	6
Введення диметилфумарату на тлі моделювання СЗВ	$2,91 \pm 0,31$	$0,91 \pm 0,08$	$1,34 \pm 0,26$	$0,66 \pm 0,02$ *,**	$1,44 \pm 0,04$ *,**
Введення кверцетину на тлі моделювання СЗВ	$2,82 \pm 0,27$	$1,06 \pm 0,06$ **	$1,15 \pm 0,28$	$0,61 \pm 0,01$ *,**	$1,35 \pm 0,02$ *,**
Поєднане застосування SR 11302 та диметилфумарату на тлі СЗВ	$2,85 \pm 0,27$	$1,20 \pm 0,14$ **,	$1,09 \pm 0,32$	$0,56 \pm 0,01$ *,**,***, ****	$1,23 \pm 0,01$ *,**,***, *****
Поєднане застосування SR 11302 та кверцетину на тлі СЗВ	$2,80 \pm 0,27$	$1,30 \pm 0,17$ **,***	$1,21 \pm 0,29$	$0,51 \pm 0,01$ **,***, *****	$1,13 \pm 0,01$ **,***, *****

Примітка: * $P < 0,05$ порівняно з показниками групи 1; ** $P < 0,05$ порівняно з показниками групи 2; *** $P < 0,05$ порівняно з показниками групи 4; **** $P < 0,05$ порівняно з показниками групи 5, ***** $P < 0,05$ порівняно з показниками групи 6.

Вміст холестерину ЛПДНЩ у групі комбінованого введення SR 11302 з диметилфумаратом був нижчим на 37,1% порівняно з групою LPS-індукованої СЗВ (2-га група), на 16,4% – порівняно зі значенням 4-ї групи, та

на 15,2% – порівняно з результатом 5-ї групи (усі при $P < 0,001$). Водночас, це значення все ще перевищувало рівень інтактних тварин на 19,1% ($P < 0,02$). Концентрація холестерину ЛПВЩ у цій групі була вищою на 53,8% ($P < 0,02$) щодо 2-ї групи, але суттєво не відрізнялася від інших груп порівняння.

Найбільш виражений нормалізуючий вплив на показники ліпідного обміну спостерігався при поєднаному введенні SR 11302 та кверцетину. У цій групі вміст холестерину ЛПДНЩ був нижчим на 42,7% порівняно зі значенням 2-ї групою, на 23,9% – 4-ї групи та на 16,4% – 6-ї групи (усі при $P < 0,001$). Концентрація тригліцеридів також знижувалась на 42,3% щодо результату 2-ї групи, на 23,1% – 4-ї групи та на 16,3% – 6-ї групи (усі при $P < 0,001$), що свідчить про найбільшу ефективність цієї комбінації у корекції дисліпідемії. Крім того, концентрація холестерину ЛПВЩ перевищувала показники 2-ї групи на 66,7% ($P < 0,02$) та 4-ї – на 46,1% ($P < 0,05$), залишаючись на рівні інших груп порівняння.

Вміст загального холестерину та холестерину ЛПНЩ істотно не змінювався в жодній з досліджуваних груп.

Висновки до п. 6.4:

1. Поєднане застосування SR 11302 із специфічними (диметилфумарат) та природними (кверцетин) активаторами транскрипційного фактору Nrf2 на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді демонструє вищу ефективність щодо корекції вмісту холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності та тригліцеридів в сироватці крові щурів порівняно з окремим введенням цих сполук. Це свідчить про можливу синергічну дію між інгібуванням транскрипційного комплексу AP-1 та активацією Nrf2-залежного захисного шляху, що може мати ключове значення у корекції запальних і метаболічних порушень.

2. Найбільш виражений ефект спостерігається при комбінованому введенні SR 11302 та кверцетину, що проявляється у нормалізації вмісту глюкози в сироватці крові та зростанні вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності порівняно з монотерапією.

Матеріали цього розділу оприлюдненні в статтях [22] і тезах [17].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Модель СЗВ, індукованої ліпополісахаридом *Salmonella typhi*, використана в експерименті, продемонструвала високу біологічну релевантність і відтворюваність, що дозволило оцінити широкий спектр біомаркерів запального процесу, оксидативного стресу та метаболічних порушень. На основі попередніх напрацювань, зокрема досліджень, проведених за участю науковців кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету, достовірно підтверджено, що застосування моделі LPS-індукованої СЗВ супроводжується типовими змінами ключових біомаркерів запалення. Зокрема, у сироватці крові щурів спостерігалось достовірне підвищення концентрації прозапальних цитокінів TNF- α і IL-6, а також білків гострофазової відповіді – С-реактивного протеїну та церулоплазміну [5-7, 13, 27]. Одночасно реєструвалося зниження концентрації протизапального цитокіну IL-10, що свідчить про порушення імунного балансу в напрямку прозапального типу [6, 7, 13]. Крім того, характерною ознакою цієї моделі є наявність декомпенсованого пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), що відображає розвиток оксидативного стресу [2-4, 8, 24, 149, 189, 190], а також деполімеризації біополімерів сполучної тканини різних органів [36, 191, 284, 286]. Ці зміни підтверджують патофізіологічну адекватність моделі СЗВ і її відповідність клінічно релевантним проявам системного запального синдрому.

Згідно з сучасними уявленнями, LPS-індукована СЗВ може слугувати моделлю для дослідження туморасоційованого запалення. LPS, який є компонентом клітинної стінки грамнегативних бактерій, викликає потужну імунну відповідь через активацію TLR4. Цей шлях ініціює NF- κ B-залежне

вивільнення великої кількості прозапальних цитокінів, таких як IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β , що призводить до розвитку СЗВ [113]. Туморасоційоване запалення, подібно до LPS-індукованої СЗВ, характеризується підвищеним рівнем прозапальних цитокінів та хронічною активацією сигнальних шляхів, таких як NF- κ B і MAPK [131, 297]. У обох випадках відбувається активація макрофагів, нейтрофілів та інших клітин імунної системи, які сприяють прогресуванню запалення. Хоча LPS викликає гостру запальну відповідь, її вплив на індукцію хронічного запалення може імітувати механізми, які спостерігаються при туморасоційованому запаленні. Постійна активація запальних шляхів (зокрема NF- κ B) сприяє виживанню пухлинних клітин, їхній проліферації та резистентності до апоптозу [297].

LPS індукує значну продукцію цитокінів і хемокінів, які також є ключовими елементами в пухлинному мікрооточенні. Наприклад, IL-6, TNF- α та судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF, англ. Vascular Endothelial Growth Factor) – це молекули, які підтримують ріст пухлин за рахунок стимуляції ангіогенезу та модифікації мікрооточення пухлини [177, 194]. LPS також індукує M1-поляризацію макрофагів, яка характеризується вивільненням прозапальних молекул [301], що може бути аналогічним до активності туморасоційованих макрофагів (TAM) у пухлинній тканині [203]. Ці клітини підтримують запалення і сприяють зростанню та метастазуванню пухлин. Отже, LPS-індукована СЗВ може слугувати ефективною моделлю для вивчення туморасоційованого запалення, оскільки обидва процеси поділяють ключові сигнальні шляхи та механізми активації прозапальних цитокінів. Це дозволяє дослідникам аналізувати патогенетичні механізми хронічного запалення, яке сприяє розвитку пухлин, і тестувати нові терапевтичні стратегії для модулювання цієї відповіді.

Одержані нами результати підтверджують, що введення LPS є надійним інструментом для моделювання умов, які супроводжуються системною

запальною дисфункцією та метаболічною дезорганізацією, що притаманні низькоінтенсивному фенотипу СЗВ [147].

Зростання концентрації церулоплазміну в сироватці крові щурів після введення LPS на понад 50% порівняно з контролем свідчить про активацію гострофазової відповіді. Цей білок є одним із класичних маркерів низькоінтенсивного хронічного запалення [184], індукованим через IL-6-залежний механізм і транскрипцією, опосередкованою NF-κB [116, 169]. Зниження вмісту церулоплазміну під впливом бортезомібу та SR 11302 підтверджує ефективність гальмування прозапальних сигнальних шляхів у моделі СЗВ.

Раніше застосування бортезомібу вже вивчалось за умов LPS-індукованого запалення. Так, у моделі стимульованих LPS моноцитів коней *in vitro* та в моделі ендотоксемії *in vivo* було показано, що бортезоміб знижує продукцію TNF-α. За даними авторів, його інгібувальний вплив на продукцію TNF-α, спричинену LPS, опосередкований шляхом пригнічення NF-κB [226]. Дослідження *in vitro* показали, що бортезоміб дозозалежно знижує продукцію NO та хемокінів, інгібує деградацію IkB та пригнічує активацію NF-κB у клітинах макрофагів миші RAW 264.7, стимульованих LPS [278]. Водночас, у експерименті на лабораторних мишах було встановлено, що гальмування NF-κB бортезомібом за умов підвищеного рівня TNF-α при відтворенні токсичного шокowego синдрому, спричиненого бактеріальним суперантигеном, може мати негативний ефект, оскільки шляхи NF-κB-залежного протиапоптотичного захисту запобігають загибелі гепатоцитів, індукованій TNF-α [251].

Таким чином, використання бортезомібу як ефективного інгібітора NF-κB та/або активації інфламасоми NLRP3 обмежується його побічними ефектами при певних концентраціях, зокрема такими, як периферична нейропатія, гострий інтерстиціальний нефрит та тромботична

мікроангіопатія. Іншим важливим фактором, що обмежує потенційне використання бортезомібу, є його висока вартість. Проте досягнення сприятливого ефекту бортезомібу у лікуванні процесів, пов'язаних із синдромом системної запальної відповіді та супутніми метаболічними порушеннями, може бути можливим за умови його комбінованого застосування з нетоксичними модуляторами редокс-чутливих транскрипційних факторів, такими як біофлавоноїди.

Диметилфумарат і кверцетин також достовірно знижували концентрацію церулоплазміну в сироватці крові, хоч і не досягали контрольних значень. Такий ефект свідчить про здатність цих сполук послаблювати експресію генів гострофазових білків, імовірно через інгібування активності NF-κB, яка пригнічується Nrf2-опосередкованим механізмом [225]. Подібні результати отримано раніше при застосуванні Nrf2-активаторів (EGCG, кверцетину) у моделях СЗВ [5, 6].

За нашими даними, LPS-індукована СЗВ супроводжувалася значним підвищенням активності iNOS і зниженням cNOS, що є типовим патофізіологічним маркером індукованого запалення. Така перебудова NO-синтазного балансу сприяє розвитку нітрозативного стресу, ендотеліальної дисфункції та порушення мікроциркуляції [40, 70, 259].

Отримані результати свідчать про суттєве порушення ферментативного метаболізму L-аргініну за умов LPS-індукованої СЗВ, що відображає активацію як запального, так і оксидативно-нітрозативного компонентів патологічного процесу. Основні зміни стосувалися дисбалансу між NO-синтазним і аргіназним шляхами утилізації L-аргініну – ключового субстрату, що інтегрує імунні, метаболічні та судинні реакції в умовах запалення [241].

Підвищення загальної активності NOS у крові тварин із СЗВ було зумовлене насамперед гіперекспресією iNOS, що свідчить про домінування прозапального нітрозативного компоненту [1]. Така динаміка відповідає

загальновідомим уявленням про роль iNOS як одного з ключових медіаторів у відповідь на індукцію TLR4-залежних сигнальних шляхів під впливом LPS [264, 293]. Надмірне утворення NO у результаті iNOS-активації є основою формування пероксинітриту – потужного окисника, здатного викликати пошкодження білків, ліпідів і ДНК, що, своєю чергою, ще більше активує запальні шляхи [205, 207].

Фармакологічне пригнічення транскрипційних факторів NF-κB (бортезоміб) і AP-1 (SR 11302) забезпечувало виражене зниження активності iNOS, що підтверджує роль цих факторів у транскрипційній активації гена NOS2 [115, 239]. Важливо, що бортезоміб також частково відновлював аргіназну активність – це вказує на здвиг метаболізму L-аргініну в напрямку менш прозапального шляху утворення орнітину [158, 240].

Зниження активності iNOS також спостерігалось при введенні індукторів Nrf2 – диметилфумарату та кверцетину, хоча ефект був менш вираженим, що вказує на переважно опосередкований антиоксидантний механізм дії через зменшення вторинного ушкодження клітин [86].

Іншим важливим спостереженням є значне пригнічення активності cNOS за умов СЗВ. Це може бути зумовлено як дефіцитом L-аргініну через конкурентне використання його iNOS, так і окисним ушкодженням коферментів cNOS, зокрема тетрагідробіоптерину, пероксинітритом [156]. Часткове відновлення активності cNOS після введення всіх досліджуваних модуляторів свідчить про потенціал відновлення вазорегуляторних механізмів за умов зниження запального навантаження.

Виявлене зниження активності аргінази при СЗВ є додатковим доказом метаболічного зсуву в напрямку NO-синтазного шляху та посилення імунно-ефекторної функції макрофагів M1-фенотипу. Це узгоджується з даними, які свідчать про інгібування аргіназного шляху активними формами кисню та прозапальними цитокінами [93]. Застосування бортезомібу та

диметилфумарату сприяло частковому відновленню аргіназної активності, що, ймовірно, є наслідком зменшення прозапальної поляризації макрофагів та зниження активності iNOS. Водночас SR 11302 знижував аргіназну активність, що може вказувати на специфічну регуляторну роль AP-1 у контролі ферментів L-аргінінового обміну, яка потребує подальших досліджень.

Часткове відновлення аргіназної активності після введення індукторів Nrf2 диметилфумарату та кверцетину також вказує на зменшення запального навантаження та перехід до більш фізіологічного використання L-аргініну. Ці результати узгоджуються з даними про вплив Nrf2 на фенотипову поляризацію макрофагів до M2-профілю [260].

Ці результати доповнюють уявлення про складну взаємодію між сигнальними шляхами NF- κ B, AP-1 і Nrf2 у регуляції L-аргінінового метаболізму, який виступає інтегральним компонентом у розвитку нітрозативного стресу. Водночас підтверджено, що модуляція зазначених сигнальних осей сприяє зниженню активності iNOS, частковому відновленню активності cNOS та нормалізації аргіназного шляху, що є важливими факторами для зменшення цитотоксичних проявів СЗВ і стабілізації судинного тону.

Таким чином, використання інгібіторів NF- κ B та AP-1, а також індукторів Nrf2, забезпечує комплексний вплив на ферментативну систему метаболізму L-аргініну, спрямований на зменшення продукції надлишкового NO, зменшення ушкоджень, асоційованих з пероксинітритом, та відновлення фізіологічного балансу між ферментами iNOS, cNOS і аргіназою. Отримані результати є підтвердженням ефективності таргетної фармакологічної регуляції редокс-чутливих сигнальних шляхів у межах корекції нітрозативного стресу при СЗВ.

Активне ПОЛ, що проявлялося підвищенням вмісту ТБК-активних сполук на >100% у групі з LPS, є показником інтенсивного оксидативного стресу. Цей феномен часто фіксується при патології, що супроводжується високо- та низькоінтенсивними фенотипами СЗВ [11, 12, 147].

Отримані нами результати свідчать, що фармакологічна корекція ПОЛ за допомогою інгібіторів редокс-чутливих транскрипційних факторів – бортезомібу (NF-κB) і SR 11302 (AP-1) – призводила до суттєвого зниження рівня ТБК-активних сполук у крові щурів. Подібну динаміку спостерігали й інші дослідники, які повідомляли про зменшення оксидативного ушкодження при блокаді NF-κB, що запобігає транскрипційній активації ферментів, відповідальних за утворення активних форм кисню, зокрема NOX2 і iNOS [137, 165].

Крім того, після інкубації крові у прооксидантному середовищі спостерігалось вірогідне зниження приросту ТБК-активних сполук у групах із бортезомібом та SR 11302, що вказує на покращення антиоксидантного потенціалу крові. Це також підтверджує імовірне зростання активності внутрішньоклітинних антиоксидантних ферментів (наприклад, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази), що опосередковано регулюються через NF-κB/AP-1-залежні шляхи [147, 165, 283].

Результати нашого дослідження підтверджують ефективність модуляції NF-κB як засобу таргетного втручання у патогенетичні механізми СЗВ, зокрема шляхом зменшення надлишкового утворення активних форм кисню, інгібування експресії прозапальних цитокінів (TNF-α, IL-1β, IL-6), а також нормалізації балансу між окисними та антиоксидантними процесами в організмі [115, 289]. За рахунок зниження інтенсивності ПОЛ і відновлення антиоксидантного потенціалу крові, інгібіція NF-κB, зокрема за допомогою бортезомібу, може розглядатися як перспективна стратегія для обмеження вторинного ушкодження клітин у перебігу системного запалення. Це

підтверджує доцільність застосування модуляторів редокс-чутливих транскрипційних факторів у фармакологічній корекції оксидативно-запальних ускладнень.

Введення диметилфумарату та кверцетину, за нашими даними, також суттєво обмежує ПОЛ у крові як у вихідних умовах, так і після прооксидантної інкубації, що демонструє антиоксидантну дію обох речовин. Відомо, що активація Nrf2 призводить до підвищення експресії генів антиоксидантної відповіді, що кодують такі білки, як гемоксигеназа-1, супероксиддисмутаза, каталаза, тіоредоксин, тіоредоксинредуктаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, пероксиредоксин 1, важкий і легкий поліпептиди феритину, які забезпечують клітинний захист від вільнорадикального ураження [224, 244, 290].

Отримані дані мають важливе практичне значення, оскільки свідчать про здатність інгібіторів NF- κ B і AP-1, а також індукторів Nrf2 знижувати рівень ПОЛ, що є одним із провідних механізмів обмеження вторинного ушкодження тканин за умов СЗВ.

Результати проведеного дослідження підтвердили, що моделювання LPS-індукованої СЗВ у щурів супроводжується вираженими метаболічними порушеннями, зокрема вуглеводного та ліпідного обміну. Індукція СЗВ призводить до статистично значущого підвищення вмісту глюкози в сироватці крові, що свідчить про розвиток гіперглікемії, а також до характерних дисліпідемічних змін – зниження концентрації холестерину ЛПВЩ при одночасному підвищенні рівнів тригліцеридів і холестерину ЛПДНЩ.

Виявлені метаболічні зсуви узгоджуються з наявними літературними даними, які свідчать про формування інсулінорезистентності та порушення ліпідного профілю на тлі СЗВ [27, 126]. Ці зміни можуть бути зумовлені активацією прозапальних цитокінів, зокрема TNF- α , IL-1 β і 6, які впливають

на сигнальні шляхи інсуліну, знижують чутливість до нього в периферичних тканинах, а також порушують регуляцію метаболізму ліпідів. Такі зміни є патогенетично значущими й сприяють розвитку метаболічного дисбалансу в умовах системного запалення [7, 27].

За нашими даними, введення інгібітора NF-κB бортезомібу призводило до нормалізації глікемії – рівень глюкози практично не відрізнявся від контролю і був достовірно нижчим порівняно з тваринами без лікування. Подібний, хоч і менш виражений, ефект спостерігався при застосуванні інгібітора AP-1 – SR 11302. Це свідчить про здатність обох препаратів знижувати запально-індуковану гіперглікемію, ймовірно, через гальмування NF-κB і AP-1-залежних редокс-чутливих сигнальних шляхів, залучених у регуляцію запального процесу та формування інсулінорезистентності [10, 130].

Одночасно бортезоміб і SR 11302 суттєво знижували вміст холестерину ЛПДНЩ і тригліцеридів порівняно з групою СЗВ без лікування, хоча ці показники залишалися вищими за норму.

Ці зміни можуть бути обумовленими змінами експресії NF-κB і AP-1-контрольованих генів, відповідальних за метаболізм холестерину та окисне фосфорилування в пінистих клітинах, а також за обмін ліпідів у печінці [10, 47, 141, 142, 274]

Важливу роль у регуляції окисного стресу, запалення та метаболічного гомеостазу відіграє транскрипційний фактор Nrf2, активність якого істотно знижується при низці хронічних метаболічних і запальних захворювань, зокрема при неалкогольному стеатогепатиті. У моделі цієї патології доведено, що зниження експресії Nrf2 відбувається внаслідок його посиленої убіквітинізації та протеасомної деградації, опосередкованої білками Keap1 та E3-убіквітинлігазами β-TrCP (англ. β-transducin repeat-containing protein) і Hrd1/SYVN1 (англ. HMG-CoA reductase degradation protein 1) [51]. Окрім

того, пригнічення транскрипційної активності Nrf2 може зумовлюватися конкуренцією з негативними регуляторами – ATF3, NF- κ B p65 та Bach1, що обмежують доступ Nrf2 до коактиваторів і специфічних ділянок промоторів цільових генів.

Ці механізми є критично важливими і у контексті нашого дослідження, оскільки активність Nrf2 прямо пов'язана з контролем над окисним стресом, зменшенням ліпотоксичності, пригніченням стресу ендоплазматичного ретикулума, а також з регуляцією імунної відповіді. У цьому контексті продемонстровано, що фармакологічна індукція Nrf2, зокрема через пригнічення Keap1-залежної деградації, значно знижує прояви СЗВ. Ці дані підтверджують доцільність фармакологічної активації Nrf2 як універсального мультицільового підходу до корекції системного запалення, метаболічних порушень та окисного стресу – ключових патогенетичних ланок, що також притаманні експериментальній моделі СЗВ, дослідженій у нашій роботі.

Згідно з отриманими нами результатами, застосування диметилфумарату – фармакологічного активатора транскрипційного фактора Nrf2 – не супроводжувалося статистично значущими змінами концентрації глюкози в сироватці крові. Водночас було виявлено достовірне зниження рівнів тригліцеридів і холестерину ЛПДНЩ, що може бути зумовлено активацією Nrf2-залежного сигнального шляху. Цей шлях відіграє ключову роль у регуляції експресії генів, пов'язаних з метаболізмом вуглеводів, ліпідів та підтриманням клітинного редокс-балансу. Попередні дослідження засвідчили, що індукція Nrf2 за допомогою низькомолекулярного індуктора сульфорафану або генетичне пригнічення його негативного регулятора Keap1 сприяє посиленому захопленню глюкози клітинами та зростанню глюкозної залежності, зокрема у фібробластах [124]. При цьому активація Nrf2 зумовлює переорієнтацію метаболізму глюкози на пентозофосфатний шлях,

що супроводжується підвищенням синтезом відновленого НАДФН – важливого коферменту в реакціях антиоксидантного захисту.

Встановлено тісний взаємозв'язок між функціональною активністю Nrf2 і системою інсулінової сигналізації, що особливо актуально в умовах інсулінорезистентності. Цей зв'язок реалізується через потужну антиоксидантну, протизапальну та цитопротекторну дію Nrf2, яка сприяє збереженню чутливості тканин до інсуліну [160].

Наведені результати узгоджуються з раніше опублікованими даними, які демонструють, що фармакологічна активація Nrf2 покращує ліпідний профіль, знижує рівень оксидативного стресу та гальмує ліпогенез у печінці, тим самим сприяючи нормалізації системного ліпідного обміну [270].

Серед усіх окремо застосованих засобів найбільш виражену терапевтичну ефективність продемонстрував кверцетин. Його введення спричинило зниження концентрації глюкози в сироватці крові до показників, наближених до значень контрольної групи. Відомо, що кверцетин є потужним природним антиоксидантом та ефективним модулятором транскрипційного фактора Nrf2, що, ймовірно, зумовлює його здатність підвищувати чутливість до інсуліну та зменшувати прояви гіперглікемії [247].

Крім того, застосування кверцетину сприяло нормалізації рівня холестерину ЛПВЩ і значному зниженню концентрацій тригліцеридів і холестерину ЛПДНЩ. Ці зміни узгоджуються з наявними літературними даними щодо гіполіпідемічного ефекту кверцетину, що реалізується через антиоксидантну дію, покращення ліпідного обміну та пригнічення синтезу ліпідів у печінці [25, 151].

Сучасні дослідження підтверджують, що кверцетин демонструє багатофакторну антиатерогенну дію, що реалізується шляхом зниження експресії PCSK9 (англ. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) і CD36 – ключових білків, відповідальних за накопичення атерогенних ліпідів, та

активації ядерних рецепторів PPAR γ і LXR α , які стимулюють експресію ABCA1 – транспортера, що забезпечує виведення холестерину з клітин і зворотний транспорт ліпідів [134]. Окрім того, кверцетин знижує вміст загального холестерину, ЛПНЩ, окиснених ЛПНЩ, прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6) та підвищує концентрацію IL-10, сприяючи зменшенню запалення і стабілізації атеросклеротичних бляшок.

Комбіноване застосування інгібіторів NF- κ B і AP-1 з індукторами Nrf2 продемонструвало вищу ефективність у модуляції маркерів СЗВ та метаболічних порушень, індукованих LPS *S. typhi* у щурів, порівняно з монотерапією. Це свідчить про наявність синергічного потенціалу цих засобів, зумовленого їхніми комплементарними механізмами дії у послабленні патологічних ефектів СЗВ.

Зменшення концентрації церулоплазміну до рівня, статистично не відмінного від контрольного, при поєднаному введенні бортезомібу з диметилфумаратом або кверцетином, свідчить про значне послаблення СЗВ. Бортезоміб і кверцетин як інгібітори 26S протеасоми пригнічують NF- κ B-залежну експресію прозапальних генів [64, 79, 237], тоді як диметилфумарат, а також і кверцетин, активують Nrf2-залежну антиоксидантну відповідь, яка опосередковано знижує експресію білків гострої фази [120, 174, 291, 295]. Комбінована дія цих шляхів, імовірно, забезпечує синергічне послаблення цитокінового каскаду, що пояснює більш ефективне зниження церулоплазміну.

Комбіноване застосування бортезомібу з диметилфумаратом або кверцетином призводило до достовірного пригнічення загальної активності NOS та, зокрема, iNOS, що значно перевищувало ефекти монотерапії. Це узгоджується з даними про антагоністичну дію шляхів NF- κ B і Nrf2 у регуляції транскрипції NOS2 – гена, що кодує iNOS [33, 100]. Паралельне збереження активності cNOS, яка є джерелом фізіологічного NO, що виконує

опосередковану цГМФ сигнальну функцію, свідчить про вибірковість дії комбінованої терапії на патологічну гіперекспресію iNOS без порушення функціонування конститутивних ізоформ, відповідальних за підтримання судинного тону, агрегаційну активність тромбоцитів і нейромедіацію. Така вибірковість є надзвичайно важливою за умов СЗВ, оскільки дозволяє зменшити нітрозативний стрес і уникнути судинної дисфункції, зберігаючи при цьому основні фізіологічні механізми регуляції, опосередковані cNOS-залежним синтезом NO.

Окрім того, поєднане застосування препаратів посилювало активність аргінази, що зменшує доступність L-аргініну для iNOS та зменшує утворення токсичного пероксинітриту. Такий ефект також може бути наслідком переключення метаболізму макрофагів на M2-профіль [200].

Найбільш виражене зниження рівня ТБК-активних сполук у крові до інкубації відзначалося при поєднаному введенні бортезомібу з кверцетином, що вказує на потенційну синергічну антиоксидантну дію цієї комбінації. Такий ефект узгоджується з літературними даними, які свідчать про доповнення Nrf2-залежного антиоксидантного шляху ефектами прямого радикал-захоплюючого потенціалу флавоноїдів [19, 32, 84]. Водночас відсутність достовірного зниження приросту ТБК-активних сполук після інкубації може вказувати на межі ефективності антиоксидантного захисту при гострому прооксидантному навантаженні.

Комбіноване застосування бортезомібу з диметилфумаратом або кверцетином сприяло нормалізації вмісту глюкози в сироватці крові до значень, що не відрізнялися від контрольних. Зважаючи на відсутність ефекту у диметилфумарату за монотерапії, це вказує на ключову роль NF-κB у розвитку інсулінорезистентності [10, 59].

Схоже зниження концентрації глюкози в сироватці крові було зафіксоване в експериментах на гризунах при застосуванні інгібіторів NF-κB

або антиоксидантів у моделях метаболічних порушень [101]. Однак у нашому дослідженні комбінований підхід не лише усував гіперглікемію, а й сприяв покращенню ліпідного профілю. Зокрема, спостерігалось достовірне підвищення рівня холестерину ЛПВЩ, яке перевищувало ефекти від окремих препаратів, тоді як зниження вмісту холестерину ЛПДНЩ і тригліцеридів було більш вираженим. Ці дані підтверджують гіпотезу про необхідність одночасного впливу на кілька патогенетичних механізмів для корекції метаболічних порушень, асоційованих із СЗВ.

Отримані дані підкреслюють важливість мультицільового впливу на ключові сигнальні шляхи для досягнення комплексної модуляції СЗВ та його метаболічних наслідків. Комбіноване інгібування NF-κB та активація Nrf2 дозволяє досягти одночасне зниження інтенсивності СЗВ та оксидативного стресу, що, ймовірно, пояснює вищу терапевтичну ефективність.

Поєднане застосування інгібітора транскрипційного фактора AP-1 – SR 11302 – з активаторами Nrf2-залежного шляху (диметилфумаратом або кверцетином) забезпечує більш виражений терапевтичний ефект у моделі LPS-індукованої СЗВ, порівняно з монотерапією кожним із засобів. Це підтверджує думку про синергічну дію редокс-чутливих сигнальних шляхів NF-κB/AP-1 і Nrf2 у регуляції запальної, нітрозативної, оксидативної та метаболічної відповіді.

Концентрація церулоплазміну значно знижувалась при комбінованій терапії, сягаючи значень, статистично не відмінних від контролю. Це вказує на ефективне гальмування синтезу білків гострої фази. Оскільки церулоплазмін є індикатором IL-6-залежної активації печінкового синтезу [116, 169], результати узгоджуються з даними про роль AP-1 і NF-κB у транскрипційній регуляції IL-6 [81, 132]. Водночас активація Nrf2 шляхом дії диметилфумарату або кверцетину опосередковано пригнічує експресію прозапальних цитокінів [136].

Комбінована дія SR 11302 з обома індукторами Nrf2 призводила до більш глибокого пригнічення активності iNOS, ніж при окремому застосуванні препаратів. Це свідчить про синергічну антинітрозативну дію, що, ймовірно, зумовлена одночасним блокуванням трансактивації NOS2 (гену iNOS) через AP-1 [214] та зменшенням окисно-запального навантаження за рахунок Nrf2 [23, 26]. Водночас активність cNOS залишалася на рівні монотерапії, що є важливим критерієм збереження фізіологічного синтезу NO, необхідного для судинного гомеостазу.

У контексті ПОЛ було встановлено, що комбіноване застосування SR 11302 з диметилфумаратом не має переваг над монотерапією, а у деяких випадках навіть погіршує параметри (підвищення ТБК-активних сполук). Це може бути наслідком взаємодії препаратів, за якої антиоксидантна дія диметилфумарату послаблюється апоптотичною чи прооксидантною дією SR 11302. Натомість, комбінація SR 11302 з кверцетином виявилася ефективною у зниженні рівня ТБК-активних сполук, що свідчить про синергічний антиоксидантний ефект, підтверджений у попередніх дослідженнях [5].

Обидві комбінації (SR 11302 + диметилфумарат, SR 11302 + кверцетин) сприяли зниженню вмісту глюкози, однак тільки поєднане застосування SR 11302 з кверцетином здатна нормалізувати глікемію до рівня контрольних тварин. Це узгоджується з відомими даними про вплив кверцетину на GLUT4-залежну утилізацію глюкози та інгібування глюконеогенезу [94]. Аналогічно, кращий ефект на ліпідний профіль (зниження концентрації холестерину ЛПДНЩ і ТГ) відзначався саме при комбінованому введенні SR 11302 з кверцетином, що узгоджується з антидисліпідемічною дією флавоноїдів [49, 254] і пригніченням транскрипційної активності AP-1 [140, 141].

Одержані результати узгоджуються з раніше одержаними на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету даними, що

комбінування кверцетину з SR 11302 за умов відтворення хронічного пародонтиту більш ефективно коригує порушення вуглеводного обміну (гіперінсулінемію, інсулінорезистентність), ніж це відбувається при окремому застосуванні препаратів [7].

Узагальнюючи результати дослідження, можна стверджувати, що поєднане застосування бортезомібу і SR 11302 з індукторами шляху Nrf2 – ARE забезпечує більш виражений терапевтичний ефект порівняно з монотерапією. Такі комбінації знижують вміст концентрації церулоплазміну в сироватці крові – запального маркера гострофазової відповіді, ефективно пригнічують активність iNOS при збереженні функціональної активності cNOS, що дозволяє підтримувати фізіологічний синтез NO. Водночас відзначається посилення активності аргінази – ключового ферменту альтернативного протизапального шляху метаболізму L-аргініну. Найбільш виражене зниження показників ПОЛ спостерігається при комбінації бортезомібу і SR 11302 з кверцетином, що свідчить про синергічний антиоксидантний ефект. Окрім того, саме ці комбінації забезпечують найбільш повне відновлення ліпідного профілю та нормалізацію рівня глюкози в сироватці крові, що робить їх особливо перспективними для корекції метаболічних порушень у контексті СЗВ.

З огляду на це, результати дослідження мають перспективне практичне значення, особливо в умовах хронічного запалення та метаболічної дисфункції, особливо за умов онкопатології та коморбідних станів, таких як цукровий діабет 2-го типу та серцево-судинні захворювання. Попри високу вартість і ризик побічних ефектів, що обмежують широке застосування бортезомібу та SR 11302, їх комбінація з кверцетином – відносно безпечним та доступним засобом – може дозволити зменшити необхідну дозу цих засобів, знизивши ризик небажаних реакцій.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та вирішення наукового завдання, що полягає у з'ясуванні ефективності застосування протипухлинних засобів – інгібіторів транскрипційних факторів NF-κB та AP-1 у комбінації з індукторами сигнального шляху Nrf2–ARE як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді та її метаболічних наслідків.

1. Застосування специфічних інгібіторів прозапальних транскрипційних факторів бортезомібу та SR 11302 після курсового введення ліпополісахариду *Salmonella typhi* достовірно знижує вміст церулоплазміну – маркера СЗВ – у сироватці крові щурів (на 23,3% і 24,5% відповідно, $P < 0,001$). Препарати нормалізують співвідношення індукцибельної та конститутивної активності NO-синтази (зменшення індукцибельної активності на 42,7% і 44,7%, $P < 0,001$; збільшення конститутивної – у 2 рази, $P < 0,02$), знижують концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-активних сполук) у крові та підвищують її антиоксидантний потенціал. Бортесоміб сприяє частковому відновленню активності аргінази, що свідчить про його потенційну роль у корекції метаболізму L-аргініну. Натомість SR 11302 чинить пригнічувальний вплив на загальну активність аргінази.

2. Введення бортезомібу та SR 11302 за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді достовірно знижує концентрацію глюкози в сироватці крові (на 30,9%, $P < 0,001$ і 21,5%, $P < 0,05$ відповідно), а також вміст холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (на 30,3% і 24,7% відповідно, $P < 0,001$) і тригліцеридів (на 30,1% і 25% відповідно, $P < 0,001$).

3. Застосування специфічного індуктора сигнального шляху Nrf2–ARE – диметилфумарату – та природного індуктора – кверцетину – на тлі моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді знижує у сироватці крові концентрацію церулоплазміну (на 19,1% і 22,1% відповідно, $P<0,001$), активність індукцйбельної ізоформи NO-синтази (на 38,0% і 33,3% відповідно, $P<0,001$), підвищує активність її конститутивних ізоферментів (у 2 рази, $P<0,01$ і $P<0,02$ відповідно), знижує інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів і підвищує антиоксидантний потенціал крові. Обидва препарати сприяють частковому відновленню активності аргінази, що вказує на їхню потенційну роль у відновленні метаболізму L-аргініну.

4. Фактор транскрипції Nrf2 виконує виражену захисну функцію у разі розвитку метаболічних порушень, асоційованих із системною запальною відповіддю. Зокрема, введення кверцетину, на відміну від диметилфумарату, сприяє нормалізації рівня глюкози в сироватці крові. Обидва препарати достовірно знижують вміст холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (на 25,8% і 31,5% відповідно, $P<0,001$) та тригліцеридів (на 26,5% і 31,1% відповідно, $P<0,001$). Крім того, кверцетин, на відміну від диметилфумарату, збільшує вміст холестерину ліпопротеїнів високої щільності (на 35,9%, $P<0,01$).

5. Поєднане застосування бортезомібу з індукторами сигнального шляху Nrf2–ARE (диметилфумаратом або кверцетином) за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді призводить до нормалізації концентрації церулоплазміну в сироватці крові, що свідчить про синергічну протизапальну дію таких комбінацій. Також комбінація бортезомібу з індукторами сигнального шляху Nrf2–ARE чинить вираженіший вплив на синтез оксиду азоту, ніж монотерапія, за рахунок пригнічення індукцйбельної ізоформи NO-синтази та активації аргіназного шляху метаболізму L-аргініну. Найбільш помітне зниження інтенсивності

пероксидного окиснення ліпідів у крові спостерігається при поєднаному введенні бортезомібу з кверцетином.

6. Комбінація препаратів – бортезомібу з диметилфумаратом або кверцетином – за умов моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді значно покращує ліпідний профіль крові, забезпечуючи більш ефективне зниження концентрації холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності та тригліцеридів у сироватці порівняно з монотерапією кожним із препаратів.

7. Поєднане інгібування транскрипційного фактора AP-1 (із застосуванням SR 11302) та активація захисного сигнального шляху Nrf2–ARE (за допомогою диметилфумарату або кверцетину) за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді зумовлює виражені протизапальні та антинітрозативні ефекти. Це проявляється більш значним зниженням концентрації церулоплазміну в сироватці крові, пригніченням індукцибельної NO-синтази та активацією аргіназного шляху метаболізму амінокислоти L-аргініну порівняно з монотерапією відповідними препаратами.

8. Комбінація SR 11302 з диметилфумаратом, на відміну від його поєднання з кверцетином, не посилює антиоксидантну дію за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Навпаки, у цій групі вірогідно збільшується концентрація ТБК-активних сполук у крові (на 30,1%, $P < 0,01$) та їхній приріст після прооксидантної інкубації, що свідчить про можливу антагоністичну взаємодію між SR 11302 та диметилфумаратом у контексті гальмування процесів пероксидного окиснення ліпідів.

9. Комбіноване введення SR 11302 з індукторами транскрипційного фактора Nrf2 – диметилфумаратом і кверцетином – за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді забезпечує вищу ефективність у зниженні концентрації холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності та

тригліцеридів у сироватці крові щурів порівняно з монотерапією. Крім того, комбінація SR 11302 із кверцетином сприяє нормалізації рівня глюкози та підвищенню вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності у сироватці крові.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Акімов ОЄ, Микитенко АО, Міщенко АВ, Костенко ВО. Роль активації транскрипційного фактора NF-κB у процесах деградації компонентів сполучної тканини скелетних м'язів за умов метаболічного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24(2):104-107.
2. 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.
3. Гутнік ОМ, Костенко ВО. Вплив глутамату натрію на продукцію активних форм оксигена та нітрогену в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24(3):108-112.
4. 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.
5. Гутнік ОМ, Сілкова ОВ, Хміль ДО, Костенко ВО. Вплив модуляторів циркадіанного ритму на екскреторну та натрійрегулювальну функцію нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Український журнал нефрології та діалізу. 2024;(2):52-61.
6. Єлінська АМ. Роль редоксчутливих факторів транскрипції у розвитку дизрегуляторної патології пародонта та шляхи її експериментальної терапії [дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за

спеціальністю 14.03.04 «Патологічна фізіологія»]. Полтава, Українська медична стоматологічна академія МОЗ України; 2020. 372 с.

7. Єлінська АМ, Костенко ВО. 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: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020;20(1):13-18.

8. Єлінська АМ, Швайковська ОО, Костенко ВО. Вплив епігалокатехін-3-галату на продукцію активних форм кисню і азоту в тканинах пародонта та слинних залоз щурів за умов системної запальної відповіді. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2018;(1):32-38.

9. Кайдашев ІП, редактор. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині. Полтава; 2003. 320 с.

10. Кайдашев ІП. Активація NF-κB при метаболічному синдромі. Фізіол. журн. 2012;58(1):93-101.

11. Клименко МО. Низькоступеневе дифузне хронічне запалення. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2022;(3):7-19.

12. 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.

13. Козаєва РС, Клименко МО, Костенко ВО. Ліпополісахарид-індукована системна запальна відповідь обтяжує розвиток окисно-нітрозативного стресу в слинних залозах щурів при їх алкогольному ураженні. Фізіол. журн. 2021;67(6):60-67.

14. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко РМ, Адамович ІМ, Моргун ЄО, Романцева ТО. Редокс-чутливі фактори транскрипції як перспективні мішені

експериментальної терапії патології, асоційованої з системною запальною відповіддю. Патологічна фізіологія охороні здоров'я України: тези доп. IX Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю, присвяченого 100-річчю Української патологічної фізіології (Івано-Франківськ, 19-21 вересня 2024 р.). Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет; 2024. С. 122-124.

15. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко РМ, Адамович ІМ, Моргун ЄО, Романцева ТО. Системна запальна відповідь: інноваційні підходи до патогенетичної терапії. Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (Полтава, 30-31 жовтня 2024 р.): збірка тез та статей. Полтава; 2024. С.93-94.

16. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко ММ, Гутнік ОМ, Волкова ОА, Назаренко СМ, Нестуля КІ, Таран ОВ, Романцева ТО, Моргун ЄО. Низько- та високоступеневі фенотипи системної запальної відповіді: спільні механізми та відмінності. Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19: матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р.). Тернопіль: ТНМУ; 2022. С. 42-43.

17. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко ММ, Гутнік ОМ, Назаренко СМ, Нестуля КІ, Таран ОВ, Романцева ТО, Моргун ЄО. Модуляція редокс-чутливих транскрипційних факторів поліфенолами як засіб патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р.). Тернопіль; 2022. С. 33.

18. Костенко ВО, Рябушко РМ, Адамович ІМ, Гутнік ОМ, Моргун ЄО, Романцева ТО. Фенотипи системної запальної відповіді: спільні риси,

унікальні особливості, експериментальне моделювання. XXIII читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (16-17 травня 2024 р.). Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2024. С. 62-63.

19. Максютіна НП, Мойбенко АА, Мохорт НА и др. Биофлавоноиды как органопротекторы (кверцетин, корвитин, квертин). К.: Наукова думка; 2012. 274 с.

20. Моргун ЄО. Синергічний протизапальний ефект бортезомібу і кверцетину у моделі системної запальної відповіді. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: матеріали VII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (Харків, 15 травня 2025 року). Харків: Вид-во НФаУ; 2025. С. 207.

21. Моргун ЄО, Костенко ВО. Вплив модуляторів транскрипційних факторів на показники системи оксиду азоту в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024; 24(4):212-218.

22. Моргун ЄО, Соловйова НВ. Вплив поєднаного застосування модуляторів редокс-чутливих транскрипційних факторів AP-1 і Nrf2 на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в сироватці крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2025; 25(1):128-133.

23. Романцева ТО, Костенко ВО. Вплив модуляторів редокс-чутливих факторів транскрипції NF-κB і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах слюзових залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні

проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2025;25(1):134-139.

24. Романцева ТО, Костенко ВО. Кверцетин як коректор оксидативних порушень у тканинах слъзових залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024; 24(4):223-228.

25. Таран ОВ, Костенко ВО. Вплив модуляторів транскрипційних чинників на вуглеводний і ліпідний обмін у щурів після лапаратомії за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2022;22(1):123-129.

26. Таран ОВ, Соловійова НВ. Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-капа В і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів після лапаратомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022;22(2):76-81.

27. Таран ОВ, Соловійова НВ, Костенко ВО. Вплив лапаратомії та ліпополісахаридіндукованої системної запальної відповіді на метаболічні розлади в організмі щурів. Фізіол. журн. 2022; 68(3):35-43.

28. Abdal Dayem A, Choi HY, Yang G-M, et al.. The Anti-Cancer Effect of Polyphenols against Breast Cancer and Cancer Stem Cells: Molecular Mechanisms. Nutrients. 2016; 8(9):581.

29. Abotaleb M, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D. Therapeutic Potential of Plant Phenolic Acids in the Treatment of Cancer. Biomolecules. 2020 Feb 3;10(2):221.

30. Agashe RP, Lippman SM, Kurzrock R. JAK: Not Just Another Kinase. Mol Cancer Ther. 2022;21(12):1757-1764.

31. Aggarwal BB, Sung B. NF- κ B in cancer: A matter of life and death. *Cancer Discov.* 2011 Nov 1;1(6):469-471.
32. Aghababaei F, Hadidi M. Recent Advances in Potential Health Benefits of Quercetin. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 Jul 18;16(7):1020.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Akimov OYe, Mykytenko AO, Kostenko VO, Yeroshenko GA. Role of NF- κ B in connective tissue degradation in rat heart during experimental metabolic syndrome. *World of Medicine and Biology.* 2024;4:154-157.
37. Alappat B, Alappat J. Anthocyanin Pigments: Beyond Aesthetics. *Molecules.* 2020 Nov 24;25(23):5500.
38. Ali F, Ismail A, Kersten S. Molecular mechanisms underlying the potential antiobesity-related diseases effect of cocoa polyphenols. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(1):33-48.
39. Alotaibi BS, Ijaz M, Buabeid M, et al. Therapeutic Effects and Safe Uses of Plant-Derived Polyphenolic Compounds in Cardiovascular Diseases: A Review. *Drug Des Devel Ther.* 2021 Nov 20;15:4713-4732.
40. Andrabi SM, Sharma NS, Karan A, et al. Nitric Oxide: Physiological Functions, Delivery, and Biomedical Applications. *Adv Sci (Weinh).* 2023 Oct;10(30):e2303259.

41. Apostoli AJ, Skelhorne-Gross GE, Rubino RE, et al. Loss of PPAR γ expression in mammary secretory epithelial cells creates a pro-breast tumorigenic environment. *Int J Cancer*. 2014;134(5):1055-1066.
42. Atsaves V, Leventaki V, Rassidakis GZ, Claret FX. AP-1 Transcription Factors as Regulators of Immune Responses in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):1037.
43. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019;92:121-135.
44. Ayhan S, Akar S, Kar İ, et al. Prognostic value of systemic inflammatory response markers in cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2022;42(6):2411-2419.
45. Azqueta A, Collins A. Polyphenols and DNA Damage: A Mixed Blessing. *Nutrients*. 2016; 8(12):785.
46. Baer-Dubowska W, Szaefer H, Majchrzak-Celińska A, Krajka-Kuźniak V. Tannic Acid: Specific Form of Tannins in Cancer Chemoprevention and Therapy-Old and New Applications. *Curr Pharmacol Rep*. 2020;6:28-37.
47. Bakiri L, Hasenfuss SC, Wagner EF. A FAtal AP-1 dimer switch in hepatosteatosis. *Cell Cycle*. 2014;13(8):1218-1219.
48. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001 Feb 17;357(9255):539-545.
49. Bansal P, Paul P, Mudgal J, et al. Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant effects of the flavonoid rich fraction of *Pilea microphylla* (L.) in high fat diet/streptozotocin-induced diabetes in mice. *Exp Toxicol Pathol*. 2012 Sep;64(6):651-658.
50. Bathaie SZ, Tamanoi F, editors. *Natural Products and Cancer Signaling: Isoprenoids, Polyphenols and Flavonoids*. Academic Press / Elsevier; 2014. 282 p.

51. Bathish B, Robertson H, Dillon JF, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and mechanisms by which it is ameliorated by activation of the CNC-bZIP transcription factor Nrf2. *Free Radic Biol Med*. 2022 Aug 1;188:221-261.
52. Baud V, Karin M. Is NF-kappaB a good target for cancer therapy? Hopes and pitfalls. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(1):33-40.
53. Bejjani F, Evanno E, Zibara K, et al. The AP-1 transcriptional complex: Local switch or remote command?. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019;1872(1):11-23.
54. Bhosale PB, Kim HH, Abusaliya A, et al. Structural and Functional Properties of Activator Protein-1 in Cancer and Inflammation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:9797929.
55. Bhosale PB, Kim HH, Abusaliya A, et al. Structural and Functional Properties of Activator Protein-1 in Cancer and Inflammation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022 May 26;2022:9797929.
56. Bhullar KS, Rupasinghe HP. Polyphenols: multipotent therapeutic agents in neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:891748.
57. Bochet L, Meulle A, Imbert S, et al. Cancer-associated adipocytes promotes breast tumor radioresistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;411(1):102-106.
58. Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, Curran KJ. Toxicity and management in CAR T-cell therapy. *Mol Ther Oncolytics*. 2016;3:16011.
59. Cai D, Yuan M, Frantz DF, et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nat Med*. 2005 Feb;11(2):183-190.
60. Cao J, Han J, Xiao H, et al. Effect of Tea Polyphenol Compounds on Anticancer Drugs in Terms of Anti-Tumor Activity, Toxicology, and Pharmacokinetics. *Nutrients*. 2016; 8(12):762.

61. Capece D, Verzella D, Flati I, Arboreto P, Cornice J, Franzoso G. NF- κ B: blending metabolism, immunity, and inflammation. *Trends Immunol.* 2022;43(9):757-775.
62. Castro AC, Dang LC, Soucy F, et al. Novel IKK inhibitors: beta-carbolines. *Bioorg Med Chem Lett.* 2003;13(14):2419-2422.
63. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1901-1914.
64. 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 Sep-Oct;70(5):593-597.
65. Chen AN, Luo Y, Yang YH, et al. Lactylation, a Novel Metabolic Reprogramming Code: Current Status and Prospects. *Front Immunol.* 2021;12:688910.
66. Chen FT, Yang CM, Yang CH. The protective effects of the proteasome inhibitor bortezomib (Velcade) on ischemia-reperfusion injury in the rat retina. *PLoS One.* 2013;8(5):e64262.
67. Chen X, Chen Y, Ou Y, et al. Bortezomib inhibits NLRP3 inflammasome activation and NF- κ B pathway to reduce psoriatic inflammation. *Biochem Pharmacol.* 2022 Dec;206:115326.
68. Choi H, Hwang W. Perioperative Inflammatory Response and Cancer Recurrence in Lung Cancer Surgery: A Narrative Review. *Front Surg.* 2022 Jul 11;9:888630.
69. Chuang CC, McIntosh MK. Potential mechanisms by which polyphenol-rich grapes prevent obesity-mediated inflammation and metabolic diseases. *Annu Rev Nutr.* 2011;31:155-176.

70. Cinelli MA, Do HT, Miley GP, Silverman RB. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Med Res Rev.* 2020 Jan;40(1):158-189.
71. Clifford T, Acton JP, Cocksedge SP, et al. The effect of dietary phytochemicals on nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) activation: a systematic review of human intervention trials. *Mol Biol Rep.* 2021;48(2):1745-1761.
72. Corrêa LH, Heyn GS, Magalhaes KG. The Impact of the Adipose Organ Plasticity on Inflammation and Cancer Progression. *Cells.* 2019 Jun 30;8(7):662.
73. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002 Dec 19-26;420(6917):860-867.
74. Crusz SM, Balkwill FR. Inflammation and cancer: advances and new agents. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015 Oct;12(10):584-596.
75. Curtin NM, Boyle NT, Mills KH, Connor TJ. Psychological stress suppresses innate IFN-gamma production via glucocorticoid receptor activation: reversal by the anxiolytic chlordiazepoxide. *Brain Behav Immun.* 2009;23(4):535-547.
76. Cuzick J, Otto F, Baron JA, et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):501-507.
77. Cuzick J, Thorat MA, Bosetti C, et al. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Ann Oncol.* 2015;26(1):47-57.
78. Da Porto A, Cavarape A, Colussi G, et al. Polyphenols Rich Diets and Risk of Type 2 Diabetes. *Nutrients.* 2021 Apr 24;13(5):1445.
79. Das D, Banerjee A, Mukherjee S, Maji BK. Quercetin inhibits NF-kB and JAK/STAT signaling via modulating TLR in thymocytes and splenocytes during MSG-induced immunotoxicity: an in vitro approach. *Mol Biol Rep.* 2024 Feb 6;51(1):277.

80. Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2014;6(224):224ra25.
81. de Haij S, Bakker AC, van der Geest RN, et al. NF-kappaB mediated IL-6 production by renal epithelial cells is regulated by c-jun NH2-terminal kinase. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jun;16(6):1603-11.
82. 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.
83. De Prax MCA, Ferro KPV, Santos I, et al. NRF2 Is Targeted By the Polyphenol Quercetin and Induces Apoptosis, in Part, through up Regulation of Pro Apoptotic Mirs. *Blood*. 2019;134:2529.
84. Deepika, Maurya PK. Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Molecules*. 2022 Apr 13;27(8):2498.
85. Dharshini LCP, Rasmi RR, Kathirvelan C, et al. Regulatory Components of Oxidative Stress and Inflammation and Their Complex Interplay in Carcinogenesis. *Appl Biochem Biotechnol*. 2022;10.1007/s12010-022-04266-z.
86. Di Giorgio E, Cortolezzis Y, Gualandi N, et al. NRF2 interacts with distal enhancer and inhibits nitric oxide synthase 2 expression in KRAS-driven pancreatic cancer cells. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2024;1871(1):119606.
87. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):e493-e503.
88. Ding S, Jiang H, Fang J. Regulation of Immune Function by Polyphenols. *J Immunol Res*. 2018;2018:1264074.
89. Dolan RD, Laird BJA, Horgan PG, McMillan DC. The prognostic value of the systemic inflammatory response in randomised clinical trials in cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Dec;132:130-137.

90. Dolan RD, Lim J, McSorley ST, et al. The role of the systemic inflammatory response in predicting outcomes in patients with operable cancer: Systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1):16717.
91. Dragan S, Andrica F, Serban MC, Timar R. Polyphenols-rich natural products for treatment of diabetes. *Curr Med Chem*. 2015;22(1):14-22.
92. Dupré A, Malik HZ. Inflammation and cancer: What a surgical oncologist should know. *Eur J Surg Oncol*. 2018 May;44(5):566-570.
93. Durante W., Johnson F.K., Johnson R.A. Arginase: A Critical Regulator of Nitric Oxide Synthesis and Vascular Function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007; 34(9): 906–911.
94. Eid HM, Haddad PS. The Antidiabetic Potential of Quercetin: Underlying Mechanisms. *Curr Med Chem*. 2017;24(4):355-364.
95. Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, et al. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer*. 2013 Nov;13(11):759-771.
96. El-Shitany NA, Eid BG. Icariin modulates carrageenan-induced acute inflammation through HO-1/Nrf2 and NF- κ B signaling pathways. *Biomed Pharmacother*. 2019 Dec;120:109567.
97. Erstad DJ, Cusack JC Jr. Targeting the NF- κ B pathway in cancer therapy. *Surg Oncol Clin N Am*. 2013;22(4):705-746.
98. Fan F, Podar K. The Role of AP-1 Transcription Factors in Plasma Cell Biology and Multiple Myeloma Pathophysiology. *Cancers*. 2021; 13(10):2326.
99. Faustino C, Francisco AP, Isca VMS, Duarte N. Cytotoxic Stilbenes and Derivatives as Promising Antimitotic Leads for Cancer Therapy. *Curr Pharm Des*. 2018;24(36):4270-4311.
100. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012 Apr;33(7):829-37, 837a-837d.

101. Frenkel Y, Chernov V, Kostenko H, et al. 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 19;30(1):37-47.
102. Fujioka S, Niu J, Schmidt C, et al. NF-kappaB and AP-1 connection: mechanism of NF-kappaB-dependent regulation of AP-1 activity. *Mol Cell Biol*. 2004 Sep;24(17):7806-7819.
103. 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.
104. Garces de Los Fayos Alonso I, Liang HC, Turner SD, et al. The Role of Activator Protein-1 (AP-1) Family Members in CD30-Positive Lymphomas. *Cancers (Basel)*. 2018;10(4):93.
105. Gendrich F, Esser PR, Schempp CM, Wölfle U. Luteolin as a modulator of skin aging and inflammation. *Biofactors*. 2021 Mar;47(2):170-180.
106. Ghareghomi S, Habibi-Rezaei M, Arese M, et al. Nrf2 Modulation in Breast Cancer. *Biomedicines*. 2022;10(10):2668.
107. Gilmore TD, Herscovitch M. Inhibitors of NF-kappaB signaling: 785 and counting. *Oncogene*. 2006;25(51):6887-6899.
108. Gilmore TD. NF-kB Target Genes. Biology Department, Boston University [Electronic resource]. Access mode: <https://www.bu.edu/nf-kb/gene-resources/target-genes/>
109. González-Vallinas M, González-Castejón M, Rodríguez-Casado A, Ramírez de Molina A. Dietary phytochemicals in cancer prevention and therapy: a complementary approach with promising perspectives. *Nutr Rev*. 2013;71(9):585-599.
110. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity*. 2019 Jul 16;51(1):27-41.

111. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-899.
112. Gugliandolo A, Bramanti P, Mazzon E. Activation of Nrf2 by Natural Bioactive Compounds: A Promising Approach for Stroke?. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):4875.
113. Guijarro-Muñoz I, Compte M, Álvarez-Cienfuegos A, et al. Lipopolysaccharide activates Toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated NF- κ B signaling pathway and proinflammatory response in human pericytes. *J Biol Chem*. 2014 Jan 24;289(4):2457-68.
114. Gun SY, Lee SWL, Sieow JL, Wong SC. Targeting immune cells for cancer therapy. *Redox Biol*. 2019;25:101174.
115. Guo Q, Jin Y, Chen X, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Mar 4;9(1):53.
116. Gupta MN, Uversky VN. Moonlighting enzymes: when cellular context defines specificity. *Cell Mol Life Sci*. 2023 Apr 24;80(5):130.
117. 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.
118. Gupta SC, Kunnumakkara AB, Aggarwal S, Aggarwal BB. Inflammation, a Double-Edge Sword for Cancer and Other Age-Related Diseases. *Front Immunol*. 2018 Sep 27;9:2160.
119. Halib H, Ismail A, Mohd Yusof BN, et al. Effects of Cocoa Polyphenols and Dark Chocolate on Obese Adults: A Scoping Review. *Nutrients*. 2020;12(12):3695.
120. Hammer A, Waschbisch A, Kuhbandner K, et al. The NRF2 pathway as potential biomarker for dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018 Apr 16;5(6):668-676.

121. Han SH, Kim JS, Woo JH, et al. The effect of bortezomib on expression of inflammatory cytokines and survival in a murine sepsis model induced by cecal ligation and puncture. *Yonsei Med J.* 2015 Jan;56(1):112-123.
122. Hao H, Liu M, Wu P, et al. Lipoxin A4 and its analog suppress hepatocellular carcinoma via remodeling tumor microenvironment. *Cancer Lett.* 2011;309(1):85-94.
123. Harwood FG, Kasibhatla S, Petak I, et al. Regulation of FasL by NF-kappaB and AP-1 in Fas-dependent thymineless death of human colon carcinoma cells. *J Biol Chem.* 2000;275(14):10023-10029.
124. Heiss EH, Schachner D, Zimmermann K, Dirsch VM. Glucose availability is a decisive factor for Nrf2-mediated gene expression. *Redox Biol.* 2013 Jun 21;1(1):359-365.
125. Hossen MS, Ali MY, Jahurul MHA, et al. Beneficial roles of honey polyphenols against some human degenerative diseases: A review. *Pharmacol Rep.* 2017;69(6):1194-1205.
126. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006 Dec 14;444(7121):860-867.
127. Howe LR, Subbaramaiah K, Hudis CA, Dannenberg AJ. Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(22):6074-6083.
128. Hsu SM, Yang CH, Shen FH, et al. Proteasome inhibitor bortezomib suppresses nuclear factor-kappa B activation and ameliorates eye inflammation in experimental autoimmune uveitis. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:847373.
129. Hu LH, Fan YJ, Li Q, et al. Bortezomib protects against dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice. *Mol Med Rep.* 2017 Jun;15(6):4093-4099.

130. Hu X, Zhou J, Song SS, et al. TLR4/AP-1-Targeted Anti-Inflammatory Intervention Attenuates Insulin Sensitivity and Liver Steatosis. *Mediators Inflamm.* 2020 Sep 16;2020:2960517.
131. Huang P, Han J, Hui L. MAPK signaling in inflammation-associated cancer development. *Protein Cell.* 2010 Mar;1(3):218-26.
132. Hungness ES, Pritts TA, Luo GJ, et al. The transcription factor activator protein-1 is activated and interleukin-6 production is increased in interleukin-1beta-stimulated human enterocytes. *Shock.* 2000 Sep;14(3):386-391.
133. Hussain T, Tan B, Yin Y, et al. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:7432797.
134. Jia Q, Cao H, Shen D, et al. Quercetin protects against atherosclerosis by regulating the expression of PCSK9, CD36, PPAR γ , LXR α and ABCA1. *Int J Mol Med.* 2019 Sep;44(3):893-902.
135. Jin R, Chen Q, Yao S, et al. Synthesis and anti-tumor activity of EF24 analogues as IKK β inhibitors. *Eur J Med Chem.* 2018;144:218-228.
136. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol.* 2023 Oct;97(10):2499-2574.
137. Kabe Y, Ando K, Hirao S, et al. Redox regulation of NF-kappaB activation: distinct redox regulation between the cytoplasm and the nucleus. *Antioxid Redox Signal.* 2005 Mar-Apr;7(3-4):395-403.
138. 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.
139. 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.

140. Khan AW, Aziz M, Sourris K, Jandeleit-Dahm KAM. Blockade of foam cell formation by an AP-1 inhibitor attenuates atherosclerosis in diabetes. *Eur Heart J*. 2024 Oct;45(Suppl_1):ehae666.3862.

141. Khan AW, Aziz M, Sourris KC, et al. The Role of Activator Protein-1 Complex in Diabetes-Associated Atherosclerosis: Insights From Single-Cell RNA Sequencing. *Diabetes*. 2024 Sep 1;73(9):1495-1512.

142. Khan W, Lee MKS, Watson A, et al. The role of activator protein-1 (AP-1) transcription factors in diabetes-associated atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2022;355:11.

143. Khodakarami A, Adibfar S, Karpisheh V, et al. The molecular biology and therapeutic potential of Nrf2 in leukemia. *Cancer Cell Int*. 2022;22(1):241.

144. Kilinc K, Demir S, Turan I, et al. Rosa canina Extract has Antiproliferative and Proapoptotic Effects on Human Lung and Prostate Cancer Cells. *Nutr Cancer*. 2020;72(2):273-282.

145. Kishimoto Y, Tani M, Kondo K. Pleiotropic preventive effects of dietary polyphenols in cardiovascular diseases. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(5):532-535.

146. Klimas R, Sgodzai M, Motte J, et al. Dose-dependent immunomodulatory effects of bortezomib in experimental autoimmune neuritis. *Brain Commun*. 2021 Oct 9;3(4):fcab238.

147. Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, Kostenko H, Kostenko V, Romantseva T, Morhun Y, Nazarenko S, Taran O. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon*. 2023 Apr;9(4):e15551.

148. 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. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;75(3):685-690.

149. 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.

150. Krajka-Kuźniak V, Baer-Dubowska W. Modulation of Nrf2 and NF- κ B Signaling Pathways by Naturally Occurring Compounds in Relation to Cancer Prevention and Therapy. Are Combinations Better Than Single Compounds? *Int J Mol Sci*. 2021; 22(15):8223.

151. Kuipers EN, Dam ADV, Held NM, et al. Quercetin Lowers Plasma Triglycerides Accompanied by White Adipose Tissue Browning in Diet-Induced Obese Mice. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 16;19(6):1786.

152. Kulprachakarn K, Chaipoot S, Phongphisutthinant R, et al. Antioxidant Potential and Cytotoxic Effect of Isoflavones Extract from Thai Fermented Soybean (Thua-Nao). *Molecules*. 2021 Dec 8;26(24):7432.

153. Lai WW, Hsu SC, Chueh FS, et al. Quercetin inhibits migration and invasion of SAS human oral cancer cells through inhibition of NF- κ B and matrix metalloproteinase-2/-9 signaling pathways. *Anticancer Res*. 2013;33(5):1941-1950.

154. Laird BJ, McMillan DC, Fayers P, et al. The systemic inflammatory response and its relationship to pain and other symptoms in advanced cancer. *Oncologist*. 2013;18(9):1050-1055.

155. Lassoued S, Moyano C, Beldjerd M, et al. Bortezomib improved the joint manifestations of rheumatoid arthritis in three patients. *Joint Bone Spine*. 2019 May;86(3):381-382.

156. Lee DY, Wauquier F, Eid AA, et al. Nox4 NADPH oxidase mediates peroxynitrite-dependent uncoupling of endothelial nitric-oxide synthase and

fibronectin expression in response to angiotensin II: role of mitochondrial reactive oxygen species. *J Biol Chem*. 2013 Oct 4;288(40):28668-28686.

157. Lee YH, Jung YS, Choi D. Recent advance in brown adipose physiology and its therapeutic potential. *Exp Mol Med*. 2014;46(2):e78.

158. Lenis YY, Elmetwally MA, Maldonado-Estrada JG, Bazer FW. Physiological importance of polyamines. *Zygote*. 2017 Jun;25(3):244-255.

159. Li L, Li Z, Feng X, et al. Predictive value of systemic inflammatory response-related indices for survival in tongue cancer [published online ahead of print, 2022 Aug 21]. *Oral Dis*. 2022;10.1111/odi.14353.

160. Li S, Eguchi N, Lau H, Ichii H. The Role of the Nrf2 Signaling in Obesity and Insulin Resistance. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 22;21(18):6973.

161. Li Y, Cai L, Wang H, et al. Pleiotropic regulation of macrophage polarization and tumorigenesis by formyl peptide receptor-2 [published correction appears in *Oncogene*. 2011 Oct 20;30(42):4373-4]. *Oncogene*. 2011;30(36):3887-3899.

162. Liu C, Zhou J, Wang B, et al. Bortezomib alleviates myocardial ischemia reperfusion injury via enhancing of Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 Jun 4;556:207-214.

163. 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.

164. Liu P, Yin Z, Chen M, et al. Cytotoxicity of adducts formed between quercetin and methylglyoxal in PC-12 cells. *Food Chem*. 2021 Aug 1;352:129424.

165. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17023.

166. Liu Y, Ludes-Meyers J, Zhang Y, et al. Inhibition of AP-1 transcription factor causes blockade of multiple signal transduction pathways and inhibits breast cancer growth. *Oncogene*. 2002;21(50):7680-7689.

167. Lodi A, Saha A, Lu X, et al. Combinatorial treatment with natural compounds in prostate cancer inhibits prostate tumor growth and leads to key modulations of cancer cell metabolism. *NPJ Precis Oncol.* 2017;1:18.
168. Long J, Guan P, Hu X, et al. Natural Polyphenols as Targeted Modulators in Colon Cancer: Molecular Mechanisms and Applications. *Front Immunol.* 2021 Feb 16;12:635484.
169. Lopez MJ, Royer A, Shah NJ. Biochemistry, Ceruloplasmin. [Updated 2023 Feb 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554422/>
170. Loyher PL, Hamon P, Laviron M, et al. Macrophages of distinct origins contribute to tumor development in the lung. *J Exp Med.* 2018;215(10):2536-2553.
171. Lv X, Lv Y, Dai X. Lactate, histone lactylation and cancer hallmarks. *Expert Rev Mol Med.* 2023;25:e7.
172. Ma Y, Adjemian S, Mattarollo SR, et al. Anticancer chemotherapy-induced intratumoral recruitment and differentiation of antigen-presenting cells. *Immunity.* 2013 Apr 18;38(4):729-741.
173. Maeda S, Omata M. Inflammation and cancer: role of nuclear factor-kappaB activation. *Cancer Sci.* 2008;99(5):836-842.
174. Manai F, Amadio M. Dimethyl Fumarate Triggers the Antioxidant Defense System in Human Retinal Endothelial Cells through Nrf2 Activation. *Antioxidants (Basel).* 2022 Sep 28;11(10):1924.
175. Manilla V, Di Tommaso N, Santopaolo F, et al. Endotoxemia and Gastrointestinal Cancers: Insight into the Mechanisms Underlying a Dangerous Relationship. *Microorganisms.* 2023;11(2):267.
176. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):436-444.
177. Manuel García-Castellano J, García-Padrón D, Martínez-Aragón N, Ramírez-Sánchez M, Vera-Gutiérrez V, Fernández-Pérez L. Role of the IL-

6/Jak/Stat Pathway in Tumor Angiogenesis: Influence of Estrogen Status [Internet]. Tumor Angiogenesis and Modulators. IntechOpen; 2022. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.104102>

178. Martínez G, Mijares MR, De Sanctis JB. Effects of Flavonoids and Its Derivatives on Immune Cell Responses. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(2):84-104.

179. Matsui Y, Tanaka Y, Iwahashi H. A comparative study of the inhibitory effects by caffeic acid, catechins and their related compounds on the generation of radicals in the reaction mixture of linoleic acid with iron ions. *J Clin Biochem Nutr.* 2017 May;60(3):162-168.

180. McGranahan N, Swanton C. Cancer Evolution Constrained by the Immune Microenvironment. *Cell.* 2017;170(5):825-827.

181. Mileo AM, Di Venere D, Linsalata V, et al. Artichoke polyphenols induce apoptosis and decrease the invasive potential of the human breast cancer cell line MDA-MB231. *J Cell Physiol.* 2012;227(9):3301-3309.

182. Mileo AM, Nisticò P, Miccadei S. Polyphenols: Immunomodulatory and Therapeutic Implication in Colorectal Cancer. *Front Immunol.* 2019 Apr 11;10:729.

183. Mishra DK, Kim MP. SR 11302, an AP-1 Inhibitor, Reduces Metastatic Lesion Formation in Ex Vivo 4D Lung Cancer Model. *Cancer Microenviron.* 2017;10(1-3):95-103.

184. Mohiuddin SS, Manjrekar P. Role of ceruloplasmin as a low grade chronic inflammatory marker and activated innate immune system in pathogenesis of diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord Control.* 2018;5(4):148-153.

185. Morhun YeO, Kostenko VO, Mishchenko AV, Solovyova NV. Bortezomib and quercetin as effective modulators of lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response and metabolic disorders. *Modern medical technology.* 2025;17(2):132-139.

186. Morgillo F, Dallio M, Della Corte CM, et al. Carcinogenesis as a Result of Multiple Inflammatory and Oxidative Hits: a Comprehensive Review from Tumor Microenvironment to Gut Microbiota. *Neoplasia*. 2018;20(7):721-733.
187. Mulder WJM, Gnjatic S. Cancer Immunotherapy: From local to global. *Nat Nanotechnol*. 2017;12(9):840-841.
188. Murata M. Inflammation and cancer. *Environ Health Prev Med*. 2018;23(1):50.
189. Mykytenko AO, Akimov OY, Neporada KS. Influence of lipopolysaccharide on the development of oxidative-nitrosative stress in the liver of rats under conditions of chronic alcohol intoxication. *Fiziol. Zh*. 2022;68(2):29-35.
190. Mykytenko AO, Akimov OY, Neporada KS. Influence of systemic inflammatory response syndrome on the development of oxidative stress during simulation of chronic alcohol intoxication in rats. *Biotechnologia acta*. 2022;15(2):62-63.
191. Mykytenko AO, Akimov OY, Yeroshenko GA, Neporada KS. Extracellular matrix of rat liver under the conditions of combining systemic inflammatory response syndrome and chronic alcohol intoxication. *World of Medicine and Biology*. 2022;1:214-217.
192. Nardini M, editor. *Phenolic Compounds in Food: Characterization and Health Benefits*. Basel: MDPI; 2022. 212 p.
193. Nardini M, editor. *Polyphenolic Compounds in Wine and Beer*. Basel: MDPI; 2023. 205 p.
194. Nasir A. Angiogenic Signaling Pathways and Anti-angiogenic Therapies in Human Cancer. In: Badve S, Kumar G (eds) *Predictive Biomarkers in Oncology*. Springer, Cham; 2019. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-95228-4_19
195. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010;140(6):871-882.

196. Nazeri M, Nemati H, Khazaei M. Nrf2 antioxidant pathway and apoptosis induction and inhibition of NF- κ B-mediated inflammatory response in human prostate cancer PC3 cells by *Brassica oleracea* var. *acephala*: An in vitro study. *Mol Biol Rep*. 2022;49(8):7251-7261.
197. Nebbioso A, Tambaro FP, Dell'Aversana C, Altucci L. Cancer epigenetics: Moving forward. *PLoS Genet*. 2018;14(6):e1007362.
198. Oida K, Matsuda A, Jung K, et al. Nuclear factor- κ B plays a critical role in both intrinsic and acquired resistance against endocrine therapy in human breast cancer cells. *Sci Rep*. 2014;4:4057.
199. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, et al. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2007;43(4):690-709.
200. Orecchioni M, Ghosheh Y, Pramod AB, Ley K. Macrophage Polarization: Different Gene Signatures in M1(LPS+) vs. Classically and M2(LPS-) vs. Alternatively Activated Macrophages. *Front Immunol*. 2019 May 24;10:1084.
201. Pal S, Bhattacharjee A, Ali A, et al. Chronic inflammation and cancer: potential chemoprevention through nuclear factor kappa B and p53 mutual antagonism. *J Inflamm (Lond)*. 2014;11:23.
202. Pallauf K, Duckstein N, Hasler M, et al. Flavonoids as Putative Inducers of the Transcription Factors Nrf2, FoxO, and PPAR γ . *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:4397340.
203. Pan Y, Yu Y, Wang X, Zhang T. Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity. *Front Immunol*. 2020 Dec 3;11:583084.
204. Péresse T, Jézéquel G, Allard PM, et al. Cytotoxic Prenylated Stilbenes Isolated from *Macaranga tanarius*. *J Nat Prod*. 2017 Oct 27;80(10):2684-2691.
205. 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.

206. Poornashree M, Kumar H, Ajmeer R, et al. Dual role of Nrf2 in cancer: molecular mechanisms, cellular functions and therapeutic interventions. *Mol Biol Rep.* 2023;50(2):1871-1883.
207. Prolo C, Piacenza L, Radi R. Peroxynitrite: a multifaceted oxidizing and nitrating metabolite. *Curr Opin Chem Biol.* 2024 Jun;80:102459.
208. Punt S, Dronkers EA, Welters MJ, et al. A beneficial tumor microenvironment in oropharyngeal squamous cell carcinoma is characterized by a high T cell and low IL-17(+) cell frequency. *Cancer Immunol Immunother.* 2016 Apr;65(4):393-403.
209. Qiao Y, He H, Jonsson P, et al. AP-1 Is a Key Regulator of Proinflammatory Cytokine TNF α -mediated Triple-negative Breast Cancer Progression [published correction appears in *J Biol Chem.* 2016 Aug 26;291(35):18309]. *J Biol Chem.* 2016;291(10):5068-5079.
210. Qu X, Tang Y, Hua S. Immunological Approaches Towards Cancer and Inflammation: A Cross Talk. *Front Immunol.* 2018 Mar 20;9:563.
211. Quail DF, Dannenberg AJ. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(3):139-154.
212. Quail DF, Olson OC, Bhardwaj P, et al. Obesity alters the lung myeloid cell landscape to enhance breast cancer metastasis through IL5 and GM-CSF. *Nat Cell Biol.* 2017;19(8):974-987.
213. Rasouli H, Farzaei MH, Khodarahmi R. Polyphenols and Their Benefits: A Review. *Int J Food Prop.* 2017;20:1700–1741.
214. Ratajczak-Wrona W, Jablonska E, Garley M, et al. Role of AP-1 family proteins in regulation of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in human neutrophils. *J Immunotoxicol.* 2013 Jan-Mar;10(1):32-39.
215. Recillas-Targa F. Cancer Epigenetics: An Overview. *Arch Med Res.* 2022;53(8):732-740.

216. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol.* 2004;5(10):617-625.
217. Ritter B, Greten FR. Modulating inflammation for cancer therapy. *J Exp Med.* 2019;216(6):1234-1243.
218. Rogers NH, Perfield JW 2nd, Strissel KJ, et al. Reduced energy expenditure and increased inflammation are early events in the development of ovariectomy-induced obesity. *Endocrinology.* 2009;150(5):2161-2168.
219. Ronkina N, Gaestel M. MAPK-Activated Protein Kinases: Servant or Partner?. *Annu Rev Biochem.* 2022;91:505-540.
220. Rosenthal R, Cadieux EL, Salgado R, et al. Neoantigen-directed immune escape in lung cancer evolution. *Nature.* 2019;567(7749):479-485.
221. Rossi JF, Lu ZY, Massart C, Levon K. Dynamic Immune/Inflammation Precision Medicine: The Good and the Bad Inflammation in Infection and Cancer. *Front Immunol.* 2021 Feb 23;12:595722.
222. Rossi S, Basso M, Strippoli A, et al. Are Markers of Systemic Inflammation Good Prognostic Indicators in Colorectal Cancer? *Clin Colorectal Cancer.* 2017 Dec;16(4):264-274.
223. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9759):31-41.
224. Saad El-Din S, Rashed L, Medhat E, et al. Active form of vitamin D analogue mitigates neurodegenerative changes in Alzheimer's disease in rats by targeting Keap1/Nrf2 and MAPK-38p/ERK signaling pathways. *Steroids.* 2020 Apr;156:108586.
225. Saha S, Buttari B, Panieri E, et al. An Overview of Nrf2 Signaling Pathway and Its Role in Inflammation. *Molecules.* 2020 Nov 23;25(22):5474.

226. Sato H, Matsuda K, Amagai Y, et al. Suppressive effect of bortezomib on LPS-induced inflammatory responses in horses. *J Equine Vet Sci.* 2018;61:114-120.
227. Savioli F, Morrow ES, Dolan RD, et al. Prognostic role of preoperative circulating systemic inflammatory response markers in primary breast cancer: meta-analysis. *Br J Surg.* 2022;109(12):1206-1215.
228. Saw CL, Guo Y, Yang AY, et al. The berry constituents quercetin, kaempferol, and pterostilbene synergistically attenuate reactive oxygen species: involvement of the Nrf2-ARE signaling pathway. *Food Chem Toxicol.* 2014;72:303-311.
229. Schaue D, Micewicz ED, Ratikan JA, et al. NRF2 Mediates Cellular Resistance to Transformation, Radiation, and Inflammation in Mice. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(9):1649.
230. Schetter AJ, Heegaard NH, Harris CC. Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. *Carcinogenesis.* 2010;31(1):37-49.
231. Shafabakhsh R, Asemi Z. Quercetin: a natural compound for ovarian cancer treatment. *J Ovarian Res.* 2019 Jun 15;12(1):55.
232. Sharma N, Stroud CG, Walker PR, et al. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) with immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol.* 2016;34 (15 Suppl):3061-3061.
233. Sharma SH, Rajamanickam V, Nagarajan S. Supplementation of p-coumaric acid exhibits chemopreventive effect via induction of Nrf2 in a short-term preclinical model of colon cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2019 Nov;28(6):472-482.
234. Shaulian E, Karin M. AP-1 as a regulator of cell life and death. *Nat Cell Biol.* 2002;4(5):E131-E136.
235. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, et al. Significance of Markers of Systemic Inflammation for Predicting Survival and Chemotherapeutic Outcomes

and Monitoring Tumor Progression in Patients with Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Res.* 2015 Sep;35(9):5037-46.

236. Singh N, Baby D, Rajguru JP, et al. Inflammation and cancer. *Ann Afr Med.* 2019 Jul-Sep;18(3):121-126.

237. Sogbein O, Paul P, Umar M, et al. Bortezomib in cancer therapy: Mechanisms, side effects, and future proteasome inhibitors. *Life Sci.* 2024 Dec 1;358:123125.

238. Song L, Chen X, Mi L, et al. Icaritin-induced inhibition of SIRT6/NF- κ B triggers redox mediated apoptosis and enhances anti-tumor immunity in triple-negative breast cancer. *Cancer Sci.* 2020 Nov;111(11):4242-4256.

239. Su YW, Chiou WF, Chao SH, et al. Ligustilide prevents LPS-induced iNOS expression in RAW 264.7 macrophages by preventing ROS production and down-regulating the MAPK, NF- κ B and AP-1 signaling pathways. *Int Immunopharmacol.* 2011;11(9):1166-1172.

240. Sun A, Crombez EA, Wong D. Arginase Deficiency. 2004 Oct 21 [updated 2020 May 28]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301338/>

241. Sun A, Song W, Liu J, et al. Enzymatic production of arginine derivatives. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* 2018 Feb 25;34(2):165-176.

242. Sun F, Zhang Y, Xu L, et al. Proteasome Inhibitor MG132 Enhances Cisplatin-Induced Apoptosis in Osteosarcoma Cells and Inhibits Tumor Growth. *Oncol Res.* 2018;26(4):655-664.

243. Sun SC. Non-canonical NF- κ B signaling pathway. *Cell Res.* 2011;21(1):71-85.

244. Sun T, Gao J, Han D, et al. Fabrication and characterization of solid lipid nano-formulation of astraxanthin against DMBA-induced breast cancer via

Nrf-2-Keap1 and NF- κ B and mTOR/Maf-1/PTEN pathway. *Drug Deliv.* 2019 Dec;26(1):975-988.

245. 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.

246. Sun Y, Lin Z, Liu CH et al. Inflammatory signals from photoreceptor modulate pathological retinal angiogenesis via c-Fos. *J Exp Med.* 2017 Jun 5;214(6):1753-1767.

247. Tan Y, Tam CC, Rolston M, et al. Quercetin Ameliorates Insulin Resistance and Restores Gut Microbiome in Mice on High-Fat Diets. *Antioxidants (Basel).* 2021 Aug 5;10(8):1251.

248. Taniguchi K, Karin M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(5):309-324.

249. Tegowski M, Baldwin A. Noncanonical NF- κ B in Cancer. *Biomedicines.* 2018 Jun 5;6(2):66.

250. Tewari D, Nabavi SF, Nabavi SM, et al. Targeting activator protein 1 signaling pathway by bioactive natural agents: Possible therapeutic strategy for cancer prevention and intervention. *Pharmacol Res.* 2018;128:366-375.

251. Tilahun AY, Theuer JE, Patel R, et al. Detrimental effect of the proteasome inhibitor, bortezomib in bacterial superantigen- and lipopolysaccharide-induced systemic inflammation. *Mol Ther.* 2010 Jun;18(6):1143-1154.

252. Tremmel L, Rho O, Slaga TJ, DiGiovanni J. Inhibition of skin tumor promotion by TPA using a combination of topically applied ursolic acid and curcumin. *Mol Carcinog.* 2019;58(2):185-195.

253. Trinchieri G. Cancer and inflammation: an old intuition with rapidly evolving new concepts. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:677-706.

254. Unnikrishnan MK, Veerapur V, Nayak Y, et al. Antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidant effects of the flavonoids. In: Watson RR, Preedy VR, Zibadi S, editors. Polyphenols in Human Health and Disease. San Diego: Academic Press; 2014. p. 143-161.
255. Vaisitti T, Gaudino F, Ouk S, et al. Targeting metabolism and survival in chronic lymphocytic leukemia and Richter syndrome cells by a novel NF- κ B inhibitor. *Haematologica*. 2017;102(11):1878-1889.
256. 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.
257. Vasan N, Baselga J, Hyman DM. A view on drug resistance in cancer. *Nature*. 2019 Nov;575(7782):299-309.
258. Visioli F, De La Lastra CA, Andres-Lacueva C, et al. Polyphenols and human health: a prospectus. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011;51(6):524-546.
259. Wang L, Cheng CK, Yi M, et al. Targeting endothelial dysfunction and inflammation. *J Mol Cell Cardiol*. 2022 Jul;168:58-67.
260. Wang L, He C. Nrf2-mediated anti-inflammatory polarization of macrophages as therapeutic targets for osteoarthritis. *Front Immunol*. 2022 Aug 12;13:967193.
261. Wang R, Liang L, Matsumoto M, et al. Reactive Oxygen Species and NRF2 Signaling, Friends or Foes in Cancer? *Biomolecules*. 2023;13(2):353.
262. Wang S, Moustaid-Moussa N, Chen L, et al. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *J Nutr Biochem*. 2014;25(1):1-18.
263. Wang T, Zhang D, Tang D, et al. The role of systemic inflammatory response index (SIRI) and tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in the prognosis

of patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022;10.1007/s00432-022-04469-1.

264. Wang W, Wang Y, Wang F, et al. Gastrodin regulates the TLR4/TRAF6/NF- κ B pathway to reduce neuroinflammation and microglial activation in an AD model. *Phytomedicine*. 2024 Jun;128:155518.

265. Wang WW, Wu L, Lu W, et al. Lipopolysaccharides increase the risk of colorectal cancer recurrence and metastasis due to the induction of neutrophil extracellular traps after curative resection. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021 Sep;147(9):2609-2619.

266. Wang Z, Cheng Q, Tang K, et al. Lipid mediator lipoxin A4 inhibits tumor growth by targeting IL-10-producing regulatory B (Breg) cells. *Cancer Lett*. 2015;364(2):118-124.

267. Wang ZX, Ma J, Li XY, et al. Quercetin induces p53-independent cancer cell death through lysosome activation by the transcription factor EB and Reactive Oxygen Species-dependent ferroptosis. *Br J Pharmacol*. 2021 Mar;178(5):1133-1148.

268. Wu CY, Ke Y, Zeng YF, et al. Anticancer activity of Astragalus polysaccharide in human non-small cell lung cancer cells. *Cancer Cell Int*. 2017;17:115.

269. Xia L, Tan S, Zhou Y, et al. Role of the NF κ B-signaling pathway in cancer. *Onco Targets Ther*. 2018 Apr 11;11:2063-2073.

270. Xia Y, Zhai X, Qiu Y, et al. The Nrf2 in Obesity: A Friend or Foe? *Antioxidants*. 2022; 11(10):2067.

271. Xu D, Hu MJ, Wang YQ, Cui YL. Antioxidant Activities of Quercetin and Its Complexes for Medicinal Application. *Molecules*. 2019 Mar 21;24(6):1123.

272. Xu M, Li X, Song L. Baicalin regulates macrophages polarization and alleviates myocardial ischaemia/reperfusion injury via inhibiting JAK/STAT pathway. *Pharm Biol*. 2020 Dec;58(1):655-663.

273. Xu P, Yan F, Zhao Y, C 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.
274. Xu S, Lu F, Gao J, Yuan Y. Inflammation-mediated metabolic regulation in adipose tissue. *Obes Rev*. 2024 Jun;25(6):e13724.
275. Yamagata K, Tagami M, Yamori Y. Dietary polyphenols regulate endothelial function and prevent cardiovascular disease. *Nutrition*. 2015;31(1):28-37.
276. Yamamoto T, Kawada K, Obama K. Inflammation-Related Biomarkers for the Prediction of Prognosis in Colorectal Cancer Patients. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 27;22(15):8002.
277. Yan L, Guo MS, Zhang Y, et al. Dietary Plant Polyphenols as the Potential Drugs in Neurodegenerative Diseases: Current Evidence, Advances, and Opportunities. *Oxid Med Cell Longev*. 2022;2022:5288698.
278. Yang C-H, Liu Y-C. Inhibitory effects of proteasome inhibitor bortezomib on endotoxin-induced uveitis in Lewis rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(13):827.
279. 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.
280. 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.
281. Yang H, Xia L, Chen J, et al. Stress-glucocorticoid-TSC22D3 axis compromises therapy-induced antitumor immunity. *Nat Med*. 2019;25(9):1428-1441.

282. Ye N, Ding Y, Wild C, et al. Small molecule inhibitors targeting activator protein 1 (AP-1). *J Med Chem*. 2014 Aug 28;57(16):6930-48.

283. 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.

284. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Epigallocatechin-3-gallate prevents disruption of connective tissue in periodontium and salivary glands of rats during systemic inflammation. *Wiad Lek*. 2018;71(4):869-873.

285. Yelinska AM, Denisenko SV, Liashenko LI, Kostenko VO. Influence of inhibitors of transcription factor kappa B on depolymerization of biopolymers in periodontal connective tissue under systemic inflammatory response in rats. *World of Medicine and Biology*. 2020; (1):180-183.

286. Yelinska AM, Kostenko VO. Synergistic effect of quercetin and epigallocatechin-3-gallate as an agent for correction of connective tissue disruption in rats' periodontium under systemic and local administration of *Salmonella typhi* lipopolysaccharide. *Problemy ekologii i medycyny*. 2019;23(5-6):42-44.

287. Yelinska AM, Liashenko LI, Kostenko VO. Quercetin potentiates antiradical properties of epigallocatechin-3-gallate in the periodontium of rats under systemic and local administration of *Salmonella typhi* lipopolysaccharide. *Wiad Lek*. 2019;72(8):1499-1503.

288. Young MR, Yang HS, Colburn NH. Promising molecular targets for cancer prevention: AP-1, NF-kappa B and Pdcd4. *Trends Mol Med*. 2003;9(1):36-41.

289. Yu H, Lin L, Zhang Z, et al. Targeting NF-κB pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Sep 21;5(1):209.

290. Yu Z, Dai ZY, Qin GX, et al. Alleviative effects of dietary microbial flocc on copper-induced inflammation, oxidative stress, intestinal apoptosis and barrier dysfunction in *Rhynchocypris lagowski* Dybowski. *Fish Shellfish Immunol.* 2020 Nov;106:120-132.
291. Zamanian MY, Soltani A, Khodarahmi Z, et al. Targeting Nrf2 signaling pathway by quercetin in the prevention and treatment of neurological disorders: An overview and update on new developments. *Fundam Clin Pharmacol.* 2023 Dec;37(6):1050-1064.
292. 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.
293. Zhang D, Jing B, Chen ZN et al. Ferulic acid alleviates sciatica by inhibiting neuroinflammation and promoting nerve repair via the TLR4/NF- κ B pathway. *CNS Neurosci Ther.* 2023 Apr;29(4):1000-1011.
294. Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature.* 2019;574(7779):575-580.
295. Zhang L, Xu LY, Tang F, et al. New perspectives on the therapeutic potential of quercetin in non-communicable diseases: Targeting Nrf2 to counteract oxidative stress and inflammation. *J Pharm Anal.* 2024 Jun;14(6):100930. doi: 10.1016/j.jpha.2023.12.020.
296. Zhang S, Xu M, Zhang W, et al. Natural Polyphenols in Metabolic Syndrome: Protective Mechanisms and Clinical Applications. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 6;22(11):6110.
297. Zhang T, Ma C, Zhang Z, et al. NF- κ B signaling in inflammation and cancer. *MedComm (2020).* 2021 Dec 16;2(4):618-653.
298. Zhang Y, Yang B, Zhao J, et al. Proteasome Inhibitor Carbobenzoxy-L-Leucyl-L-Leucyl-L-Leucinal (MG132) Enhances Therapeutic Effect of Paclitaxel

on Breast Cancer by Inhibiting Nuclear Factor (NF)- κ B Signaling. *Med Sci Monit.* 2018;24:294-304.

299. Zhao H, Wu L, Yan G, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6:263.

300. Zhao X, Sun G, Zhang J, et al. Dimethyl Fumarate Protects Brain From Damage Produced by Intracerebral Hemorrhage by Mechanism Involving Nrf2. *Stroke.* 2015 Jul;46(7):1923-1928.

301. Zheng XF, Hong YX, Feng GJ, et al. Lipopolysaccharide-induced M2 to M1 macrophage transformation for IL-12p70 production is blocked by *Candida albicans* mediated up-regulation of EBI3 expression. *PLoS One.* 2013 May 27;8(5):e63967.

302. Zhou X, Franklin RA, Adler M, et al. Circuit Design Features of a Stable Two-Cell System. *Cell.* 2018;172(4):744-757.e17.

303. Zhou Y, Zheng J, Li Y, et al. Natural Polyphenols for Prevention and Treatment of Cancer. *Nutrients.* 2016;8(8):515.

304. Zhu Y, Herndon JM, Sojka DK, et al. Tissue-Resident Macrophages in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Originate from Embryonic Hematopoiesis and Promote Tumor Progression. *Immunity.* 2017;47(2):323-338.e6.

305. Zilionis R, Engblom C, Pfirschke C, et al. Single-Cell Transcriptomics of Human and Mouse Lung Cancers Reveals Conserved Myeloid Populations across Individuals and Species. *Immunity.* 2019;50(5):1317-1334.e10.

306. Zou S, Tong Q, Liu B, et al. Targeting STAT3 in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer.* 2020 Sep 24;19(1):145.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Моргун ЄО, Костенко ВО. Вплив модуляторів транскрипційних факторів на показники системи оксиду азоту в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024; 24(4):212-218. doi: 10.31718/2077-1096.24.4.212 *(Особистий внесок здобувача – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті. Костенко В.О. здійснював загальне керівництво дослідженням).*

2. Моргун ЄО, Соловійова НВ. Вплив поєднаного застосування модуляторів редокс-чутливих транскрипційних факторів AP-1 і Nrf2 на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в сироватці крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2025; 25(1):128-133. doi: 10.31718/2077-1096.25.1.128 *(Особистий внесок здобувача – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті. Соловійова Н.В. здійснювала загальне керівництво дослідженням).*

3. Morhun YeO, Kostenko VO, Mishchenko AV, Solovyova NV. Bortezomib and quercetin as effective modulators of lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response and metabolic disorders. Modern medical technology. 2025;17(2):132-139. doi: 10.14739/mmt.2025.2.321622 **(Scopus, Q4)**

(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, лабораторні дослідження, аналіз літературних джерел, аналіз результатів, написання статті; Міщенко А.В. брав допоміжну участь у проведенні експерименту та лабораторних досліджень; Костенко В.О. і Соловійова Н.В. здійснювали загальне керівництво дослідженням).

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко ММ, Гутнік ОМ, Волкова ОА, Назаренко СМ, Нестуля КІ, Таран ОВ, Романцева ТО, Моргун ЄО. Низько- та високоступеневі фенотипи системної запальної відповіді: спільні механізми та відмінності. Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19: матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р.). Тернопіль: ТНМУ; 2022. С. 42-43. (Безпосередньо дисертантом проаналізовано результати щодо закономірностей розвитку ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді).

5. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко ММ, Гутнік ОМ, Назаренко СМ, Нестуля КІ, Таран ОВ, Романцева ТО, Моргун ЄО. Модуляція редокс-чутливих транскрипційних факторів поліфенолами як засіб патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р.). Тернопіль; 2022. С. 33. (Безпосередньо здобувачем представлено результати щодо впливу кверцетину на запальні та нітрозильні порушення при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді).

6. Костенко ВО, Рябушко РМ, Адамович ІМ, Гутнік ОМ, Моргун ЄО, Романцева ТО. Фенотипи системної запальної відповіді: спільні риси,

унікальні особливості, експериментальне моделювання. XXIII читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (16-17 травня 2024 р.). Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2024. С. 62-63. (Безпосередньо дисертантом проаналізовано результати щодо закономірностей розвитку ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді).

7. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко РМ, Адамович ІМ, Моргун ЄО, Романцева ТО. Редокс-чутливі фактори транскрипції як перспективні мішені експериментальної терапії патології, асоційованої з системною запальною відповіддю. Патологічна фізіологія охороні здоров'я України: тези доп. IX Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю, присвяченого 100-річчю Української патологічної фізіології (Івано-Франківськ, 19-21 вересня 2024 р.). Івано-Франківськ: Івано-Франківський національний медичний університет; 2024. С. 122-124. (Безпосередньо здобувачем представлено результати щодо впливу модуляторів редокс-чутливих факторів транскрипції на запальні та нітрозильні порушення при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді).

8. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко РМ, Адамович ІМ, Моргун ЄО, Романцева ТО. Системна запальна відповідь: інноваційні підходи до патогенетичної терапії. Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (Полтава, 30-31 жовтня 2024 р.): збірка тез та статей. Полтава; 2024. С.93-94. (Безпосередньо здобувачем представлено результати щодо закономірностей дії модуляторів редокс-чутливих факторів транскрипції як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді).

9. Моргун ЄО. Синергічний протизапальний ефект бортезомібу і кверцетину у моделі системної запальної відповіді. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: матеріали VII науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з

міжнародною участю (Харків, 15 травня 2025 року). Харків: Вид-во НФаУ; 2025. С. 207.

3) які додатково відображають наукові результати дисертації:

10. Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, Kostenko H, Kostenko V, Romantseva T, Morhun Y, Nazarenko S, Taran O. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon*. 2023 Apr 16;9(5):e15551. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15551. **(Scopus, Q1)** (Безпосередньо дисертантом проаналізовано дані щодо перспектив застосування флавоноїдів-модуляторів редокс-чутливих факторів транскрипції як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді).

11. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Гутнік ОМ, Романцева Т.О., Моргун Є.О. Технологія експериментального моделювання системної запальної відповіді. Реєстраційна картка технології (РКТ): державний реєстраційний № 0625U000025. (Безпосередньо дисертаном експериментально обґрунтовано адекватність схеми введення ліпополісахариду щурам).

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Пленум Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р., публікація матеріалів).
2. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р., публікація матеріалів).
3. XXIII читання ім. В.В. Підвисоцького (м. Одеса, 16-17 травня 2024 р., публікація матеріалів).
4. IX національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія охороні здоров'я України», присвячений 100-річчю Української патологічної фізіології (Івано-Франківськ, 19-21 вересня 2024 р., усна доповідь)
5. Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (Полтава, 30-31 жовтня 2024 р., публікація матеріалів).
6. VII науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 15 травня 2025 р., публікація матеріалів).

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
Чорноморського національного
університету імені Петра Могили,
д.і.н., професор

Юрій КОТЛЯР

« 18 » 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Роль редокс-чутливих транскрипційних факторів у патогенезі високо- та низькоінтенсивних фенотипів системної запальної відповіді.

2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет, кафедра патофізіології, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36000. Аспіранти Гутнік Олександр Михайлович, Романцева Тамара Олександрівна, Моргун Євген Олександрович.

3. Джерело інформації:

Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, Kostenko H, Kostenko V, Romantseva T, Morhun Y, Nazarenko S, Taran O. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. Heliyon. 2023 Apr 16;9(5):e15551. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15551.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Чорноморський національний університет імені Петра Могили, корпус №4, вулиця Десанників, 68, Миколаїв, Миколаївська область, 54000.

5. Термін впровадження: вересень-грудень 2023 р.

6. Форма впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри - лекційному курсі та практичних заняттях з курсу патофізіології (за темою «Запалення»).

7. Зауваження і пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Професор кафедри медичної біології та фізики,
мікробіології, гістології, фізіології
та патофізіології Чорноморського національного
університету імені Петра Могили,
доктор мед. наук, професор

Микола КЛИМЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор закладу вищої освіти з
науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету імені І.Я.
Горбачевського, МОЗ України,
доктор медичних наук, професор



Аркадій ШУЛЬГАЙ

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Пропозиція для впровадження:* Роль редокс-чутливих транскрипційних факторів у патогенезі високо- та низькоінтенсивних фенотипів системної запальної відповіді.

2. *Установа-розробник:* Полтавський державний медичний університет, кафедра патофізіології, доц. Олег Акімов, асп. Олександр Гутнік, асп. Тамара Романцева, асп. Євген Моргун.

3. *Джерело інформації:* Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, Kostenko H, Kostenko V, Romantseva T, Morhun Y, Nazarenko S, Taran O. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. Heliyon. 2023 Apr;9(5):e15551. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15551.

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 темою «Запалення».

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

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної
роботи Полтавського державного
медичного університету, професор

Валентин Дворник



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Роль редоксчутливих транскрипційних факторів у патогенезі системної запальної відповіді.

2. Установа-розробник, автор: Полтавський державний медичний університет МОЗ України, кафедра патофізіології, Аспірант Моргун Євген Олександрович.

3. Джерела інформації:

1. Моргун ЄО, Костенко ВО. Вплив модуляторів транскрипційних факторів на показники системи оксиду азоту в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024; 24(4):212-218. doi: 10.31718/2077-1096.24.4.212

2. Моргун ЄО, Соловійова НВ. Вплив поєднаного застосування модуляторів редокс-чутливих транскрипційних факторів AP-1 і Nrf2 на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в сироватці крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2025; 25(1):128-133. doi: 10.31718/2077-1096.25.1.128

4. Де впроваджено: на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету.

5. Терміни впровадження: лютий-травень 2025 р.

6. Результати впровадження: використання результатів наукових досліджень Моргуна Євгена Олександровича в навчальному дозволяє розширити знання здобувачів вищої освіти про роль редоксчутливих транскрипційних факторів на у патогенезі системної запальної відповіді.

7. Зауваження та пропозиції: Немає.

8. Обговорено на засіданні кафедри 30 травня 2025 р., протокол № 19.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри патофізіології
Полтавського державного
медичного університету,
д.мед.н., професор

Віталій Костенко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Одеського національного медичного
університету,

Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ

« 10 » 06

2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Механізми метаболічних розладів в організмі щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

2. Установа-розробник, автор: Полтавський державний медичний університет МОЗ України, кафедра патофізіології, аспірант Моргун Євген Олександрович.

3. Джерела інформації:

1. Моргун ЄО, Костенко ВО. Вплив модуляторів транскрипційних факторів на показники системи оксиду азоту в крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024; 24(4):212-218.

2. Моргун ЄО, Соловійова НВ. Вплив поєднаного застосування модуляторів редокс-чутливих транскрипційних факторів AP-1 і Nrf2 на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в сироватці крові щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2025; 25(1):128-133.

4. Де впроваджено: На кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету МОЗ України при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темою «Запалення».

5. Терміни впровадження: січень-травень 2025 р.

6. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Моргуна Євгена Олександровича в навчальному дозволяє розширити знання студентів про механізми системної запальної відповіді.

7. Зауваження та пропозиції: Немає.

8. Обговорено на засіданні кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського національного медичного університету 12 травня 2025 р., протокол № 11.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри загальної та клінічної
патологічної фізіології Одеського національного
медичного університету МОЗ України,
Заслужений діяч науки і техніки України
д.мед.н., професор

Руслан ВАСТ'ЯНОВ