

Міністерство охорони здоров'я України
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Таран Олена Василівна

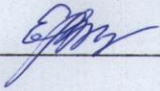
УДК 616-001-002-071

ДИСЕРТАЦІЯ

РОЛЬ РЕДОКС-ЧУТЛИВИХ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ЧИННИКІВ У
ПАТОГЕНЕЗІ ХІРУРГІЧНОЇ ТРАВМИ ЗА УМОВ
ЛППОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ 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 _____  О.В. Таран

Науковий керівник

Соловйова Наталія Веніамінівна
кандидат медичних наук, доцент

Полтава – 2023

АНОТАЦІЯ

Таран О.В. Роль редокс-чутливих транскрипційних чинників у патогенезі хірургічної травми за умов ліпополісахарид-індукованої 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, 2023; Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2023.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і розв'язання наукового завдання, що полягає у з'ясуванні ролі редокс-чутливих транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у механізмах метаболічних розладів у організмі щурів за умов експериментальної хірургічної травми (лапаротомії) на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Експерименти виконані на 56 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 220-250 г. Використовували експериментальні, біохімічні, та математико-статистичні методи дослідження.

Виявлено, що процедура «хибної» операції (наркоз, епіляція, фіксація, стиснення шкіри живота затискачем Мікуліча на одне клацання) суттєво не змінює на 7-му добу «післяопераційного» періоду маркери хірургічного стресу (концентрацію кортизолу в плазмі крові), показники системної запальної відповіді (вміст церулоплазміну, вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, загальну та індукцибельну NO-синтазну активність в крові щурів), концентрацію у сироватці крові глюкози та ліпідний спектр крові, а також вірогідно не позначається на показниках оксидативно-нітрозативного стресу та

деструкції сполучної тканини (колагену та сіалоглікопротеїнів) при дослідженні тонкої кишки.

Показано, що відтворення експериментальної хірургічної травми (операція лапаротомії) призводить на 7-му добу післяопераційного періоду до вірогідного зростання концентрації кортизолу в плазмі крові (на 56.4%, $P < 0.001$), загальних змін ліпідного обміну (збільшення вмісту в сироватці крові холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності – на 44.8%, $P < 0.02$, триацилгліцеролів – на 46.0%, $P < 0.02$), виявлення ознак оксидативно-нітрозативного стресу в крові (збільшення у сироватці крові загальної NO-синтазної активності на 69.1%, $P < 0.01$, з дисбалансом індукбельної та конститутивних ізоформ цього ферменту, підвищення вмісту вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів – сполук, що реагують із тіобарбітуровою кислотою, на 39.6%, $P < 0.001$, з істотним зменшенням антиоксидантного потенціалу крові) та у тканинах тонкої кишки (зростання продукції супероксидного аніон-радикала різними джерелами, загальної та індукбельної NO-синтазної активності на 65.8%, $P < 0.01$, та 80.3%, $P < 0.001$, відповідно, утворення пероксинітритів на 47.9%, $P < 0.001$), деполімеризації колагену та сіалоглікопротеїнів сполучної тканини тонкої кишки щурів (вміст вільного оксипроліну та N-ацетилнейрамінової кислоти зростає на 25.1%, $P < 0.001$, та 29.7%, $P < 0.01$, відповідно).

Виявлено, що дія чинників хірургічної травми (лапаротомії) на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді супроводжується суттєвим збільшенням концентрації маркера хірургічного стресу – кортизолу в плазмі крові (на 95.6%, $P < 0.001$), зростанням рівня гіпер-пре β -ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, вірогідним зменшенням конститутивної NO-синтазної активності (на 70.8%, $P < 0.001$) в крові щурів, зростанням у тканинах тонкої кишки вироблення супероксидного аніон-радикала різними

джерелами (мікросомами – на 91.4%, мітохондріями – на 70.2%, NADPH-оксидазою лейкоцитів – на 92.0%, $P < 0.001$), концентрації пероксинітритів (на 78.6%, $P < 0.001$) та продуктів деполімеризації колагену та сіалоглікопротеїнів (вільного оксипроліну – на 57.6%, N-ацетилнейрамінової кислоти – на 71.3%, $P < 0.001$) порівняно з окремою дією названих чинників.

Показано, що активація стресреалізуючої системи, маркером якої є збільшення концентрації кортизолу в плазмі крові, та розвиток системної запальної відповіді, маркером якої є збільшення вмісту церулоплазміну в сироватці крові, після лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді пов'язані з позитивним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF- κ B та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 / ARE. Застосування інгібітора активації NF- κ B піролідіндитіокарбамату амонію та індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату за умов експерименту значно зменшує концентрацію кортизолу в плазмі крові (на 30.3 та 34.2% відповідно, $P < 0.001$) та вміст церулоплазміну в сироватці крові (на 36.9 та 40.7% відповідно, $P < 0.001$).

Вперше виявлено, що розвиток гіперглікемії та порушень ліпідного спектру крові, а також зростання показників оксидативно-нітрозативного стресу (в крові та тканинах тонкої кишки) та деполімеризації колагену та сіалоглікопротеїнів (в тканинах тонкої кишки) після лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді пов'язані з позитивним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF- κ B та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 / ARE. Застосування інгібітора активації NF- κ B піролідіндитіокарбамату амонію та індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату за умов експерименту значно зменшує розвиток гіперглікемії, гіпер-пре β -ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії,

знижує активність індукбельної NO-синтази (на 34.7%, $P < 0.01$, та 40.4%, $P < 0.001$, відповідно) та підвищує активність її конститутивних ізоформ (на 37.6 та 43.4% відповідно, $P < 0.001$), зменшує концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів в крові щурів – сполук, що реагують із тіобарбітуровою кислотою (на 35.1 та 39.0% відповідно, $P < 0.001$) та продукцію у тканинах тонкої кишки супероксидного аніон-радикала різними джерелами (мікросомами – на 45.5 та 41.2%, $P < 0.001$, мітохондріями – на 37.5 та 32.7%, $P < 0.001$, NADPH-оксидазою лейкоцитів – на 40.2 та 35.4%, $P < 0.001$, відповідно), активність у них індукбельної NO-синтази (на 38.5 та 43.6% відповідно, $P < 0.001$) та концентрацію пероксинітриту (на 40.2 та 36.4% відповідно, $P < 0.001$), обмежує деструкцію колагену та сіалоглікопротеїнів (вміст вільного оксипроліну зменшується на 28.6 та 24.3% відповідно, N-ацетилнейрамінової кислоти – на 35.0 та 28.4% відповідно, $P < 0.001$).

Вперше виявлено, що застосування водорозчинної форми кверцетину за умов лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді вірогідно зменшує концентрацію кортизолу в плазмі крові (на 47.1%, $P < 0.001$) та вміст церулоплазміну в сироватці крові (на 36.7%, $P < 0.01$), обмежує розвиток гіперглікемії, гіпер-пре β -ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, знижує активність індукбельної NO-синтази (на 36.4%, $P < 0.001$) та підвищує активність її конститутивних ізоформ (втричі, $P < 0.001$), зменшує концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів в крові щурів – сполук, що реагують із тіобарбітуровою кислотою (на 50.7%, $P < 0.001$) та продукцію у тканинах тонкої кишки супероксидного аніон-радикала різними джерелами (мікросомами – на 49.1%, мітохондріями – на 41.7% NADPH-оксидазою лейкоцитів – на 44.0%, $P < 0.001$), активність у них індукбельної NO-синтази (на 38.2%,

$P < 0.001$) та концентрацію пероксинітриту (на 43.1%, $P < 0.001$), обмежує деструкцію колагену та сіалоглікопротеїнів (вміст вільного оксипроліну зменшується на 30.5%, N-ацетилнейрамінової кислоти – на 34.7%, $P < 0.001$). До того ж диметилфумарат, на відміну від піролідиндитіокарбамату амонію та водорозчинної форми кверцетину, за умов експерименту покращує також конститутивний синтез оксиду азоту.

Одержані авторкою результати обґрунтовують доцільність пошуку нових засобів, що попереджують патологічні наслідки хірургічного стресу та системної запальної відповіді, серед модуляторів транскрипційних факторів NF- κ B та Nrf2.

Результати дослідження дозволяють рекомендувати водорозчинна форма кверцетину (корвітин) для подальшого дослідження як перспективний засіб профілактики системних ускладнень при хірургічних втручаннях особливо за умов хронічного низькоінтенсивного запалення з ознаками системної запальної відповіді.

Ключові слова: хірургічна травма, асептичне запалення, ліпополісахарид, системна запальна відповідь, загальний адаптаційний синдром (стрес), транскрипційні фактори транскрипції NF- κ B та Nrf2, метаболізм, оксидативно-нітрозативний стрес, вільнорадикальні процеси, NO-синтаза, тонка кишка, позаклітинний матрикс, оксипролін, кверцетин (корвітин).

SUMMARY

Taran O.V. The role of redox-sensitive transcription factors in the pathogenesis of surgical trauma under conditions of lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. – Qualification research work (manuscript).

Dissertation for a Doctor of Philosophy Degree, Specialty 222 “Medicine”. – Poltava State Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2023; Poltava State Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2023.

This dissertation presents a novel conceptual synthesis and solution of the scientific issue aimed at elucidating the role of redox-sensitive transcription factors NF- κ B and Nrf2 in the mechanisms of metabolic disorders in rats with experimental surgical trauma under the lipopolysaccharide (LPS)-induced systemic inflammatory response (SIR).

The experiments were performed on 56 white Wistar male rats weighing 250 – 250 g. The methodology includes experimental, biochemical, and mathematical and statistical methods.

The study has demonstrated the procedure of “sham” surgical operation (narcosis, epilation, fixation, compression of the skin on the abdomen with Mikulicz’s clamp by one click) does not considerably change the biomarkers of surgical stress (cortisol concentration in the blood plasma), indicators of systemic inflammation (the content of ceruloplasmin, secondary products of lipid peroxidation, total and inducible NO-synthase activity in the blood of rats), the concentration of glucose in the blood serum and the lipid spectrum of the blood measured on the 7th day of the “post-operative” period, as well as probably does not affect the indicators of oxidative-nitrosative stress and the destruction of connective tissue (collagen and sialoglycoproteins) revealed by examining the small intestine.

The results obtained have also demonstrated the simulation of an experimental surgical trauma (laparotomy operation) leads to a significant increase in the cortisol concentration in the blood plasma (by 56.4%, $P < 0.001$) assessed on the 7th day of the postoperative period, as well as to general changes in lipid metabolism (an increase in the content of the very-low-density lipoprotein cholesterol in the blood serum by 46.0%, $P < 0.02$), the

manifestations of signs of oxidative-nitrosative stress in blood (increased total NO-synthase activity in blood serum by 69.1%, $P < 0.01$, with imbalance of inducible and constitutive isoforms of this enzyme, an increase in the content of secondary products of lipid peroxidation, compounds, which that react with thiobarbituric acid, by 39.6%, $P < 0.001$, and with a significant decrease in the blood antioxidant potential) and in the tissues of the small intestine (an elevation in the production of superoxide anion radical by different sources, total and inducible NO-synthase activity by 65.8%, $P < 0.01$, and 80.3%, $P < 0.001$, respectively, the formation of peroxynitrites by 47.9%, $P < 0.001$), depolymerization of collagen and sialoglycoproteins of the connective tissue in the small intestine of rats (the content of free hydroxyproline and N-acetylneuraminic acid grows by 25.1%, $P < 0.001$, and 29.7%, $P < 0.01$, respectively).

It has been found out that the effect of surgical trauma (laparotomy) factors under the lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response is accompanied by a significant elevation in the concentration of blood plasma cortisol, a marker of surgical stress (by 95.6%, $P < 0.001$), an increase in the level of hyper-pre β -lipoproteinemia and hypertriacylglycerolemia, a significant decrease in constitutive NO-synthase activity (by 70.8%, $P < 0.001$) in the blood of rats, an increase in the superoxide anion radical production in the tissues of the small intestine by various sources (microsomes – by 91.4%, mitochondria – by 70.2%, NADPH-leukocyte oxidase – by 92.0%, $P < 0.001$), concentrations of peroxynitrites (by 78.6%, $P < 0.001$) and products of collagen and sialoglycoprotein depolymerization (free hydroxyproline – by 57.6%, N-acetylneuraminic acid – by 71.3%, $P < 0.001$) compared to the separate action of the mentioned factors.

The study demonstrates that the activation of the stress response manifested by the increase in the cortisol concentration in the blood plasma, and the development of a systemic inflammatory response manifested by the

increase in the ceruloplasmin content in the blood serum, following laparotomy under the lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response, are associated with a positive regulatory effect of transcription factor NF- κ B and the negative regulatory effect of the Nrf2 / ARE signaling system. The application of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate, an inhibitor of NF- κ B activation, and dimethylfumarate, an inducer of the Nrf2 / ARE signaling system, under the experimental conditions significantly reduces the cortisol concentration in blood plasma (by 30.3 and 34.2%, respectively, $P < 0.001$) and the ceruloplasmin content in blood serum (by 36.9 and 40.7% respectively, $P < 0.001$).

It has been found for the first time the development of hyperglycemia and disorders of the blood lipid spectrum, as well as the increase in indicators of oxidative-nitrosative stress (in the blood and tissues of the small intestine) and depolymerization of collagen and sialoglycoproteins (in the tissues of the small intestine) after laparotomy under lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response are associated with the positive regulatory effect of the transcription factor NF- κ B and the negative regulatory effect of the Nrf2 / ARE signaling system. The application of the inhibitor of NF- κ B activation ammonium pyrrolidinedithiocarbamate and the inducer of the Nrf2 / ARE signaling system dimethyl fumarate under the experimental conditions significantly reduces the development of hyperglycemia, hyper-pre β -lipoproteinemia and hypertriacylglycerolemia, restricts the activity of inducible NO-synthase (by 34.7%, $P < 0.01$, and 40.4 %, $P < 0.001$, respectively) and promotes the activity of its constitutive isoforms (by 37.6 and 43.4%, respectively, $P < 0.001$), lowers the concentration of secondary products of lipid peroxidation in the blood of rats, compounds, which that react with thiobarbituric acid (by 35.1 and 39.0 %, respectively, $P < 0.001$), and the superoxide anion radical production in the tissues of the small intestine by different sources (microsomes – by 45.5 and 41.2%, $P < 0.001$,

mitochondria – by 37.5 and 32.7%, $P < 0.001$, leukocyte NADPH oxidase of – by 40.2 and 35.4%, $P < 0.001$, respectively), their inducible NO-synthase activity (by 38.5 and 43.6%, respectively, $P < 0.001$) and peroxynitrite concentration (by 40.2 and 36.4%, respectively, $P < 0.001$), restrains the collagen and sialoglycoprotein destruction (the content of free hydroxyproline decreases by 28.6 and 24.3%, respectively, N-acetylneuraminic acid by 35.0 and 28.4%, respectively, $P < 0.001$).

It has been demonstrated for the first time the use of the water-soluble form of quercetin under the conditions of laparotomy and lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response significantly reduces the cortisol concentration in the blood plasma (by 47.1%, $P < 0.001$) and the ceruloplasmin content in the blood serum (by 36.7%, $P < 0.01$), limits the development of hyperglycemia, hyper-pre β -lipoproteinemia and hypertriacylglycerolemia, suppresses the activity of inducible NO-synthase (by 36.4%, $P < 0.001$) and promotes the activity of its constitutive isoforms (three times, $P < 0.001$), lessens the concentration of secondary products of lipid peroxidation in the blood of rats, i.e. compounds, reacting with thiobarbituric acid (by 50.7%, $P < 0.001$) and superoxide anion radical production in the tissues of the small intestine by various sources (microsomes – by 49.1%, mitochondria – by 41.7%, leukocyte NADPH oxidase – by 44.0%, $P < 0.001$), the activity of inducible NO-synthase (by 38.2%, $P < 0.001$) and the concentration of peroxynitrite (by 43.1%, $P < 0.001$), limits destruction of collagen and sialoglycoproteins (the content of free hydroxyproline decreases by 30.5%, N-acetylneuraminic acid – by 34.7%, $P < 0.001$). At the same time, dimethylfumarate, in contrast to ammonium pyrrolidinedithiocarbamate and the water-soluble form of quercetin has been found out as improving the constitutive synthesis of nitric oxide under the experimental conditions.

The results obtained substantiate the expediency of searching for new means among the modulators of transcription factors NF- κ B and Nrf2 in order to prevent the pathological consequences of surgical stress and systemic inflammatory response.

The results of the study give robust evidences to recommend the water-soluble form of quercetin (corvitin) for further research as a promising means of preventing systemic complications during surgical interventions, especially in conditions of chronic low-intensity inflammation with signs of a systemic inflammatory response.

Key words: surgical trauma, aseptic inflammation, lipopolysaccharide, systemic inflammatory response, general adaptation syndrome (stress), NF- κ B and Nrf2 transcription factors, metabolism, oxidative-nitrosative stress, free radical processes, NO-synthase, small intestine, extracellular matrix, hydroxyproline, quercetin (corvitin).

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. 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.* 2022;22(1):123-129. DOI: 10.31718/2077-1096.22.1.123 (Особистий внесок здобувачки – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті).

2. Таран ОВ, Соловйова НВ, Костенко ВО. Вплив лапаратомії та ліпополісахаридіндукованої системної запальної відповіді на метаболічні розлади в організмі щурів. *Фізіологічний журнал.* 2022; 68(3):35-43. DOI: 10.15407/fz68.03.035 (**Scopus, Q4**) (Особистий внесок здобувачки – одержано результати експериментальних досліджень,

проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті).

3. 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. DOI: 10.31718/2077-1096.22.2.76 (Особистий внесок здобувачки – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті).

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Костенко ВО, Єлінська АМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Редоксчутливі транскрипційні фактори як детермінанти патологічного системогенезу. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: II Науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю (Харків, 21 листопада 2019 р.): тези доп. – Харків: Вид-во НФаУ; 2019. С. 149-150. *(Здобувачці належать дані щодо ролі редоксчутливих транскрипційних чинників як детермінант патологічного системогенезу на прикладі системних розладів після відтворення хірургічної травми).*

5. Костенко ВО, Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Дизрегуляторні механізми окисно-нітрозативного стресу в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доп. VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (13-15 травня 2020 р.). Одеса; 2020. Т.1. С. 255-256. *(Дисертантці належать дані щодо механізмів розвитку окисно-*

нітрозативного стресу в організмі щурів після відтворення хірургічної травми).

6. Явтушенко ІВ, Назаренко СМ, Таран ОВ. Вплив кверцетину на вільнорадикальні процеси в організмі щурів при відтворенні різних моделей травматичної хвороби. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: тези доповідей II Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (15 травня 2020 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 232-233. *(Здобувачці належать дані щодо впливу водорозчинної форми кверцетину на вільнорадикальні процеси в організмі щурів за умов хірургічної травми).*

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

8. Френкель ЮД, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС. Перспективи застосування біофлавоноїдів – модуляторів транскрипційних факторів як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: III науково-практична конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 12 травня 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 168-169. *(Здобувачці належать результати щодо впливу кверцетину та епігалокатехіну-3-галату на*

розвиток системної запальної відповіді в організмі щурів за умов хірургічної травми).

9. Френкель ЮД, Гутнік ОМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС, Костенко ВО. Поліфеноли як засоби корекції системної запальної відповіді в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.). Одеса; 2021. Т.2. С. 207-208. *(Дисертантці належать результати щодо дії поліфенолів на розвиток системної запальної відповіді в організмі щурів за умов хірургічної травми).*

10. Таран ОВ, Назаренко СМ, Гутнік ОМ, Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Роль редоксчутливих транскрипційних чинників у патогенезі метаболічних розладів за умов травматичного процесу та системної запальної відповіді. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: тези доповідей IV Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (Харків, 18 листопада 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 265- 266. *(Здобувачці належать результати щодо ролі редоксчутливих транскрипційних чинників у патогенезі метаболічних розладів в організмі щурів за умов хірургічної травми).*

11. 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. *(Дисертантці належать результати щодо розвитку системної запальної відповіді, оксидативно-*

нітрозативного стресу та дезорганізації сполучної тканини в організмі щурів за умов хірургічної травми).

12. 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. *(Здобувачці належать результати щодо ролі поліфенолів як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді в організмі щурів за умов хірургічної травми).*

3) які додатково відображають наукові результати дисертації:

13. Акімов ОЄ, Назаренко СМ, Таран ОВ, Костенко ВО, Катрушов ОВ, Соловійова НВ, Міщенко АВ, Гришко ЮМ, Денисенко СВ. Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, Вип. № 8. 2022. Реєстр. № 155/8/22. С.185-186. *(Здобувачці належать дані щодо дії біофлавоноїдів як засобів патогенетичної терапії окисно-нітрозативного стресу в організмі щурів за умов хірургічної травми).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1. РОЛЬ РЕДОКС-ЧУТЛИВИХ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ЧИННИКІВ У МЕХАНІЗМАХ СИСТЕМНИХ РОЗЛАДІВ ПІСЛЯ ДІЇ ЧИННИКІВ ХІРУРГІЧНОЇ ТРАВМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	31
1.1. Сучасні уявлення про клітинні та молекулярні механізми системних розладів за умов хірургічної травми	31
1.2. Участь факторів транскрипції капа В та Nrf2 у механізмах травматичної хвороби та системної запальної відповіді	41
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	52
2.1. Експериментальний розподіл лабораторних тварин	52
2.2. Біоетичні, правові та метрологічні аспекти дослідження	53
2.3. Методика відтворення експериментальних моделей	54
2.4. Засоби модуляції факторів транскрипції NF-κB та Nrf2	55
2.5. Біохімічні методи дослідження	56
2.6. Статистична обробка результатів експерименту	59
РОЗДІЛ 3. МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ПІСЛЯ НАНЕСЕННЯ АБДОМІНАЛЬНОЇ ХІРУРГІЧНОЇ ТРАВМИ (ЛАПАРАТОМІЇ) ЗА УМОВ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ	61
3.1. Маркери хірургічного стресу та гострофазової відповіді за умов лапаратомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду <i>S. typhi</i>	61
3.2. Показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в сироватці крові щурів за умов лапаратомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду <i>S. typhi</i>	64

- 3.3. Показники системи оксиду азоту в сироватці крові щурів за умов лапаратомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi* 72
- 3.4. Показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного потенціалу в крові щурів за умов лапаратомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi* 77
- 3.5. Показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів за умов лапаратомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi* 82
- 3.6. Показники деструкції сполучної тканини тонкої кишки щурів за умов лапаратомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi* 92
- РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ЧИННИКІВ NF-κB І Nrf2 НА МЕТАБОЛІЗМ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ У ПІСЛЯ НАНЕСЕННЯ АБДОМІНАЛЬНОЇ ХІРУРГІЧНОЇ ТРАВМИ (ЛАПАРАТОМІЇ) ЗА УМОВ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ 97
- 4.1. Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на маркери хірургічного стресу та гострофазової відповіді за умов лапаратомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi* 97
- 4.2. Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в сироватці крові щурів за умов лапаратомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi* 100
- 4.3. Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники системи оксиду азоту в сироватці крові щурів за умов лапаратомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi* 109

4.4. Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного потенціалу в крові щурів за умов лапаратомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду <i>S. typhi</i>	113
4.5. Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів за умов лапаратомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду <i>S. typhi</i>	117
4.6. Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на маркери деструкції сполучної тканини в тканинах тонкої кишки щурів за умов лапаратомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду <i>S. typhi</i>	127
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	131
ВИСНОВКИ	148
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	153
ДОДАТКИ	182

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФА – активні форми азоту

АФК – активні форми кисню

ЛПС – ліпополісахарид

ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів

СЗВ – системна запальна відповідь

ТБК – тіобарбітурова кислота

Akt – протеїнкіназа В (protein kinase B, PKB), серин-треонінова кіназа

AP-1 – активаційний білок 1 (англ. Activator Protein 1)

ARE – антиоксидант-респонсивний елемент (англ. Antioxidant Response Element)

DAMPs – молекулярні патерни, що асоційовані з ушкодженням (англ. Damage-Associated Molecular Patterns)

ERK1/2 – позаклітинні сигнал-регульовані протеїнкінази 1 і 2 (англ. Extracellular Signal-Regulated Kinase)

IκB – білок-інгібітор κB

ІКК – IκB-кіназний комплекс

IL – інтерлейкін

Keap1 – репресорний білок (англ. Kelch like ECH Associated Protein 1)

МАРК – мітоген-активована протеїнкіназа (англ. Mitogen-Activated Protein Kinase)

NADH – нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений

NADPH – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений

NANA – N-ацетилнейрамінова кислота

NF-κB – ядерний фактор капа В (англ. Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)

NO – оксид азоту (II)

NOS (cNOS, nNOS, eNOS, iNOS) – синтази оксиду азоту (II)
(конститутивні, нейрональна, ендотеліальна, індукційна ізоформи)

Nox – NADPH-оксидаза лейкоцитів

Nrf2 – транскрипційний чинник (англ. Nuclear Factor Erythroid 2-related
Factor 2)

PAMPs – патоген-асоційовані молекулярні шаблони (патерни) (англ.
Pathogen-Associated Molecular Patterns)

PI3K – фосфатидилінозитол-3-кіназа (англ. Phosphatidylinositol 3-Kinase)

PKC – протеїнкіназа C (англ. Protein Kinase C)

PRRs – патерн-розпізнавальні рецептори (англ. Pattern Recognition
Receptors).

SIRS – синдром системної запальної відповіді (англ. Systemic
Inflammatory Response Syndrome)

TLR – Toll-подібний рецептор

TNF – фактор некрозу пухлини (англ. Tumor Necrosis Factor)

ВСТУП

Актуальність теми. Щороку в усьому світі виконується понад 310 млн великих операцій: приблизно від 40 до 50 млн у США та 20 млн у Європі. За оцінками експертів, від 1 до 4% прооперованих осіб помирає, до 15% пацієнтів має серйозні післяопераційні захворювання, а 5-15% повторно госпіталізуються протягом 30 діб. Щорічна глобальна смертність, що становить близько 8 млн осіб, висуває хірургічні втручання на рівень близький до провідних причин смерті – серцево-судинних захворювань та інсульту, злоякісних пухлин та травм [80].

Хірургічна травма розглядається як гостра реакція на одне або кілька порушень бар'єрних функцій організму, пов'язаних з керованою ятрогенною механічною травмою. Показана роль ранового процесу, інфекційних чинників (транслокації кишкової мікробіоти та / або їх ендотоксинів, післяопераційної ранової інфекції), психоемоційного стресу, болю, патологічних рефлексів невольового характеру, крововтрати, вибору засобів анестезії та шовного матеріалу як складових хірургічної травми [5, 29, 56, 73, 80].

В основі патогенезу хірургічної травми, на думку дослідників, знаходиться системна запальна відповідь (СЗВ), яка у тяжких випадках призводить до розвитку синдрому, відомому як SIRS (від англ. Systemic Inflammatory Response Syndrome) [73, 199, 201, 204]. У деяких сприйнятливих осіб це може викликати розвиток синдрому поліорганної недостатності та смерть.

Показано, що прозапальна гіперцитокінемія та підвищення концентрації білків гострої фази запалення зазвичай спостерігається у післяопераційному періоді у пацієнтів, які зазнавали великого за обсягом хірургічного втручання, і у меншій мірі – у групі з мінімальним оперативним ушкодженням. До того ж тривалість SIRS була значно

більшою у пацієнтів після «масштабних» операцій (62 ± 20 год), ніж у пацієнтів, які зазнавали «помірне» хірургічне втручання (21 ± 3 год). Післяопераційні ускладнення, за спостереженнями авторів, також були частішими у пацієнтів, які перенесли «масштабні» операції (41.2%), ніж у пацієнтів після «помірних» операцій (6.3%).

Проте навіть одинична лапаротомія здатна забезпечувати виникнення прозапального фенотипу, що включає нейроендокринний стрес, кіркову збудливість, імунну активацію, метаболічні зміни та коагулопатію [80]. Примітно, що такі складові патогенезу хірургічної травми, як психоемоційний стрес, ноцицептивні механізми, побічна дія анестетиків, крововтрата, разом з рановим процесом сприяють розвитку СЗВ.

СЗВ також є загальною реакцією організму при хронічному дифузному запаленні слабкої інтенсивності та може виявлятися за відсутності інших клінічних ознак [66]. Саме низькоступеневе запалення лежить в основі метаболічного синдрому та хронічної неінфекційної патології (ожиріння, цукрового діабету 2-го типу, серцево-судинних і нейродегенеративних захворювань, пародонтиту, стеатогепатиту, артритів тощо). Клінічні дослідження свідчать про більш тяжкий характер післяопераційної системної запальної реакції при наявності ознак СЗВ під час операції [169].

Відомо, що хірургічна травма закладає основи метаболічних і функціональних розладів, які продовжують діяти і в післяопераційному періоді [13, 62, 104, 174, 191]. Важливою медико-біологічною проблемою є порушення системного метаболізму, зокрема, післяопераційна інсулінорезистентність та пов'язана з нею гіперглікемія [191, 229], а також зміни ліпідного спектра крові [98]. Ці метаболічні порушення, на думку авторів, можуть позначатися як на близьких і

віддалених результатах операційного втручання, так і на розвитку інших захворювань.

Ми припускаємо, що навіть малоінвазивні хірургічні втручання у хворих за наявності передопераційних ознак СЗВ унаслідок хірургічної або іншої патології можуть значно погіршувати метаболічні процеси в організмі, що потребує додаткового експериментального з'ясування.

Показово, що як СЗВ, так і розлади вуглеводного та ліпідного метаболізму можуть провокувати і обтяжувати розвиток один одного, що може бути пов'язано з активацією транскрипційного ядерного фактора капа В (NF-κB), який забезпечує підвищення рівня прозапальних цитокінів та білків гострої фази запалення, а також опосередковано пригнічує передачу інсулінового сигналу [219]. Функціональним антагоністом NF-κB-залежної сигналізації є система Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент (ARE), індуктори якої гіпотетично можуть мати протективну дію щодо розвитку СЗВ.

Водночас роль редокс-чутливих транскрипційних чинників у механізмах метаболічних розладів, що розвиваються внаслідок хірургічної травми, практично не з'ясована. Відсутні роботи, пов'язані з вивченням можливості корекції СЗВ та післяопераційних розладів обміну речовин з застосуванням модуляторів NF-κB та системи Nrf2 / ARE, що обґрунтовує доцільність і своєчасність цього дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана як самостійний фрагмент планової науково-дослідницької теми Полтавського державного медичного університету МОЗ України «Роль транскрипційних факторів, системи циркадіанного осцилятора та метаболічних розладів в утворенні та функціонуванні патологічних систем» (№ держреєстрації 0119U103898). Здобувачка є співвиконавицею тем.

Мета дослідження: Метою цієї роботи було з'ясування ролі редокс-чутливих транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у механізмах метаболічних розладів у організмі щурів за умов експериментальної хірургічної травми (лапаротомії) на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Завдання дослідження:

1. Визначити вплив процедури «хибної» операції (наркоз, епіляція, фіксація, стиснення шкіри живота затискачем Мікуліча) на показники, що характеризують хірургічний стрес, системну запальну відповідь, вуглеводний і ліпідний метаболізм, систему оксиду азоту та пероксидне окиснення ліпідів у крові щурів, а також маркери ушкодження внутрішніх органів (на прикладі тонкої кишки) – показники оксидативно-нітрозативного стресу та деструкції сполучної тканини.

2. Дослідити закономірності впливу хірургічної травми (лапаротомії) на зміни показників, що характеризують хірургічний стрес, системну запальну відповідь, вуглеводний і ліпідний метаболізм, систему оксиду азоту та пероксидне окиснення ліпідів у крові щурів, а також маркерів ушкодження тонкої кишки (показників оксидативно-нітрозативного стресу та деструкції сполучної тканини).

3. Визначити показники, що характеризують хірургічний стрес, системну запальну відповідь, вуглеводний і ліпідний метаболізм, систему оксиду азоту та пероксидне окиснення ліпідів у крові щурів, а також маркери ушкодження тонкої кишки (показники оксидативно-нітрозативного стресу та деструкції сполучної тканини) у ранньому післяопераційному періоді (після лапаротомії) на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

4. З'ясувати вплив специфічних модуляторів редокс-чутливих транскрипційних чинників NF-κB та Nrf2 (інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію та індуктора сигнальної системи Nrf2 /

ARE диметилфумарату) на показники, що характеризують хірургічний стрес, системну запальну відповідь, вуглеводний і ліпідний метаболізм, систему оксиду азоту та пероксидне окиснення ліпідів у крові щурів, а також маркери ушкодження тонкої кишки (показники оксидативно-нітрозативного стресу та деструкції сполучної тканини) у ранньому післяопераційному періоді (після лапаратомії) на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

5. Оцінити дію водорозчинної форми кверцетину на показники, що характеризують хірургічний стрес, системну запальну відповідь, вуглеводний і ліпідний метаболізм, систему оксиду азоту та пероксидне окиснення ліпідів у крові щурів, а також маркери ушкодження тонкої кишки (показники оксидативно-нітрозативного стресу та деструкції сполучної тканини) у ранньому післяопераційному періоді (після лапаратомії) на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Об'єкт дослідження: патогенез хірургічної травми за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Предмет дослідження: роль редокс-чутливих транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у механізмах метаболічних розладів у організмі щурів за умов хірургічної травми на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Методи дослідження: експериментальні (відтворення моделей хірургічної травми та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді, оцінка впливу модуляторів редокс-чутливих транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 на метаболічні показники в організмі щурів за умов експерименту), біохімічні (оцінка за умов експерименту показників, що характеризують хірургічний стрес, системну запальну відповідь, вуглеводний і ліпідний метаболізм, систему оксиду азоту та пероксидне окиснення ліпідів у крові, а також оксидативно-

нітрозативний стрес та деполімеризацію біополімерів сполучної тканини у гомогенаті тонкої кишки щурів) та математико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Показано, що дія чинників хірургічної травми (лапаротомії) на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді супроводжується суттєвим збільшенням концентрації маркера хірургічного стресу – кортизолу в плазмі крові, зростанням рівня гіпер-пре β -ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, вірогідним зменшенням конститутивної NO-синтазної активності в крові щурів, зростанням у тканинах тонкої кишки вироблення супероксидного аніон-радикала різними джерелами (мікросомами, мітохондріями та NADPH-оксидазою лейкоцитів), концентрації пероксинітритів та продуктів деполімеризації колагену та сіалоглікопротеїнів порівняно з окремою дією названих чинників.

Виявлено, що активація стресреалізуючої системи, маркером якої є збільшення концентрації кортизолу в плазмі крові, та розвиток системної запальної відповіді, маркером якої є збільшення вмісту церулоплазміну в сироватці крові, після лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді пов'язані з позитивним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF- κ B та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 / ARE. Застосування інгібітора активації NF- κ B піролідиндитіокарбамату амонію та індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату за умов експерименту значно зменшує концентрацію кортизолу в плазмі крові та вміст церулоплазміну в сироватці крові.

Вперше виявлено, що розвиток гіперглікемії та порушень ліпідного спектру крові, а також зростання показників оксидативно-нітрозативного стресу (в крові та тканинах тонкої кишки) та деполімеризації колагену та сіалоглікопротеїнів (в тканинах тонкої кишки) після лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної

запальної відповіді пов'язані з позитивним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF-κB та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 / ARE. Застосування інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію та індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату за умов експерименту виявляють істотний коригуючий вплив на ці процеси.

Вперше виявлено, що введення водорозчинної форми кверцетину порівняно зі специфічними модуляторами редокс-чутливих транскрипційних чинників NF-κB та Nrf2 (піролідиндитіокарбаматом амонію та диметилфумаратом) за умов експерименту більш ефективно коригує концентрацію кортизолу в плазмі крові, вміст холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності та триацилгліцеролів у сироватці крові, концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів при інкубації крові у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині; порівняно з диметилфумаратом кверцетин здатний у більшій мірі обмежувати колагеноліз у тканинах тонкої кишки щурів.

Практичне значення одержаних результатів. У дисертаційній роботі запропоновано нові підходи до прогнозування метаболічних розладів у післяопераційному періоді шляхом оцінки показників хірургічного стресу, системної запальної відповіді, оксидативно-нітрозативного стресу та деполімеризації біополімерів сполучної тканини.

Одержані авторкою результати обґрунтовують доцільність пошуку нових засобів, що попереджують патологічні наслідки хірургічного стресу та системної запальної відповіді, серед сполук-модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2.

Результати дослідження дозволяють рекомендувати водорозчинна форма кверцетину (корвітин) для подальшого дослідження як перспективний засіб профілактики системних ускладнень при

хірургічних втручаннях особливо за умов хронічного низькоінтенсивного запалення з ознаками системної запальної відповіді.

Нововведення «Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу» внесено у «Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я» (вип. № 8, 2022 р., реєстр. № 155/8/22).

Результати роботи впроваджено у науково-педагогічний процес на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету; кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету; кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили; кафедрі анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти (цикл «Загальна патофізіологія в клінічній медицині для лікарів усіх спеціальностей, наукових співробітників та викладачів»).

Особистий внесок здобувача. Здобувачкою разом із науковим керівником та керівником комплексної науково-дослідницької теми ПДМУ «Роль транскрипційних факторів, системи циркадіанного осцилятора та метаболічних розладів в утворенні та функціонуванні патологічних систем» проф. Костенком В.О. розроблено програму, визначено мету та завдання дослідження, методичні підходи до його проведення. Дисертантка оволоділа необхідними методами досліджень, нею особисто здійснено опрацювання літературних джерел з досліджуваних питань та виконання експериментальних робіт, проведено математико-статистичну обробку одержаних результатів. Частина дослідів проведено разом із співавторами наукових публікацій (докт. мед. наук Аліною Єлінською, докторами філософії Оленою Швайковською й Іваном Явтушенком, аспіранткою Світланою

Назаренко), які досліджували інші органи та системи. Здобувачкою особисто або у співавторстві підготовлено до друку наукові праці, у яких викладені основні положення дисертації, самостійно сформульовано основні положення та висновки.

Апробація результатів дослідження. Основні наукові положення і результати дисертації доповідалися та обговорювалися на II науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 21 листопада 2019 р.), II науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 15 травня 2020 р.), VIII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 13-15 травня 2020 р., 6-8 жовтня 2021 р.), III науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 19 листопада 2020 р.), I читаннях, присвячених проф. Д.О. Альперну «Актуальні питання патологічної фізіології» (до 150-річчя кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна) (Харків, 26 березня 2021 р.), III науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 12 травня 2021 р.), IV науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 18 листопада 2021 р.).

Публікації. Результати дослідження опубліковано в 13 друкованих працях, з яких 3 статті у фахових журналах України, у тому числі 1 у журналі, що реферується міжнародною наукометричною базою

“Scopus”, 9 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, 1 нововведення, внесене у «Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я».

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 192 сторінках комп'ютерного набору, містить 3 таблиці та 47 рисунків. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 2-х розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 247 джерел – 44 кирилицею та 203 латиницею, додатків.

РОЗДІЛ 1

РОЛЬ РЕДОКС-ЧУТЛИВИХ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ЧИННИКІВ У МЕХАНІЗМАХ СИСТЕМНИХ РОЗЛАДІВ ПІСЛЯ ДІЇ ЧИННИКІВ ХІРУРГІЧНОЇ ТРАВМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні уявлення про клітинні та молекулярні механізми системних розладів за умов хірургічної травми

Хірургічна операція є керованою ятрогенною механічною травмою та чинить комплексну дію на тканини або органи людини, зокрема, завжди супроводжується рановим процесом і стресовою реакцією. На загальні реакції організму впливає об'єм оперативного втручання, психоемоційне збудження, ноцицептивні реакції, патологічні рефлекси невольового характеру, крововтрата, вибір засобів анестезії та шовних матеріалів [5, 80, 92]. Кожний із зазначених факторів проявляється по-різному в залежності від загального стану хворого (включаючи попередню патологію), тривалості та травматичності оперативного втручання, а також адекватності анестезіологічного захисту.

Центральними у визначенні ступеня комплексної стресової реакції організму вважаються такі чинники хірургічної травми як масштаб, інвазивність і тривалість операції. Великі відкриті судинні та абдомінальні втручання, операції із заміни суглобів та кардіохірургії з використанням серцево-легеневого шунтування викликають найбільшу відповідь [77, 233]. Спроба організму підтримувати фізіологічний гомеостаз у періопераційному періоді викликає неспецифічну адаптаційну реакцію, яка може мати шкідливі наслідки та призводити до синдрому системної запальної відповіді (англ. Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) [73, 199, 201, 204]. Подальше пошкодження може спричинити втрату нормально функціонуючих систем негативного

зворотного зв'язку, що призводить до виснаження м'язів, порушення імунної функції, погіршення загоєння ран і потенційної поліорганної недостатності та смерті.

Популяційні дослідження показують, що приблизно 8% дорослих пацієнтів, які перенесли «великі» операції, страждають від ішемії / пошкодження серця, а 10% з них помирають протягом 30 діб [57, 193]. Хірургічна травма також призводить до периопераційних ускладнень з боку різних органів – мозку [152, 176], нирок [225], легень [112], печінки [113], а також до розвитку дисбіозу кишечника [124]. Небезпечними ускладненнями «великої» операції вважаються фібриляція передсердь [74] та інфекції [220]. Повідомляється, що близько 50% цих ускладнень потенційно можна запобігти.

Хірургічний стрес визначається як гостра реакція на одне або кілька порушень бар'єрних функцій організму внаслідок асептичного пошкодження (розріз, вирізування, маніпуляція та біль), інвазії патогена (переміщення кишкових бактерій або післяопераційної ранової інфекції) та/або анестезії [80].

Після застосування анестетиків та нанесення хірургічної травми стресова реакція починається з активації симпатичної нервної системи [60, 77, 90], що істотно впливає на гомеостаз всього організму, посилює запалення [117, 145, 133, 134], змінює гемокоагуляцію [72, 79, 131] та імунологічну реактивність з мобілізацією Т-клітин через β_2 -адренорецептори [83, 86, 142, 145], підвищує сприйнятливність до інфекції [48, 142] та зменшує оксигенацію тканин [76, 90, 171, 198, 216].

Первинні прояви хірургічної травми пов'язані зі зниженням обміну речовин протягом 24 годин після хірургічного втручання. Надалі розвивається катаболічна фаза тривалістю до 2 тижнів, спрямована на елімінацію чужорідних тканин. У крові підвищується рівень

глюкокортикоїдів, соматотропину, глюкагону, вазопресину, пролактину і катехоламінів, зменшується секреція інсуліну [5, 73].

Ця хвиля вторинного пошкодження збільшує ймовірність дисфункції головного мозку, серця, легенів, нирок, печінки, кишечника та м'язів [80, 158]. Обмеження хірургічного стресу може зменшити хвилю вторинної альтерації, покращуючи тим самим результати лікування [80].

Відкриті хірургічні процедури зазвичай викликають більшу реакцію на стрес, ніж менш інвазивні лапароскопічні або роботизовані втручання [71, 77, 144, 147, 158, 224].

Примітно, що хірургічна травма сама по собі не є єдиною причиною вторинної травми після великої операції, оскільки остання залежить від багатьох факторів, таких як інтраопераційна кровотеча, коагулопатія, порушення серцевої діяльності, метаболічна дисрегуляція та дисфункція органів, які, залежать від функціональних резервів внутрішніх органів людини та індивідуальних особливостей реакції на стрес (стресорезистентності) [30, 31, 80].

Останнім часом виявлено, що стресорний компонент хірургічної травми пов'язаний з активацією не тільки системи гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози, але і солітарного ядра стовбура мозку (лат. *nucleus tractus solitarius*) [52, 64]. Усі ці центральні регуляторні системи регулюють серцево-судинну, дихальну, ендокринну, терморегуляторну, імунну, ендотеліальну та метаболічні функції [52, 70, 78, 93, 99, 168, 202, 214, 221].

Спричинена стресом активація паравентрикулярного ядра гіпоталамуса супроводжується продукцією кортикотропін-релізінг-гормону та вазопресину, що стимулює вивільнення кортикотропіну з гіпофіза в кровообіг і активує синтез та вивільнення глюकोкортикоїдів, зокрема кортизолу, корковим шаром надниркових залоз.

На клітинному рівні кортизол змінює клітинну передачу сигналів і транскрипцію широкого спектру генів, що беруть участь у запаленні, імунній функції, мітохондріальному метаболізмі, функціонуванні жирової тканини, модулює скоротливу функцію серця, а також сенсibiliзує та потенціює вплив катехоламінів та інших вазоактиваторів на клітини гладеньких м'язів судин, пригнічуючи вироблення ендогенних вазодилататорів, таких як NO, через активацію глюкокортикоїдних рецепторів [59]. Висока концентрація кортизолу в плазмі здатна забезпечувати негативний зворотний зв'язок, впливаючи на нейрони паравентрикулярного ядра гіпоталамуса, що дозволяє зменшити вироблення цього гормону як механізм самозахисту.

Наслідком гіперактивації гіпоталамус-гіпофіз-наднирковозалозної системи є виникнення патологічних станів, включаючи серцеву дисфункцію [59, 99]. Під час хірургічної травми прозапальні цитокіни IL-1, IL-6 та TNF- α також здатні стимулювати наведену ендокринну вісь, що призводить до вивільнення кортизолу та катехоламінів [60, 106, 223].

Іншими наслідками дисфункції гіпоталамус-гіпофіз-наднирковозалозної системи є розлади центральної нервової системи. До того ж тривожність і депресія асоціюються з гіршими результатами хірургічного втручання. Центральна гіперсекреція кортикотропіну та, як наслідок, збільшення вироблення глюкокортикоїдів, викликає дисрегуляцію осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози у 80% пацієнтів з депресією. Це може частково пояснювати збільшення частоти інфекцій верхніх дихальних шляхів, порушення загоєння ран і психосоціальний стрес під час операції у цих пацієнтів [140].

Alessandro Prete et al. [175] представили мета-аналіз, де проаналізували 71 дослідження, в яких повідомлялося про периопераційні вимірювання кортизолу в сироватці крові у 2953 пацієнтів. Автори зробили висновок, що реакція кортизолу суттєво

відрізнялася між помірно/високоінвазивними та малоінвазивними хірургічними втручаннями. Мінімально інвазивні процедури не виявляють пік кортизолу в період після операції, тоді як більш інвазивні операції викликають сплеск цього гормону, який був більш вираженим у літніх суб'єктів, жінок та пацієнтів, які перенесли відкриту операцію та загальну анестезію. Тобто, на думку дослідників, періопераційна реакція на кортизол є динамічною і залежить від індивідуальних особливостей пацієнта, хірургічних і анестетичних особливостей.

З гіпоталамус-гіпофіз-наднирковозалозною системою через норадренергічні й адренергічні нейрони, які іннервують паравентрикулярного ядра гіпоталамуса, взаємодіють солітарні ядра стовбура мозку [52, 99]. Ці ядра мають глюкокортикоїдні рецептори, що реагують на рівень кортизолу, який зростає за умов стресу [80].

На думку дослідників, хірургічна травма тісно пов'язана з зсувом у бік більш високого співвідношення симпатичного впливу до парасимпатичного [78, 173]. Симптовагальний дисбаланс може супроводжуватися дисфункцією скоротливої функції серця та розвитком аритмій, СЗВ та поліорганної недостатності.

Особливо вразливими до хірургічного стресу можуть бути хірургічні пацієнти з супутніми захворюваннями, пов'язаними зі збільшенням симпатичного тону та порушенням парасимпатичної реакції [150, 163].

У відповідь на величину реакції на хірургічний стрес істотно збільшується секреція аденогіпофізом соматотропного гормону. Наслідком цього є посилення глікогенолізу в гепатоцитах з розвитком гіперглікемії. Гормон росту також викликає резистентність до інсуліну, хоча молекулярний механізм цього залишається невідомим [73].

Результатом надмірної секреції вазопресину при хірургічній травмі у відповідь на гіповолемію, артеріальну гіпотензію,

гіперосмолярність і підвищення концентрації ангіотензину II є зменшення ниркового кліренсу вільної води через дію на ниркові збиральні протоки [73]. Антидіуретичний гормон стимулює введення аквапоринів у стінки ниркової збірної системи. Це сприяє резорбції вільної води вниз за градієнтом її концентрації назад у мозкову речовину нирки і викликає зменшення об'єму сечі зі збільшенням концентрації сечі.

Інші гормональні зміни, пов'язані з реакцією на стрес, включають підвищення концентрації пролактину та зниження рівню тестостерону, тироксину та трийодтироніну. Нормалізація цих показників до передопераційних значень відбувається протягом кількох діб. Тобто, як вважають дослідники, рівень цих гормонів не виявляє суттєвий вплив на функціональний стан пацієнтів [73].

Періопераційна ішемія, спричинена хірургічним втручанням, може призвести до мітохондріальних розладів та оксидативного стресу в усіх периферичних тканинах, імунних клітинах та тромбоцитах [76]. Найбільш сприйнятливими до ішемічного / реперфузійного ураження є органи з високою потребою кисню, як-от мозок, серце, легені та нирки. Мітохондріальна дисфункція виникає після періодів гіперперфузії та гіпоксії/ішемії тканин, що супроводжується зсувом окиснювально-відновного стану (цитозольного співвідношення NAD^+/NADH), збільшенням продукції лактату, зниженням перекачування протонів через внутрішню мембрану, перевантаження Ca^{2+} , падінням трансмембранного потенціалу, відкриттям мітохондріальної пори, втратою цитохрому c індукцією апоптотичного каскаду [79, 216].

Стан гіперкатаболізму виникає при мобілізації легкоживаних джерел енергії [73] (табл. 1.1). Печінкові запаси глікогену перетворюються на глюкозу, скелетні м'язи піддаються протеолізу, а

жирові запаси – ліполізу. Організм використовує ці субстрати для відновлення тканин і як джерело енергії.

Таблиця 1.1.

Зміни метаболізму за умов хірургічної травми [73]

Метаболічний процес	Катаболічні реакції	Механізми розвитку	Ефекти
Глюконеогенез	Амінокислоти / глюкоза	Підвищення концентрації адреналіну, глюкагону та кортизолу стимулює мобілізацію субстратів енергетичного обміну	Підвищений вміст глюкози в крові, катаболізм білка
Глікогеноліз у печінці	Глікоген / глюкоза		Підвищення рівня глюкози в крові
Ліполіз	Триацил-гліцероли / жирні кислоти та гліцерол		Підвищення вмісту жирних кислот у плазмі крові
Протеоліз	Білки / амінокислоти		Підвищений вміст амінокислот у плазмі крові

Активація симпатичної нервової системи та вивільнення адреналіну призводять до стимуляції секреції глюкагону та пригнічення секреції інсуліну. Вивільнення ключового анаболічного гормону інсуліну знижується через вплив симпатичної нервової системи на α_2 -адренорецептори підшлункової залози з подальшим зниженням чутливості до інсуліну в периферичних клітинах. Ці гормональні зміни призводять до гіперглікемії та вивільнення жирних кислот [73, 196].

Підвищення симпатичної активності нирок активує ренін-ангіотензин-альдостероний каскад. Альдостерон разом з вазопресином сприяють утриманню солі і води. Ці зміни відіграють роль у постійному підтримці об'єму крові та підвищенні тону судин. У гострому післяопераційному періоді часто спостерігаються затримка рідини, олігурія та накопичення позаклітинної рідини. Це може діяти як компенсаторний механізм підтримки артеріального тиску за умов гострої втрати об'єму плазми крові, наприклад, через кровотечу. Крім того, вазопресин і ангіотензин мають пряму вазопресорну дію [73, 196].

Реакція на хірургічне втручання залучає механізми як вродженого, так і адаптивного імунітету (рис. 1.1).

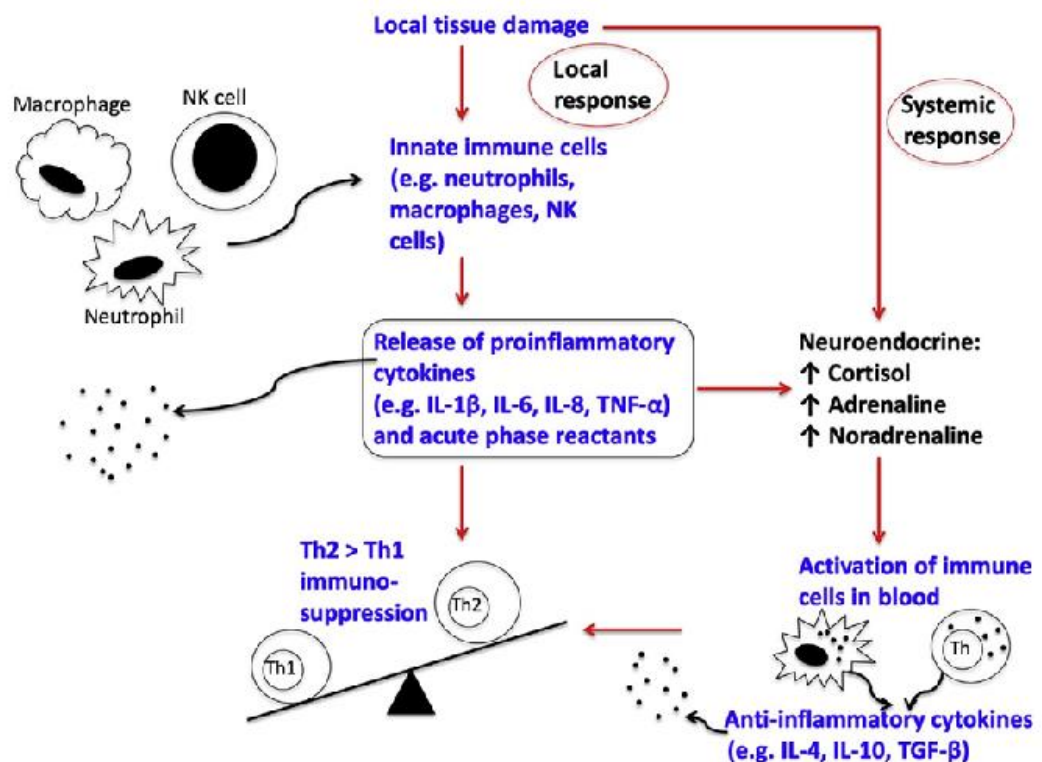


Рис. 1.1. Реакції вродженого та адаптивного імунітету, пов'язані з хірургічним втручанням [73].

Вироблення прозапальних цитокінів під час хірургічної операції та у ранньому післяопераційному періоді ініціюється у *locus morbi* макрофагами та моноцитами [108, 145, 158]. До того ж IL-1 та TNF- α викликають незалежні від печінки системні прояви, зокрема, гарячку та тахікардію.

IL-6 регулює печінковий компонент реакції гострої фази [77], що призводить до зростання концентрації у крові гострофазних білків, таких як СРБ (приблизно через 4-12 годин після втручання), сироваткового амілоїду, прокальцитоніну, D-димеру, α_2 -макроглобуліну, гаптоглобіну та С3 компоненту комплементу [73, 103, 162, 197]. IL-6 необхідний також для продукції плазмових медіаторів запалення – антипротеаз і фібриногену [145, 158]. Одержано підтвердження щодо здатності цього цитокіну стимулювати проліферацію попередників гранулоцитів у кістковому мозку [145]. Примітно, що у ранньому післяопераційному періоді IL-6 може опосередковувати протизапальну відповідь, наприклад, послаблюючи активність IL-1 та TNF- α при стимуляції експресії рецепторів IL-1Ra і TNF [190, 218].

Протизапальні цитокіни IL-4, IL-10, трансформувальний фактор- β , антагоніст рецептора IL-1 і розчинні рецептори TNF (sTNFR1 і sTNFR2) обмежують СЗВ, попереджуючи розвиток SIRS. Якщо загальний баланс між про- та протизапальними реакціями не регулюється, більш імовірними є розвиток імунодефіциту та сепсису [46], а при тривалому дисбалансі низькоступеневого дифузного хронічного запалення [16].

Стресорна реакція на хірургічну травму сприяє відносному підвищенню Т-гелперів 2 (Th2) порівняно з Т-гелперами 1 (Th1). Зміна балансу Th1:Th2 викликає порушення клітинно-опосередкованого імунітету, що затримує загоєння рани, збільшує частоту сепсису та ризик післяопераційної поліорганної недостатності [143]. Крім того, в онкохірургії цей зсув може призводити до недостатньої функції

НК-клітин, а отже, до можливості періопераційного ухилення пухлинних клітин від імунологічного контролю, з чим може бути пов'язаним збільшення ймовірності рецидиву раку або метастазування [69].

За сучасними уявленнями, результатом впливу на організм цілого комплексу ятрогенних агентів як механічного, так і хімічного (дія анестетиків та інших лікарських засобів), біологічного, психоемоційного та психосоціального походження є розвиток за умов хірургічної травми оксидативно-нітрозативного стресу. Так, Л.В. Скотнікова та В.О. Костенко [30, 31] показали, що хірургічна травма супроводжується системними змінами окисних процесів у організмі щурів, призводить до зростання утворення АФК мітохондріальним і мікросомальним електронно-транспортними ланцюгами у клітинах печінки та лейкоцитами крові. Це викликає активацію ПОЛ у крові та тканинах печінки, зниження антиоксидантного потенціалу крові. Авторами показано, що після лапаротомії зменшується резистентність слизового бар'єра шлунка, зростає деполімеризація фукоглікопротеїнів його слизової оболонки, утворюються виразки шлунка у 80% щурів.

Інші дослідження також підтверджують, що молекулярні патерни, що асоційовані з ушкодженням (англ. Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs), мітохондріального походження є потужними чинниками пошкодження тканин при хірургічній травмі. Вони спроможні активувати імунну систему, викликати коагулопатію, протеоліз та оксидативно-нітрозативний стрес [7, 61]. Мітохондріальні DAMPs також можуть вивільнятися активованими тромбоцитами, які діють як потужні прозапальні агенти та сприяють прогресуванню вторинної альтерації [58].

Дослідники вважають, що мітохондріальна дисфункція пов'язана з СЗВ, порушенням гемокоагуляції, імуносупресією, дисфункцією

тромбоцитів, перевантаженням гіпоталамус-гіпофіз-наднирковозалозної системи, пошкодженнями органів і, якщо її не контролювати, розвитком SIRS та поліорганної недостатності [96].

Таким чином, сучасна наукова література вказує на провідну роль саме системних реакцій організму у патогенезі найбільш тяжких ускладнень хірургічної травми, зокрема, SIRS та поліорганної недостатності. Це підкреслює необхідність детального дослідження таких загальних патофізіологічних процесів як хірургічний стрес та СЗВ, що дозволить оцінювати тяжкість хірургічної травми.

1.2. Участь факторів транскрипції капа В та Nrf2 у механізмах травматичної хвороби та системної запальної відповіді

Найбільш важливим у плані ініціації СЗВ за умов асептичної травми є NF-κB (англ. Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [179, 230].

Ядерний фактор капа В (NF-κB) – це родина індукованих факторів транскрипції, що регулюють значну кількість генів, які беруть участь у різних процесах імунної та запальної відповіді [161]. Ця родина складається з 5-ти структурно споріднених членів, включаючи NF-κB1. (також відомий, як p50), NF-κB2 (інша назва – p52), RelA (інша назва – p65), RelB і c-Rel, що у вигляді різних гетеро- або гомодимерів опосередковують транскрипцію цільових генів шляхом зв'язування зі специфічним елементом ДНК – енхансером κB [205].

Білки NF-κB зазвичай секвеструються в цитоплазмі родиною інгібіторних білків – IκB, що характеризуються наявністю анкіринових повторів [208]. Окрім того, білки-попередники NF-κB1 і NF-κB2, p105 і p100 вважаються IκB-подібними білками, оскільки їх С-кінцеві

фрагменти нагадують структуру ІкВ і виявляють інгібіторні функції щодо NF-кВ [55].

Активація NF-кВ включає 2 основних шляхи передачі сигналів, канонічний і неканонічний шляхи, важливі для регуляції імунної та запальної відповіді, незважаючи на їх відмінності в механізмі передачі сигналів [208, 226]. Канонічний шлях NF-кВ реагує на різні стимули, включаючи ліганди різних цитокінових рецепторів, рецептори розпізнавання образів (англ. Pattern-Recognition Receptors, PRRs), члени надродини рецепторів TNF (TNFR), а також рецептори Т- і В-лімфоцитів [244].

Основний механізм канонічного NF-кВ активація – це індукована деградація ІкВ α , що ініціюється через його сайт-специфічне фосфорилювання ІкВ-кіназним комплексом (ІКК) [109, 161]. ІКК складається з 2-х каталітичних субодиниць – ІКК α і ІКК β , а також з регуляторної субодиниці під назвою NEMO (англ. NF-кВ essential modulator) або ІКК γ [206].

ІКК активується різними чинниками, зокрема, цитокінами, факторами росту, мітогенами, мікробними компонентами та агентами стресу [102]. Після активації ІКК фосфорилює ІкВ α на 2-х N-кінцевих задишках серину і, таким чином, запускає убіквітин-залежну деградацію ІкВ α в 26 S протеасомі, що призводить до швидкої та короткочасної ядерної транслокації членів родини NF-кВ, переважно димерів p50/RelA та p50/c-Rel [55, 97, 109].

Неканонічний шлях NF-кВ вибірково реагує на конкретну групу стимулів, включаючи ліганди підгрупи членів надродини TNFR, таких як LT β R, BAFFR, CD40 і RANK [207, 209].

Нещодавно було показано, що субодиниці NF-кВ (p50 і p65) були знайдені в мітохондріях. Це стосується також комплексів ІКК α , ІКК β і

ІКК γ [47]. Дослідження доводять участь NF- κ B у регуляції експресії мітохондріальної мРНК, процесів апоптозу та тканинного дихання.

Найбільш вивченою функцією NF- κ B є регуляція запалення шляхом індукції різних прозапальних генів у клітинах вродженого імунітету та впливу на активацію, диференціацію та ефektorну функцію Т-лімфоцитів клітин [123, 213]. Показано, що NF- κ B сприяє розвитку запалення не тільки шляхом збільшення продукції прозапальних цитокінів, хемокінів і молекул адгезії, але також регулюючи проліферацію клітин, апоптоз, морфогенез і диференціацію [53, 138]. NF- κ B також відіграє роль у регуляції активації інфламасом [211].

Активація NF- κ B-асоційованого сигнального шляху при асептичній травмі пов'язана зі вивільненням ендогенних ядерних, мітохондріальних або цитозольних молекул, відомих DAMPs [179, 230] (рис. 1.2).

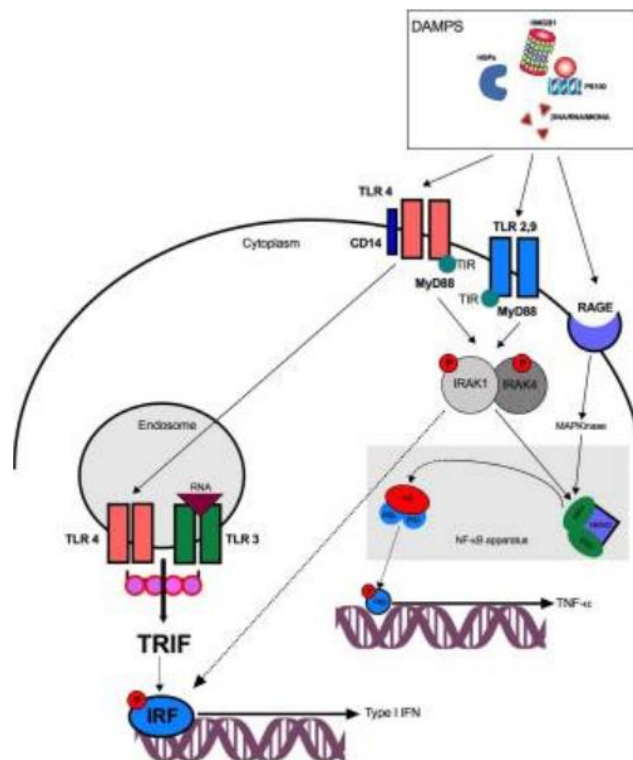


Рис. 1.2. Активація NF- κ B-асоційованого сигнального шляху при асептичній травмі за участю DAMPs [230]. Пояснення у тексті.

DAMPs, які виділяються ушкодженими органами, тканинами або клітинами після травми, мають назву аларміни. З клінічної точки зору алармінами вважаються сполуки, що відповідають, згідно з консенсусом 2006 р., таким вимогам [95]:

- 1) негайно вивільняються після травми;
- 2) здатні активувати імунні клітини у концентрації, що відображає тяжкість травми;
- 3) викликають запальну відповідь на культивованих клітинах з чітко з'ясованим механізмом активації;
- 4) присутні у плазмі в концентрації, що корелює зі ступенем запальної реакції.

Прикладами DAMPs є ядерні та мітохондріальні нуклеїнові кислоти, HMGB1 (англ. High-Mobility Group Box, шаперони, що регулюють транскрипцію ДНК), білки теплового шоку (HSP), S100 протеїни та ін. [230]. DAMPs здатні розпізнаватися так званими патерн-розпізнавальними рецепторами (англ. Pattern Recognition Receptors, PRRs). Ці ж рецептори взаємодіють також з молекулярними структурами, пов'язаними з патогенами (англ. Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs), зокрема, з мікробними нуклеїновими кислотами, ліпопротеїнами та вуглеводами [156]. За умов хірургічної травми PAMPs можуть утворюватися в разі приєднання вторинної ранової інфекції або за наявності їхніх джерел за умов поєднаної патології.

PRRs експресуються різними клітинами вродженого імунітету, зокрема, поліморфноядерними лейкоцитами, натуральними кілерами, макрофагами та дендритними клітинами. Серед PRRs основними структурами, задіяними після травми, є NOD-подібні рецептори (англ. Nucleotide Oligomerization Domain (NOD)-like receptors, NLRs) та Toll-подібні рецептори (англ. Toll-like receptors, TLRs). NLRs є

внутрішньоклітинними PRRs, що локалізовані в цитоплазмі. Вони зазвичай активуються продуктами деградації компонентів бактеріальної клітинної стінки. Ці рецептори викликають активацію NF-κB і MAP-кіназний каскад, що призводить до вироблення прозапальних цитокінів [230].

TLRs спочатку описані як структури розпізнавання PAMPs, за сучасними уявленнями, відіграють ключову роль у розпізнаванні таких DAMPs, як нуклеїнові кислоти, HMGB1, HSP і білки S100 [230]. TLRs локалізуються на поверхні клітини та/або всередині внутрішньоклітинного ендосомального компартменту. Після зв'язування DAMPs TLRs димеризують та рекрутують адаптерні білки через їхні внутрішньоклітинні TIR (Toll / IL-1 receptor) домени. Всі TLRs, за виключенням TLR3, передають сигнал через адаптерний білок MyD88. Останній, у свою чергу, здатний активувати 2 різні сигнальні шляхи. У першому бере участь кіназа IRAK (англ. IL-1 Receptor-Associated Kinase), яка активує NF-κB-сигналізацію та призводить до продукції TNF-α, IL-6 та IL-8. Другий шлях включає в себе адаптерний білок, що містить домен TIR, необхідний для активації інтерферону β (TRIF) та подальшого фосфорилування регуляторного фактора інтерферону (англ. Interferon Regulatory Factor, IRF), що дозволяє синтезувати інтерферон (IFN) I типу [111, 153].

TLR4 відіграє особливу роль у виявленні DAMPs і активує NF-κB через MyD88 – IRAK або TRIF після транслокації TLR4 в ендосому [105]. Примітно, що TLR4 здатний активуватися також вільними жирними кислотами, що має особливе значення у механізмах NF-κB-залежної СЗВ при ожирінні та метаболічному синдромі [14].

Деякі DAMPs, зокрема HMGB1, можуть також розпізнаватися рецептором кінцевих продуктів посиленого глікування (англ. Receptor for Advanced Glycation End products, RAGE) [234]. Сполуки, що є

кінцевими продуктами посиленого глікування формуються при взаємодії протеїнів, нуклеїнових кислот і амінофосфоліпідів з цукрами або активними карбонільними сполуками, утворення яких пов'язують, перш за все, з тривалою гіперглікемією [184]. На відміну від TLRs, RAGE є специфічним рецептором для DAMPs, який не активується PAMPs. Він активує шлях NF-κB через білки родини RAS і фосфорилування MAP-кінази [54].

Взагалі, DAMPs через NF-κB-залежний механізм викликають масивне утворення цитокінів, включаючи IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α та IFN типів I та II. Ці медіатори посилюють активацію, дозрівання, проліферацію та рекрутинг імунних клітин у місці травми, сприяють активації клітин вродженого та адаптивного імунітету, зокрема, дендритних клітин та Т-лімфоцитів [227].

За певних обставин DAMPs можуть тимчасового пригнічувати транскрипцію прозапальних медіаторів через модифікацію хроматину [88]. Така епігенетична модифікація супроводжується станом гіпоергії (толерантності) до подальшої стимуляції TLRs. Показано, що після активація на тлі травми системи TLR – MyD88 – NF-κB збільшує метилювання промоторного гена TNF-α і зменшує його транскрипцію [50].

Низка наукових праць повідомляє про негативні наслідки активації NF-κB при травматичній хворобі як при відтворення різних її моделей в експерименті на лабораторних тваринах [160, 235], так і в клініці [132, 167].

Jun Li et al. [132] виявили, що активність NF-κB в моноцитах і вміст прозапальних цитокінів у пацієнтів із множинними травмами підвищується на ранній стадії травматичної хвороби.

Водночас є свідчення, що на наслідки травматичного ушкодження можуть впливати особливості функціонування NF-κB-асоційованих

сигнальних шляхів. Так, гальмування сигналіngu на рівні ІКК2 / NF-κB значно збільшує експресію прозапальних генів та посттравматичну летальність. У той же час, активація шляху ІКК / NF-κB істотно не впливала на наслідки травматичної хвороби [146].

Невелика кількість наукових публікацій присвячена можливостям фармакологічної регуляції СЗВ та травматичної хвороби за допомогою процедури пригнічення NF-κB [10, 39, 43, 118, 188].

Показано, що застосування інгібіторів транскрипційних чинників NF-κB та AP-1 зменшує в тканині великих півкуль головного мозку щурів у ранньому посттравматичному періоді після експериментального відтворення черепно-мозкової травми генерацію АФК мітохондріями, мікосомальними монооксигеназами та NOS, активність iNOS, покращує спряженість cNOS, знижує концентрацію пероксинітриду, що послаблює ПОЛ та підвищує антиоксидантний потенціал [43]. Наслідком цього є покращення виживаності тварин зі зменшенням вдвічі інтегрального показника неврологічного дефіциту [42].

Останнім часом виявлено понад 500 редокс-чутливих генів людини та тварин. Їхня промоторна ділянка містить відповідні респонсивні елементи, що складаються з певних послідовностей нуклеотидів (респонсивних елементів) [25, 172]. Так, NF-κB регулюється через NF-κB сайт, Nrf-2 – через ARE (англ. Antioxidant Responsive Element) або EpRE (англ. Electrophile Response Element) [25, 172].

Шлях NF-κB також може бути індукований через активацію серин / треонінової кінази Akt [165]. Показано, що H₂O₂ модулює ІКК-залежну активацію NF-κB, сприяючи активації редокс-чутливих сигнальних шляхів PI3K / PTEN / Akt і NIK / ІКК [114].

Це створює умови ендогенної підтримки надмірної та тривалої гіперактивації NF-κB. З одного боку, оскільки запуск NF-κB-сигналіngu шляхом дії певних DAMPs і PAMPs супроводжується збільшенням

експресії генів низки прооксидантних білків (gp91 phox, ксантиноксидоредуктази, iNOS, циклооксигенази-2, 5 та 12-ліпоксигенази, Сур7b, Сур2Е1, Сур2С11 та ін.) [149, 135]. З іншого боку, підвищення продукції цих білків поряд з TNF α -індукованою продукцією АФК, що викликає зміну редокс-потенціалу в клітинах, сприяє ще більшій активації NF- κ B [135]. Тобто утворюється своєрідне «порочне» коло, що розглядається дослідниками як елемент патогенезу дисрегуляторної патології, пов'язаної з утворенням патологічної системи на молекулярно-біологічному рівні [21].

Транскрипційний фактор Nrf2 (англ. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) нині розглядається як сенсор оксидативного стресу. Регуляторна система сигналізації Nrf2 містить щонайменше 4 компоненти, включаючи Nrf2, інгібіторний білок Keap1 (англ. Kelch-like ECH-associated protein 1), білок Maf (англ. Musculoaponeurotic fibrosarcoma), а також ARE або ErRE, які у комбінації необхідні для антиоксидантної відповіді [89, 182].

АФК або електрофіли здатні активувати комплекс Nrf2/Keap1 в цитоплазмі через сигнальні шляхи ERK1/2, ERK5, JNK1/2, p38 MAPK, PKC і PI3K-АКТ [183, 217, 231]. Активований Nrf2 фосфорилується і відділяється від Keap1 [94, 189].

Відокремлений від інгібіторного білка та фосфорильований Nrf2 швидко переміщується в ядро, де взаємодіє з ARE або ErRE, що ініціює принаймні 5 типів експресії генів для виконання відповідних біологічних функцій [89, 189, 243]:

1) зменшення окисного пошкодження за допомогою антиоксидантних білків, таких як гемоксигеназа-1, пероксиредоксин 1, важкий поліпептид феритину 1, легкий поліпептид феритину, каталаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, супероксиддисмутаза, тіоредоксин, тіоредоксинредуктаза [186, 210, 242];

2) детоксикація та метаболізм ксенобіотиків для регулювання виживання клітин або вироблення реактивних метаболітів за допомогою ферментів I та II фази біотрансформації ксенобіотиків (CYP1 A/2A/3A/4A/2C, диметиланілінмонооксигеназа, глутатіон-S-трансфераза, NAD(P)H:хіноноксидоредуктаза, уридин-5-дифосфат глюкуроніл-трансфераза, альдокеторедуктаза, епоксидгідролаза 1, глутамат-цистеїнова лігаза, карбонілредуктаза 4, пальмітоїлтрансфераза, альдегід-оксидаза 4) [101, 245];

3) транспортування ксенобіотиків і метаболітів через детоксикаційні білки фази III, як-от SR-B1 (англ. Scavenger Receptor class B member 1) і MRP1 (англ. Multidrug-Resistant Protein-1) [139, 200];

4) відновлення та видалення пошкоджених білків за допомогою шаперонів та білків теплового стресу, таких як HSP22/40/90, STIP1 (англ. Stress Induced Phosphoprotein 1), HERPUD1 (англ. Homocysteine-Responsive Endoplasmic Reticulum-resident Ubiquitin-like Domain member 1 protein) та ін. [159, 187];

5) відновлення та видалення пошкоджених білків за допомогою білків убіквітинування та протеасомної деградації, таких як PSM (англ. Multiple Subunits of the 20S Proteasome), UB2R1 (англ. Ubiquitin-conjugating enzyme E2 R1), VCP (англ. Valosin-containing protein), USP14 (англ. Ubiquitin-specific peptidase 14), UBB (англ. Polyubiquitin-B) та HIP2 (англ. Ubiquitin-conjugating enzyme E2 K) [137, 203].

Nrf2 та NF-κB в умовах оксидативного стресу пов'язують досить складні транскрипційні та посттранскрипційні молекулярні механізми. До того ж пригнічення Nrf2 супроводжується підвищенням активності NF-κB, що призводить до збільшення продукції цитокінів, тоді як NF-κB модулює транскрипцію та активність Nrf2. Клітини з нокаутом Nrf2 демонструють більш виражену активність NF-κB і посилену функцію IKK-β [166, 215].

В опосередкованому Nrf2 гальмуванні активності NF-κB важливу роль відіграє гемоксигеназа-1, що зменшує NF-κB-опосередковану транскрипцію молекул клітинної адгезії в ендотеліоцитах [192]. З іншого боку, NF-κB здатний пригнічувати Nrf2, конкуруючи за коактиватор транскрипції CBP (англ. CREB-Binding Protein) – p300 комплекс [136].

У деяких культурах клітин можливою є аномальна конститутивна експресія Nrf2, керована NF-κB. Показано, що Keap1 може функціонувати як убіквітинлігаза IKKβ E3, що запобігає активації NF-κB. Цей же білок також сприяє деградації NRF2 через протеасомний шлях 26S убіквітин [125]. Таким чином, NF-κB може виконувати неоднозначну роль у експресії та активності Nrf2, і навпаки [185].

Незначна кількість наукових публікацій присвячена можливостям фармакологічної регуляції СЗВ та травматичної хвороби шляхом індукції Nrf2 [9, 41, 68, 118, 239-241].

Показано, що застосування таких індукторів NRF2, як диметилфумарат та епігалокатехін-3-галат, істотно зменшує в ранньому посттравматичному періоді у тканині великих півкуль головного мозку генерацію АФК, активність iNOS, що супроводжується пригніченням ПОЛ та підвищенням антиоксидантного потенціалу [41]. До того ж диметилфумарат, на відміну від біофлавоноїду епігалокатехін-3-галату, в більшій мірі покращує спряженість sNOS та обмежує концентрацію високотоксичної АФА – пероксинітриду. Введення зазначених сполук значно підвищує виживаність щурів у динаміці періоду ранніх проявів травматичної хвороби, зменшує інтегральний показник неврологічного дефіциту [42].

Таким чином, літературні джерела свідчать, про істотну роль NF-κB та Nrf-2 у механізмах розвитку запалення, СЗВ, оксидативно-нітрозативного стресу, ноцицептивних реакцій і гіпоксії, що є найголовнішими складовими патогенезу хірургічної травми. Не дивно,

що дисрегуляторна активація NF-κB та недостатня активність Nrf-2 є характерною ознакою хронічних запальних захворювань, травматичної хвороби та СЗВ. Тому краще розуміння закономірностей функціонування факторів транскрипції NF-κB та Nrf-2 має велике значення для терапевтичних стратегій у лікуванні запальних захворювань.

Звертає на себе увагу, що наукові праці щодо участі редокс-чутливих факторів транскрипції у патогенезі розладів, спричинених усіма головними компонентами хірургічної травми, та їхнього впливу на метаболізм і системну прозапальну активність відсутні, що обґрунтовує своєчасність та доцільність цього дисертаційного дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Експериментальний розподіл лабораторних тварин

Дослідження були проведені на 56 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 220-250 г, що знаходилися на стандартному харчовому раціоні та питному режимі згідно зі «Стандартними правилами по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)».

У приміщеннях віварію контролювали температуру повітря (21 ± 1) °С, вологість (50 ± 20)% та світловий цикл – 12 год світло / 12 год темрява. Щури мали необмежений доступ до стандартного повнораціонного комбікорму та водопровідної води. Тварин відлучали від корму за 12 год до введення у наркоз.

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 I)	7
2-га	Щурам виконували «хибну» операцію (контроль II)	7
3-тя	Тваринам виконували «хибну» операцію на тлі моделювання ЛПС-індукованої СЗВ	7
4-та	Щурам моделювали хірургічну травму (виконували лапаротомію)	7

Продовження табл. 2.1

1	2	3
5-та	Тваринам виконували лапаротомію на тлі відтворення ЛПС-індукованої СЗВ	7
6-та	Щурам протягом 7 діб після лапаротомії, виконаної на тлі відтворення ЛПС-індукованої СЗВ, вводили специфічний інгібітор активації NF-κB піролідиндитіокарбамат амонію	7
7-ма	Тваринам протягом 7 діб після лапаротомії, виконаної на тлі відтворення ЛПС-індукованої СЗВ, вводили специфічний індуктор сигнальної системи Nrf2 /ARE диметилфумарат	7
8-ма	Щурам протягом 7 діб після лапаротомії, виконаної на тлі відтворення ЛПС-індукованої СЗВ, вводили водорозчинну форму біофлавоноїду кверцетину	7

2.2. Біоетичні, правові та метрологічні аспекти дослідження

Всі експериментальні дослідження проводилися з дотриманням вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 18.03.1986 р.), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Київ 2006 р.), вимог міжнародних рекомендацій проведення медико-біологічних досліджень, наказів МОЗ України та вимог Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу науковця України.

Комісією з питань біомедичної етики Полтавського державного медичного університету (протокол № 213 від 22.02.2023 р) встановлено, що проведені наукові дослідження відповідають етичним вимогам, порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Метрологія та стандартизація дослідження забезпечена дотриманням вимог до використаного обладнання та засобів вимірювальної техніки з їхньою метрологічною повіркою, що забезпечує належний рівень метрологічного контролю та стандартизації використаного обладнання.

2.3. Методика відтворення експериментальних моделей

Процедура «хибної» операції включала наркоз, фіксацію тварин, епіляцію, обробку шкіри антисептичним розчином, стиснення шкіри живота затискачем Мікуліча на одне клацання, без нанесення хірургічної рани.

Оперативне втручання (лапаротомію) проводили під внутрішньоочеревинним кетаміновим наркозом (7 мг/кг на 1 кг маси тіла). Щурам після гоління операційного поля та обробки шкіри антисептичним розчином проводили лінійний розріз довжиною 1 см у ділянці гіпогастрію. Далі розсікали м'язи, фасції, очеревину, в рану виводили петлю тонкої кишки, яку протягом 10 с подразнювали масажними рухами вказівного та великого пальців [3]. Після цього кишку опускали в черевну порожнину, рану пошарово ушивали полігліколідною ниткою “мефіл” з атравматичною голкою (НВО “Біополімер”, Україна) та обробляли антисептиком.

Системну запальну відповідь відтворювали до виконання «хибної» операції або лапаротомії. Як ендотоксин використовували ЛПС *S. typhi*

(пірогенал, «Медгамал», РФ), який вводили із розрахунку 4 мінімальних пірогенних доз (по 0,4 мкг/кг) 3 рази протягом 1-го тижня відтворення СЗВ та одноразово щотижнево впродовж наступних 7 тижнів [241]. Ця методика забезпечує формування головних критеріїв СЗВ: зростання у сироватці крові вмісту прозапальних цитокінів – ІЛ-6, TNF- α та гострофазового білка – церулоплазміну, зменшення концентрації протизапального ІЛ-10, а також збільшення маркерів декомпенсованого ПОЛ у крові [8].

Тварин декапітували через 7 діб після часу «хибної» операції або лапаротомії під етерним наркозом,

2.4. Засоби модуляції факторів транскрипції NF- κ B та Nrf2

Тваринам 6-ї та 7-ї груп після лапаротомії, виконаної на початку останнього тижня відтворення ЛПС-індукованої СЗВ, протягом 7-діб внутрішньоочеревинно вводили специфічні модулятори факторів транскрипції NF- κ B та Nrf2: інгібітор активації NF- κ B піролідиндитіокарбамат амонію («Sigma-Aldrich, Inc.», США) у дозі 76 мг/кг [177] та індуктор Nrf2 диметилфумарат («Sigma-Aldrich, Inc.», США) у дозі 15 мг/кг у 10% розчині диметилсульфоксиду амонію («Sigma-Aldrich, Inc.», США) [246].

Щурам 8-ї групи після лапаротомії, змодельованої на тлі ЛПС-індукованої СЗВ, протягом 7-діб внутрішньоочеревинно вводили біофлавоноїд-модулятор факторів транскрипції NF- κ B та Nrf2 кверцетин у вигляді водорозчинного комплексу з полівінілпіролідом (препарат «Корвітин», ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) у дозі 100 мг/кг, що становить 10 мг/кг у перерахунку на кверцетин [40].

Тварини груп порівняння (2-5 групи) замість наведених модуляторів факторів транскрипції NF- κ B та Nrf2

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.	Концентрація кортизолу	Плазма крові	Tu E. et al.. 2020 [222]
2.	Вміст церулоплазміну	Сироватка крові	Кайдашев І.П. та співавт. (2003) [15]
3.	Концентрація глюкози (глюкозооксидазний метод)	Сироватка крові	Набір реактивів фірми «Філісіт-Діагностика»
4.	Концентрація загального холестеролу	Сироватка крові	Набір реактивів фірми «Філісіт-Діагностика»
5.	Концентрація ліпопротеїнів високої щільності	Сироватка крові	Набір реактивів фірми «Філісіт-Діагностика»
6.	Концентрація триацилгліцеролів	Сироватка крові	Набір реактивів фірми «Філісіт-Діагностика»
7.	NO-синтазна активність	Сироватка крові, гомогенат тонкої кишки	Akimov O.Ye., Kostenko V.O. (2016) [45]

Продовження табл. 2.2

1	2	3	4
8.	Концентрація вторинних продуктів ПОЛ (ТБК-активних сполук)	Кров, гомогенат тонкої кишки	Кайдашев І.П. та співавт. (2003) [15]
9.	Продукція супероксидного аніон-радикала	Гомогенат тонкої кишки	Костенко В.О., Цебржинський О.І. (2000) [23]
10.	Концентрація пероксинітритів лужних та лужно-земельних металів	Гомогенат тонкої кишки	Akimov O.Ye., Kostenko V.O. (2016) [45]
11.	Концентрація вільного оксипроліну	Гомогенат тонкої кишки	Тетянец С.С. (1985) [36]
12.	Концентрація N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA)	Гомогенат тонкої кишки	Кайдашев І.П. та співавт. (2003) [15]

Маркером хірургічного стресу в плазмі крові була концентрація кортизолу, яку визначали за допомогою спектрофотометра Ulab 101 (Китай) за утворенням у реакції з нітросинім тетразолієм у метанолі за наявності тетраметилгідроксидпентагідрату амонію хромогену червоно-помаранчевого кольору з максимальним світлопоглинанням на довжині хвилі 510 нм [222].

Для оцінки гострофазової відповіді за умов СЗВ визначали у сироватці крові вміст церулоплазміну за методом, що базується на окисненні *n*-фенілендіаміну [15].

Концентрацію глюкози, загального холестерину, тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛВЩ) визначали за

допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна). Вміст холестерину ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (ЛНЩ і ЛДНЩ) розраховували за формулою Фридвальда: ЛНЩ холестерин = загальний холестерин – (холестерин ЛВЩ + тригліцериди/2,2); холестерин ЛДНЩ = тригліцериди/2,2.

Активність NO-синтази (NOS) у сироватці крові та гомогенаті тонкої кишки визначали за різницею концентрації нітритів до та після її інкубації [45]. До зразків крові зі стабілізатором (цитратом натрію) додавали розчин, що осаджує гемоглобін (суміш 96%-го етанолу та хлороформу), після чого проби добре перемішували та центрифугували при 3000 об / хв протягом 15 хв. Надосад використовували для подальшого дослідження. Концентрацію нітритів визначали у реакції з сульфаніловою кислотою й α -нафтиламином (реактивом Гріса-Ілосвая) діазосполук, інтенсивність забарвлення яких пропорційна концентрації нітритів.

Для оцінки активності конститутивних ізоформ NOS (cNOS) до розчину, відібраного для первинної оцінки нітритів, додавали селективний інгібітор індукбельного ізоферменту (iNOS) – 1%-й розчин гідрохлориду аміногуанідину (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США) [238]. Активність iNOS розраховували відніманням активності cNOS від значення загальної активності NOS. Активність NOS та її ізоформ виражали у мікромолях (NO_2^-) у хвилину на грам білка. Концентрацію білка визначали біуретовим методом за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна).

Рівень пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) в крові досліджували за утворенням забарвленого триметинового комплексу в реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами. Антиоксидантний потенціал оцінювали за приростом концентрації ТБК-

активних сполук упродовж 1.5-годинної інкубації крові в залізоаскорбатному буферному розчині [15].

Продукцію супероксидного аніон-радикала в гомогенаті тонкої кишки визначали у реакції з нітросинім тетразолієм з використанням спектрофотометру Ulab 101 (Китай) [23]. Як індуктори генерації цього радикала NADPH-залежними джерелами (мікросомами та cNOS), NADH-залежним ланцюгом мітохондрій та Nox лейкоцитів застосовували, відповідно, NADPH (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США), NADH (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США) та ЛПС *S. typhi* (пірогенал, «Медгамал», РФ).

Індекс спряження cNOS розраховували як відношення конститутивної активності NOS до швидкості вироблення супероксидного аніон-радикала NADPH-залежними ланцюгами [154].

Про рівень високоактивної форми азоту – пероксинітриту, що утворюються в реакції NO з супероксидним аніон-радикалом [1, 212], судили за концентрацією пероксинітритів лужних та лужно-земельних металів, метод визначення якої в гомогенаті тканин базується на здатності пероксинітритів відновлювати атомарний йод із солей калію [45].

Деструкцію сполучної тканини тонкої кишки оцінювали за вмістом мономерів, що утворюються при колагенолізі та деполімеризації сіалоглікопротеїнів, а саме вільного оксипроліну [36] та ацетилнейрамінової кислоти [15] відповідно.

2.6. Статистична обробка результатів експерименту

Отримані результати статистично обробляли з використанням пакету програм Microsoft Office Excel з розширенням Real Statistics 2019. Для перевірки нормальності дисперсій використовували тест Shapiro-

Wilk. Якщо варіаційні ряди відповідали нормальному розподілу, то для їх порівняння визначали t-критерій (Student's t-test) для незалежних вибірок та проводили аналіз за Tukey's HSD (Honestly Significant Difference). У випадку, коли ряди результатів не відповідали нормальному розподілу, статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод – U-критерій (Mann-Whitney U-test).

Для вирішення проблеми множинних порівнянь застосовували поправку за Dunn-Šidák та Bonferroni, а при розподілі, який відрізняється від нормального, – Kruskal-Wallis H test [28].

Різницю вважали вірогідною при $P < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ ПІСЛЯ НАНЕСЕННЯ АБДОМІНАЛЬНОЇ ХІРУРГІЧНОЇ ТРАВМИ (ЛАПАРАТОМІЇ) ЗА УМОВ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

3.1. Маркери хірургічного стресу та гострофазової відповіді за умов лапаратомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi*

У інтактних щурів концентрація у плазмі крові головного ефектора стрес-реалізаційної системи – кортизолу – становила 18.58 ± 1.76 нмоль/л (рис. 3.1).

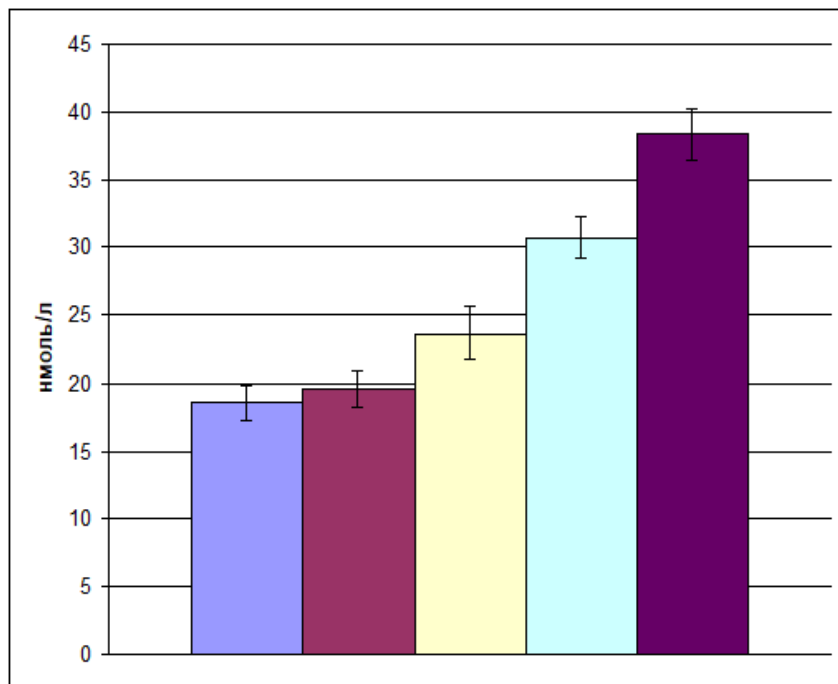


Рис. 3.1. Концентрація кортизолу в плазмі крові (нмоль/л) інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаратомії (4); після лапаратомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

У «хибнооперованих» тварин цей показник визначався на рівні 19.61 ± 1.51 нмоль/л та істотно не відрізнявся від результату інтактної групи.

Введення ЛПС *S. typhi* «хибнооперованим» щурам також вірогідно не змінювало концентрацію кортизолу в плазмі крові, яка становила 23.71 ± 2.27 нмоль/л. У той же час після лапаротомії вміст цього гормону суттєво підвищувався – до 30.67 ± 0.95 нмоль/л, тобто на 56.4% ($P < 0.001$) порівняно з результатом групи «хибнооперованих» щурів.

Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) збільшував концентрацію кортизолу в плазмі крові до 38.36 ± 0.67 нмоль/л, яка значно перевищувала значення 2-ї групи – на 95.6%, 3-ї групи – на 61.8% та 4-ї групи – на 25.1% (всі на рівні $P < 0.001$).

На рис. 3.2 наведено результати дослідження в сироватці крові концентрації церулоплазміну, білка гострофазової відповіді. У інтактних щурів його вміст становив 270.8 ± 17.0 мг/л.

У «хибнооперованих» тварин цей показник визначався на рівні 287.1 ± 14.3 мг/л та істотно не відрізнявся від результату інтактної групи.

Введення ЛПС *S. typhi* «хибнооперованим» щурам значно підвищувало концентрацію церулоплазміну в сироватці крові – до 403.6 ± 17.3 мг/л, що на 40.6% ($P < 0.001$) перевищувало результат 2-ї групи.

Водночас виконання лапаротомії вірогідно не змінювало вміст церулоплазміну в сироватці крові, який становив 343.1 ± 21.8 мг/л.

Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) збільшував концентрацію церулоплазміну в сироватці крові до 431.9 ± 19.8 мг/л, що значно перевищувало значення 2-ї групи – на 50.4% ($P < 0.001$) та 4-ї групи – на 25.9% ($P < 0.001$), але істотно не відрізнялося від результату 3-ї групи.

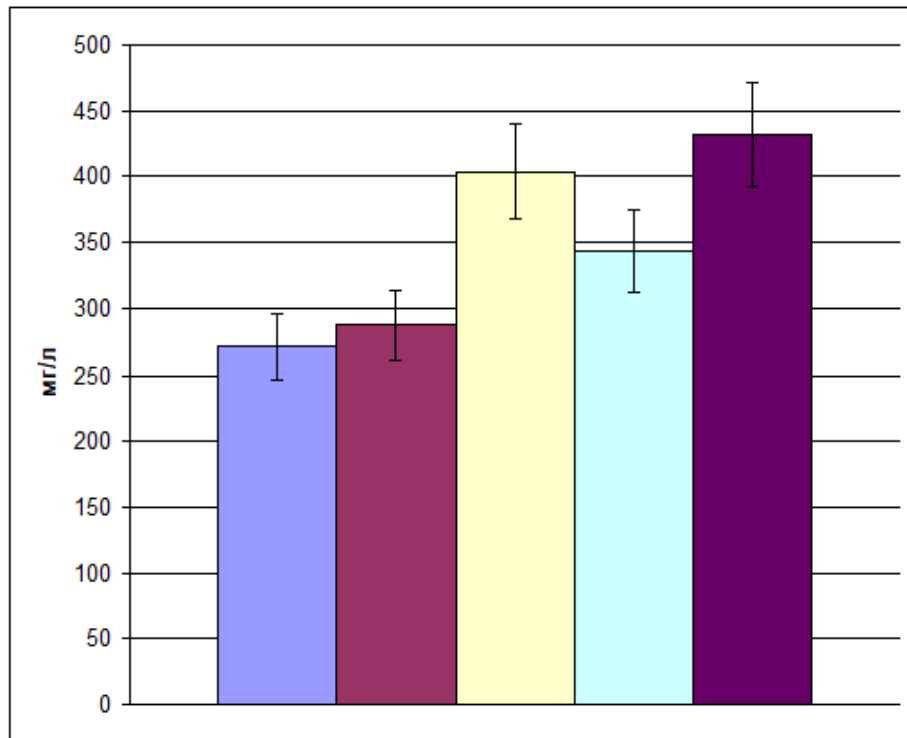


Рис. 3.2. Концентрація церулоплазміну в сироватці крові (мг/л) у інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

Висновки до п. 3.1.

1. Процедура «хибної» операції (наркоз, епіляція, фіксація, стиснення шкіри живота затискачем Мікуліча на одне клацання) суттєво не змінює маркери хірургічного стресу (концентрацію кортизолу в плазмі крові) та гострофазової відповіді (концентрацію церулоплазміну в сироватці крові).

2. Введення «хибнооперованим» тваринам ЛПС *S. typhi* вірогідно не змінює концентрацію кортизолу в плазмі крові, але вірогідно підвищує вміст церулоплазміну в сироватці крові.

3. Нанесення експериментальної хірургічної травми (операція лапаротомії) значно збільшує концентрацію кортизолу в плазмі крові без істотних змін маркеру СЗВ – церулоплазміну в сироватці крові.

4. Поєднаний вплив операції лапаротомії та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді супроводжується суттєвим збільшенням маркера хірургічного стресу – концентрації кортизолу в плазмі крові порівняно з окремою дією названих чинників, проте вміст церулоплазміну в сироватці крові залишається на рівні групи з окремим застосуванням ЛПС *S. typhi*.

3.2. Показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в сироватці крові щурів за умов лапаротомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi*

На рис. 3.3 наведено результати дослідження концентрації глюкози в сироватці крові. У інтактних щурів її вміст становив 4.65 ± 0.16 ммоль/л.

У «хибнооперованих» тварин цей показник визначався на рівні 4.63 ± 0.22 ммоль/л та істотно не відрізнявся від результату інтактною групи.

Відтворення ЛПС-індукованої СЗВ у «хибнооперованих» щурів значно підвищувало концентрацію глюкози в сироватці крові – до 6.72 ± 0.26 ммоль/л, що на 45.1% ($P < 0.001$) перевищувало результат 2-ї групи.

Водночас виконання лапаротомії вірогідно не змінювало вміст глюкози в сироватці крові, який становив 4.84 ± 0.19 ммоль/л.

Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) збільшував концентрацію глюкози в сироватці крові до 6.47 ± 0.23 ммоль/л, яка значно перевищувала значення 2-ї групи – на 39.7% ($P < 0.001$) та 4-ї групи – на 33.7% ($P < 0.001$), але істотно не відрізнялася від результату 3-ї групи.

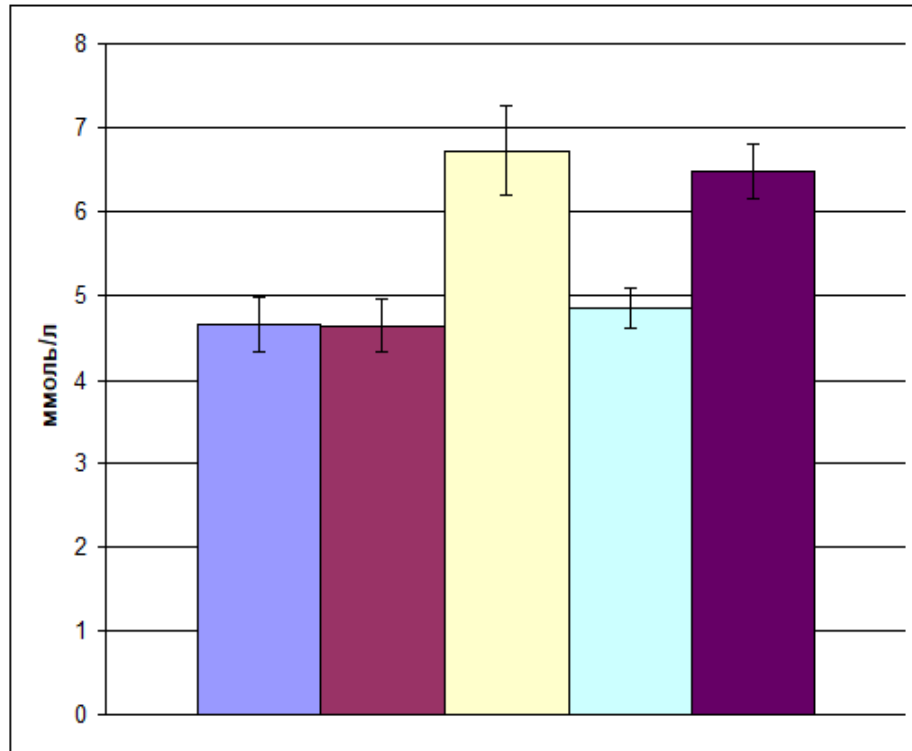


Рис. 3.3. Концентрація глюкози в сироватці крові (ммоль/л) інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

Для оцінки ліпідного спектру крові досліджували вміст у сироватці крові загального холестеролу, холестеролу ліпопротеїнів високої, низької, дуже низької щільності та триацилгліцеролів.

У інтактних щурів концентрація загального холестеролу у сироватці крові становила 18.58 ± 1.76 2.68 ± 0.25 ммоль/л (рис. 3.4).

У «хибнооперованих» тварин цей показник визначався на рівні 2.80 ± 0.34 ммоль/л, після введення ЛПС *S. typhi* – 2.95 ± 0.40 ммоль/л, після лапаротомії – 2.83 ± 0.30 ммоль/л, після лапаротомії та введення ЛПС *S. typhi* – 3.11 ± 0.35 ммоль/л. Усі ці результати істотно не відрізнялися від значень відповідних груп порівняння.

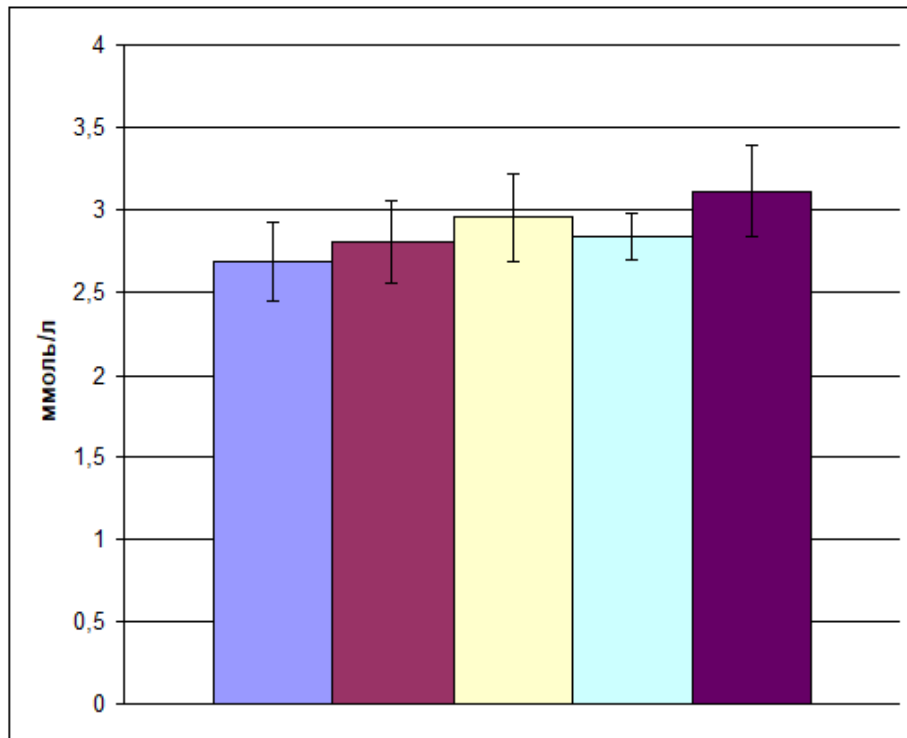


Рис. 3.4. Концентрація загального холестеролу в сироватці крові (ммоль/л) інтактних щурів (1); «хворих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

На рис. 3.5 наведено результати дослідження в сироватці крові концентрації холестеролу ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові. У інтактних щурів його вміст становив 1.09 ± 0.06 ммоль/л.

У «хворих» тварин цей показник визначався на рівні 0.94 ± 0.05 ммоль/л та істотно не відрізнявся від результату інтактної групи.

Введення ЛПС *S. typhi* «хворим» щурам значно знижувало концентрацію холестеролу ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові – до 0.76 ± 0.03 ммоль/л, що на 19.1% ($P < 0.01$) було нижчим за результат 2-ї групи.

Проте виконання лапаротомії вірогідно не змінювало вміст холестеролу ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові, який становив 1.00 ± 0.03 ммоль/л.

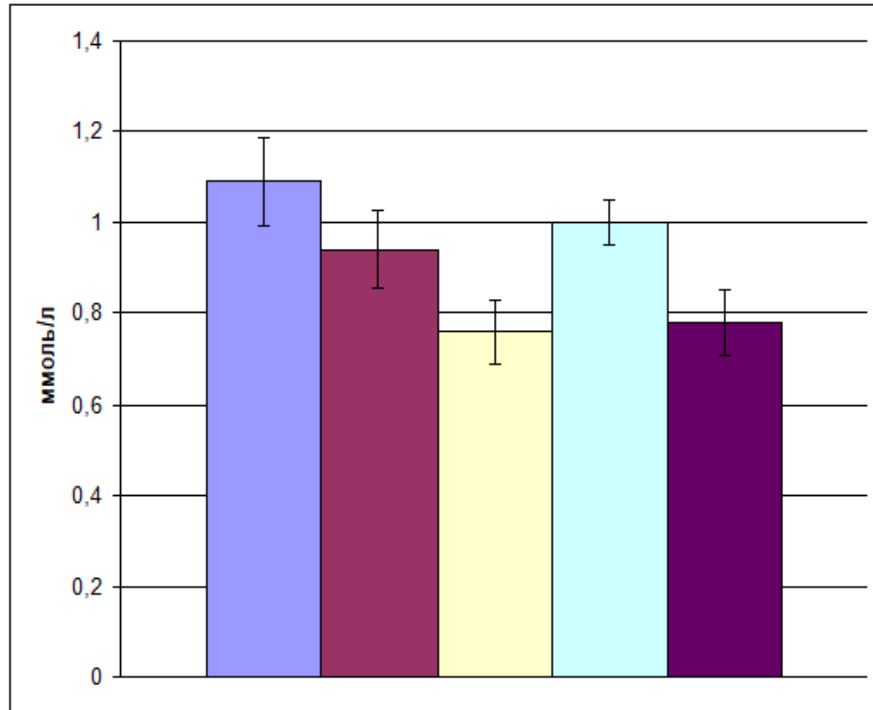


Рис. 3.5. Концентрація холестеролу ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові (ммоль/л) інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) зменшував концентрацію холестеролу ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові до 0.78 ± 0.05 ммоль/л, що було меншим за значення 2-ї групи – на 17.0% ($P < 0.05$) та 4-ї групи – на 22.0% ($P < 0.01$), але істотно не відрізнялося від результату 3-ї групи.

Рис. 3.6 висвітлює результати дослідження в сироватці крові концентрації холестеролу ліпопротеїнів низької та дуже низької

щільності в сироватці крові. У інтактних щурів їхній вміст становив 1.31 ± 0.22 та 0.28 ± 0.02 ммоль/л відповідно.

У «хибнооперованих» тварин ці показники визначалися на рівні 1.58 ± 0.32 та 0.29 ± 0.02 ммоль/л та істотно не відрізнялися від результату інтактної групи.

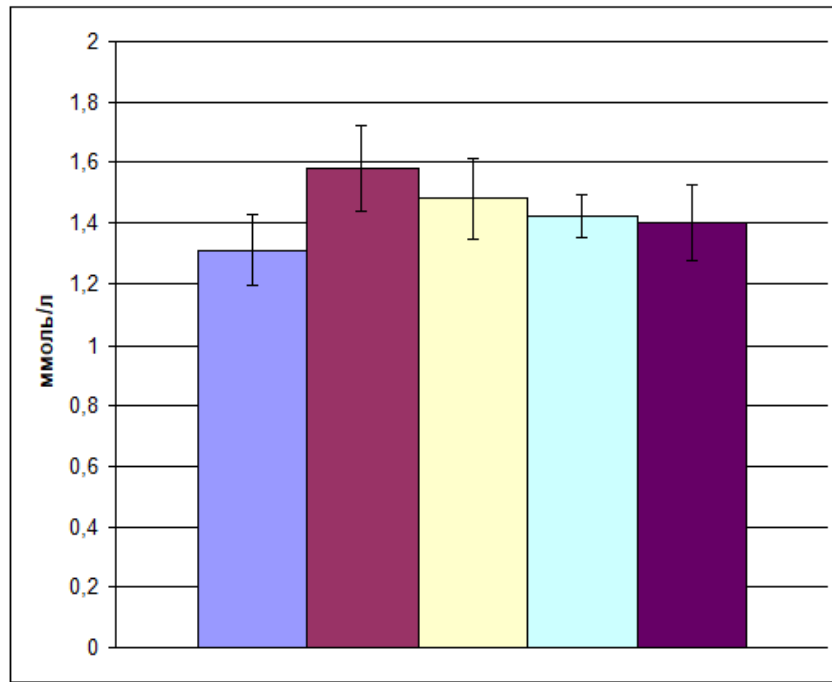
Концентрація холестеролу ліпопротеїнів низької щільності в сироватці крові щурів, які зазнавали введення ЛПС *S. typhi*, становила 1.48 ± 0.40 ммоль/л, після лапаротомії – 1.42 ± 0.26 ммоль/л, після лапаротомії та введення ЛПС *S. typhi* – 1.40 ± 0.32 ммоль/л. Усі ці результати істотно не відрізнялися від значень відповідних груп порівняння.

Проте введення ЛПС *S. typhi* значно підвищувало концентрацію холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності в сироватці крові – до 0.71 ± 0.04 ммоль/л, що у 2.44 раза ($P < 0.001$) перевищувало результат «хибнооперованих» тварин. Після лапаротомії його вміст також вірогідно підвищувався – до 0.42 ± 0.04 ммоль/л, тобто на 44.8% ($P < 0.02$) порівняно з результатом групи «хибнооперованих» щурів.

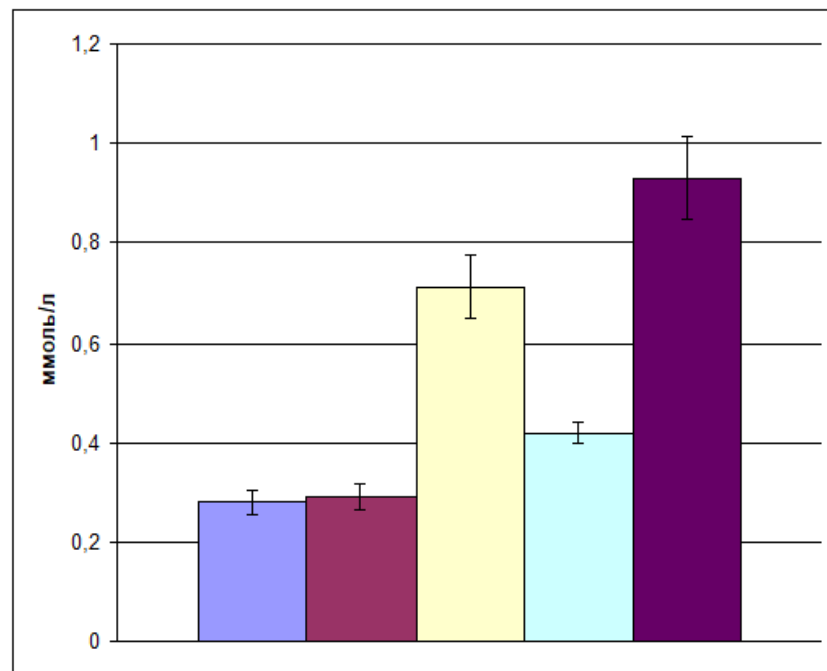
Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) збільшував концентрацію холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності в сироватці крові до 0.93 ± 0.04 ммоль/л, яка значно перевищувала значення 2-ї групи – у 3.2 раза ($P < 0.001$), 3-ї групи – на 31.0% ($P < 0.01$) та 4-ї групи – в 2.21 раза ($P < 0.001$).

Рис. 3.7 висвітлює результати дослідження в сироватці крові концентрації триацилгліцеролів у сироватці крові. У інтактних щурів їхній вміст становив 0.62 ± 0.05 ммоль/л.

У «хибнооперованих» тварин цей показник визначалися на рівні 0.63 ± 0.05 ммоль/л та істотно не відрізнявся від результату інтактної групи.



А



Б

Рис. 3.6. Концентрація холестеролу ліпопротеїнів низької (А) та дуже низької щільності (Б) в сироватці крові (ммоль/л) інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

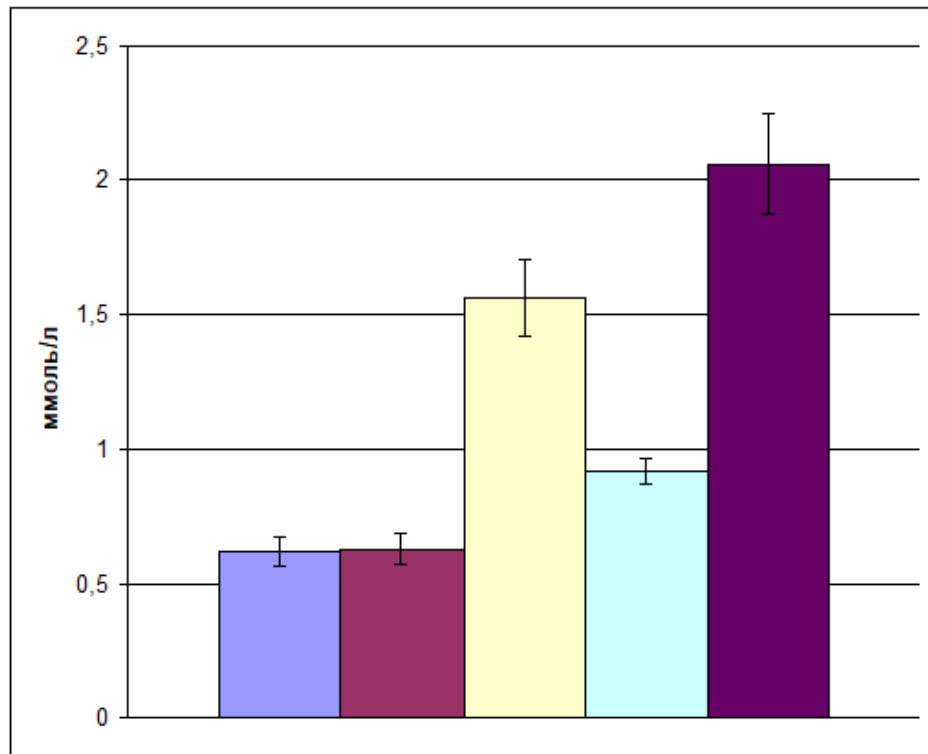


Рис. 3.7. Концентрація триацилгліцеролів в сироватці крові (ммоль/л) інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

Введення ЛПС *S. typhi* «хибнооперованим» щурам значно підвищувало концентрацію триацилгліцеролів у сироватці крові – до 1.56 ± 0.10 ммоль/л, що у 2.47 раза ($P < 0.001$) перевищувало результат 2-ї групи. Після лапаротомії їхній вміст також вірогідно підвищувався – до 0.92 ± 0.09 ммоль/л, тобто на 46.0% ($P < 0.02$) порівняно з результатом групи «хибнооперованих» щурів.

Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) збільшував концентрацію триацилгліцеролів у сироватці крові до 2.06 ± 0.10 ммоль/л, яка значно перевищувала значення 2-ї групи – у 3.27 раза ($P < 0.001$), 3-ї групи – на 32.1% ($P < 0.01$) та 4-ї групи – в 2.23 раза ($P < 0.001$).

Нами було розраховано індекс атерогенності у контрольних та дослідних групах (рис. 3.8). У інтактних щурів цей показник становив 1.45 ± 0.19 , у «хибнооперованих» тварин – 1.99 ± 0.34 , після введення ЛПС *S. typhi* – 2.85 ± 0.45 , після лапаротомії – 1.81 ± 0.24 , після лапаротомії та введення ЛПС *S. typhi* – 3.00 ± 0.35 . Усі одержані результати істотно не відрізнялися від значень відповідних груп порівняння.

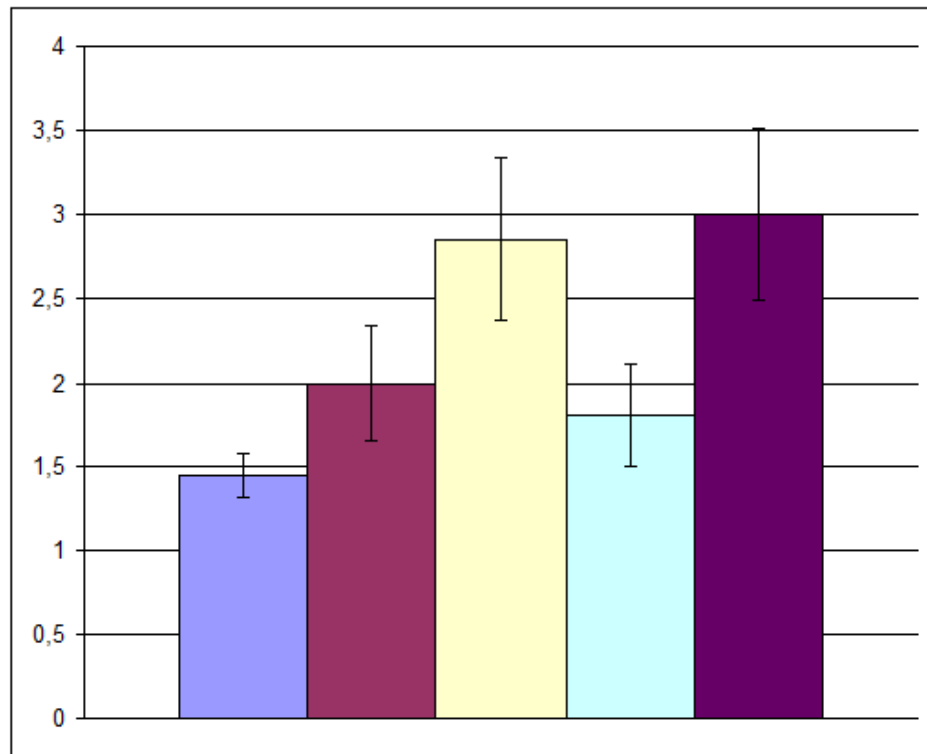


Рис. 3.8. Індекс атерогенності за даними ліпідного спектру крові інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

Висновки до п. 3.2.

1. Процедура «хибної» операції (наркоз, епіляція, фіксація, стиснення шкіри живота затискачем Мікуліча на одне клацання) суттєво не змінює вміст у сироватці крові глюкози та показники ліпідного спектру крові.

2. Введення «хибнооперованим» тваринам ЛПС *S. typhi* супроводжується розвитком гіперглікемії, дисліпопротеїнемії, гіпо- α -ліпопротеїнемії, гіпер-пре β -ліпопротеїнемії, гіпертриацилгліцеролемії.

3. Нанесення експериментальної хірургічної травми (операція лапаротомії) значно збільшує вміст холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності та триацилгліцеролів у сироватці крові, але істотно не впливає на концентрацію в ній глюкози та інших показників ліпідного спектру крові.

4. Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) супроводжується суттєвим збільшенням гіпер-пре β -ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії порівняно з окремою дією названих чинників, проте рівень гіперглікемії та гіпо- α -ліпопротеїнемії залишається на рівні групи з окремим застосуванням ЛПС *S. typhi*.

3.3. Показники системи оксиду азоту в сироватці крові щурів за умов лапаротомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi*

На рис. 3.9 наведено результати дослідження загальної активності NOS в сироватці крові. У інтактних щурів її значення становило 2.91 ± 0.26 мкмоль NO_2^- /хв•г білка.

У «хибнооперованих» тварин цей показник визначався на рівні 2.49 ± 0.26 мкмоль NO_2^- /хв•г білка та істотно не відрізнявся від результату інтактної групи.

Відтворення ЛПС-індукованої СЗВ «хибнооперованим» щурам значно підвищувало загальну активність NOS в сироватці крові – до 5.06 ± 0.25 мкмоль NO_2^- /хв•г білка, що в 2.03 раза ($P < 0.001$) перевищувало результат 2-ї групи.

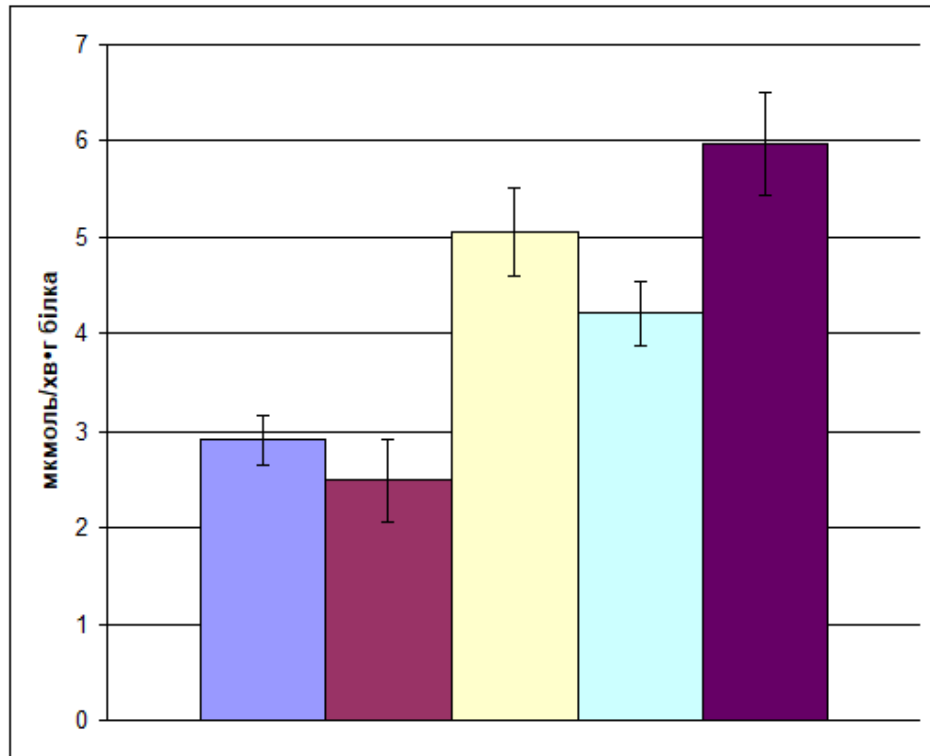


Рис. 3.9. Показники загальної активності NOS в сироватці крові (мкмоль NO₂⁻/хв•г білка) інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

Після виконання лапаротомії загальна активність NOS в сироватці крові також вірогідно зростала – до 4.21±0.32 мкмоль NO₂⁻/хв•г білка, тобто на 69.1% (P<0.01) була вищою за значення 2-ї групи («хибнооперованих» тварин).

Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) збільшував загальну активність NOS в сироватці крові до 5.97±0.36 мкмоль NO₂⁻/хв•г білка, що значно перевищувало значення 2-ї групи – в 2.39 раза (P<0.001) та 4-ї групи – на 41.8% (P<0.01), але істотно не відрізнялося від результату 3-ї групи.

На рис. 3.10 наведено результати дослідження активності конститутивних (ендотеліальної та нейрональної) ізоформ NOS в сироватці крові. У інтактних щурів значення цього показнику становило 0.27 ± 0.01 мкмоль NO_2^- /хв•г білка.

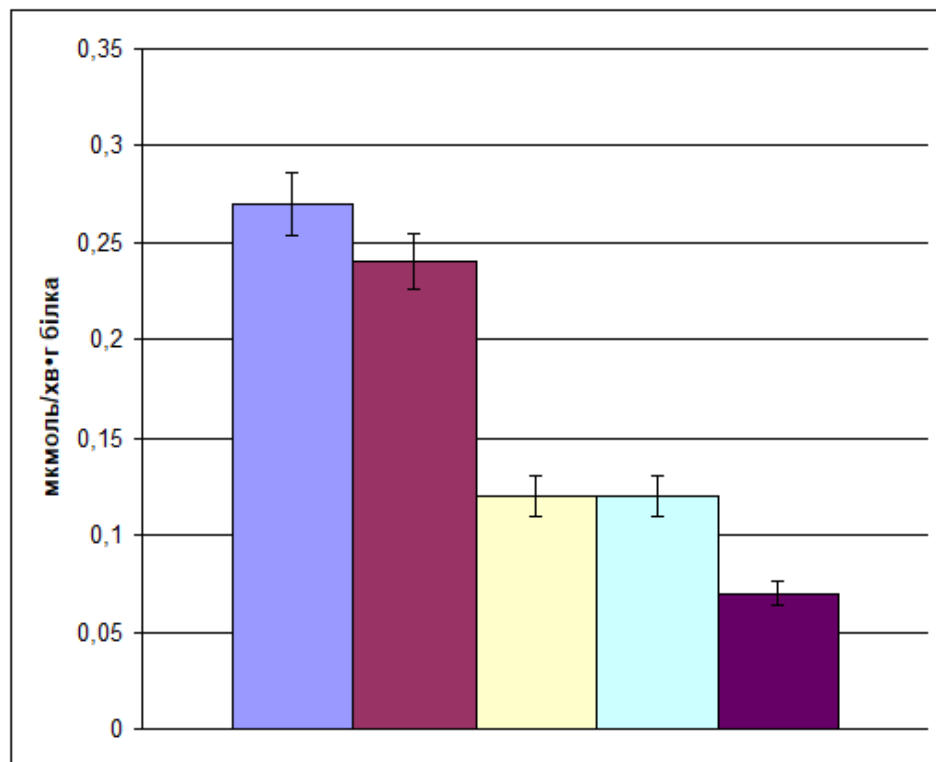


Рис. 3.10. Показники активності cNOS в сироватці крові (мкмоль NO_2^- /хв•г білка) інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

У «хибнооперованих» тварин активність cNOS в сироватці крові була на рівні 0.24 ± 0.01 мкмоль NO_2^- /хв•г білка, що суттєво не відрізнялося від результату інтактної групи.

Введення ЛПС *S. typhi* «хибнооперованим» тваринам та операція лапаротомії значно знижували активність cNOS в сироватці крові – до близьких значень: 0.12 ± 0.01 та 0.12 ± 0.02 мкмоль NO_2^- /хв•г білка

відповідно, що на 50.0% для обох ($P<0.001$) було нижчим за результат 2-ї групи.

Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) ще в більшій мірі зменшував активність cNOS в сироватці крові – до 0.07 ± 0.01 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв}\cdot\text{г}$ білка. Причому ця величина була меншою за значення 2-ї групи – на 70.8% ($P<0.001$), 3-ї групи – на 41.7% ($P<0.01$) та 4-ї групи – на 41.7% ($P<0.05$).

На рис. 3.11 наведено результати дослідження активності індукбельної ізоформи NOS в сироватці крові. У інтактних щурів її значення становило 2.64 ± 0.26 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв}\cdot\text{г}$ білка.

У «хибнооперованих» тварин цей показник визначався на рівні 2.25 ± 0.26 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв}\cdot\text{г}$ білка та істотно не відрізнявся від результату інтактної групи.

Відтворення ЛПС-індукованої СЗВ «хибнооперованим» щурам значно підвищувало активність iNOS в сироватці крові – до 4.94 ± 0.26 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв}\cdot\text{г}$ білка, що в 2.19 раза ($P<0.001$) перевищувало результат 2-ї групи.

Після виконання лапаротомії активність iNOS в сироватці крові також вірогідно зростала – до 4.08 ± 0.32 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв}\cdot\text{г}$ білка, тобто на 81.3% ($P<0.001$) була вищою за значення 2-ї групи («хибнооперованих» тварин).

Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) збільшував активність iNOS в сироватці крові до 5.90 ± 0.36 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв}\cdot\text{г}$ білка, що значно перевищувало значення 2-ї групи – в 2.62 раза ($P<0.001$) та 4-ї групи – на 44.6% ($P<0.01$), але істотно не відрізнялося від результату 3-ї групи.

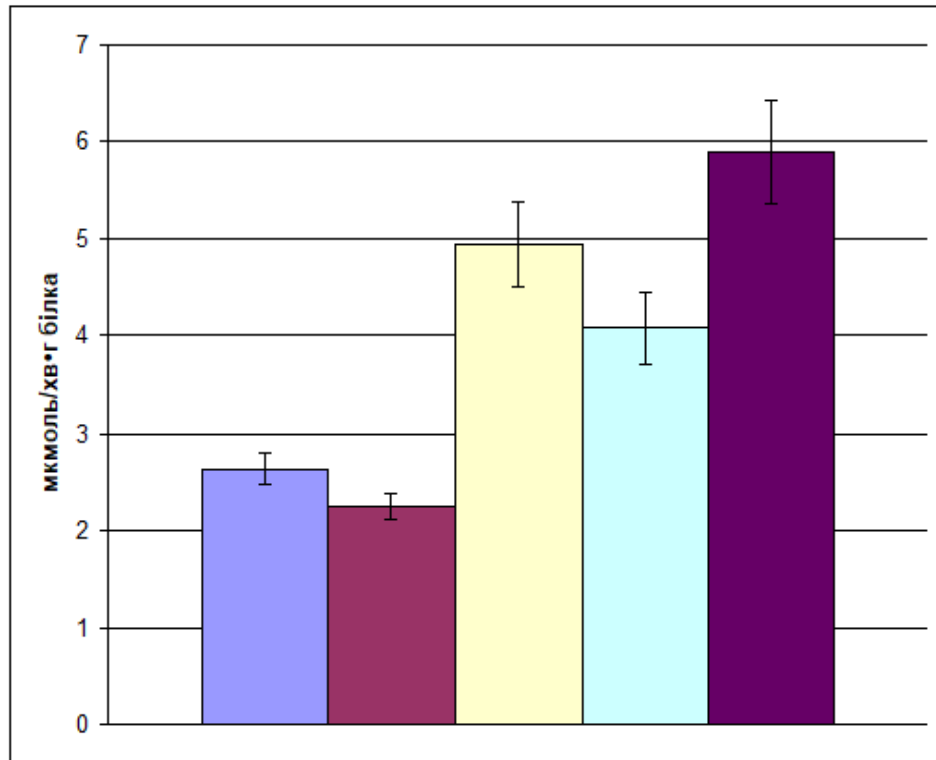


Рис. 3.11. Показники активності iNOS в сироватці крові (мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв}\cdot\text{г}\cdot\text{білка}$) інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

Висновки до п. 3.3.

1. Процедура «хибної» операції (наркоз, епіляція, фіксація, стиснення шкіри живота затискачем Мікуліча на одне клацання) суттєво не змінює в сироватці крові загальну активність NOS та активність її конститутивних та індукцибельної ізоформ.

2. Введення «хибнооперованим» тваринам ЛПС *S. typhi* та нанесення щурам експериментальної хірургічної травми (операція лапаротомії) вірогідно підвищує загальну активність NOS в сироватці крові та викликає дисбаланс величин активності її ізоформ: зростання активності iNOS при зменшенні активності cNOS.

3. Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) супроводжується суттєвим зменшенням активності сNOS порівняно з окремою дією названих чинників, проте загальна активність NOS та активність її індукцибельної ізоформи в сироватці крові залишаються на рівні групи з окремим застосуванням ЛПС *S. typhi*.

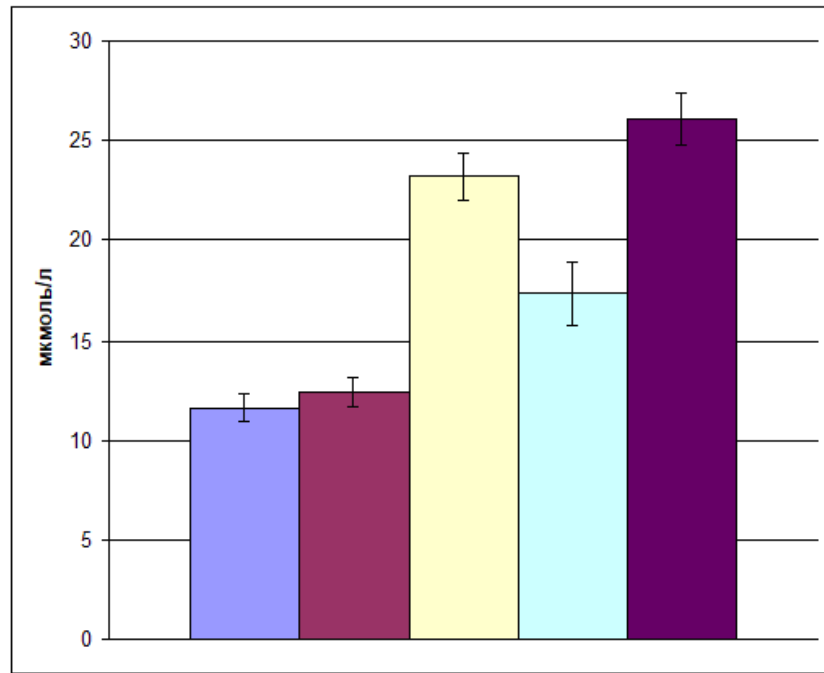
3.4. Показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного потенціалу в крові щурів за умов лапаротомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi*

На рис. 3.12 наведено результати дослідження концентрації вторинних продуктів ПОЛ – ТБК-реактантів до та після інкубації крові в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині. У інтактних щурів вміст ТБК-реактантів становив 11.61 ± 1.09 мкмоль/л (до інкубації) та 28.23 ± 2.52 мкмоль/л (після інкубації).

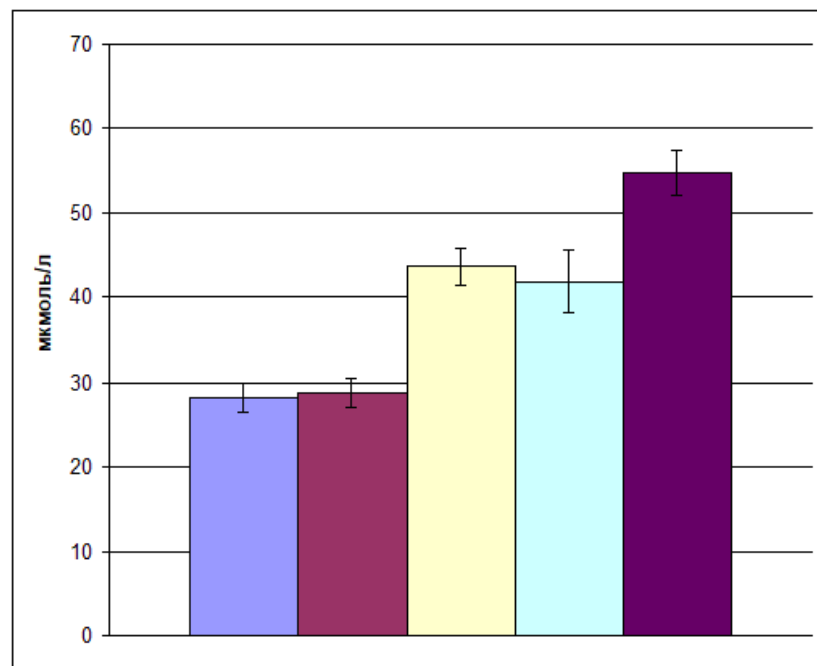
У «хибнооперованих» тварин цей показник визначався на рівні 12.40 ± 0.95 мкмоль/л (до інкубації) та 28.78 ± 2.25 мкмоль/л (після інкубації), що істотно не відрізнялося від результату інтактної групи.

Відтворення ЛПС-індукованої СЗВ у «хибнооперованих» щурів значно підвищувало концентрацію ТБК-реактантів до та після інкубації крові в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині – до 23.18 ± 0.70 та 43.65 ± 2.62 мкмоль/л відповідно, що на 86.9% ($P < 0.001$) та 51.7% ($P < 0.01$) перевищувало результат 2-ї групи.

Після виконання лапаротомії концентрацію ТБК-реактантів до та після інкубації крові в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині також вірогідно зростала – до 17.31 ± 0.54 та 41.86 ± 2.33 мкмоль/л відповідно, тобто на 39.6% ($P < 0.001$) та 45.4% ($P < 0.01$) була вищою за значення 2-ї групи («хибнооперованих» тварин).



А



Б

Рис. 3.12. Вміст ТБК-реактивів (мкмоль/л) до (А) та після (Б) інкубації крові в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині у інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) ще в більшій мірі збільшував концентрацію ТБК-реактантів до та після інкубації крові в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині – до 26.06 ± 0.63 та 54.74 ± 2.37 мкмоль/л відповідно. Причому значення цих показників були більшими за відповідні результати 2-ї групи – в 2.1 та 1.9 раза ($P < 0.001$), 3-ї групи – на 12.4 та 25.4% (обидва на рівні $P < 0.01$), 4-ї групи – на 50.5% ($P < 0.001$) та 30.8% ($P < 0.01$).

На рис. 3.13 наведено результати розрахунку приросту концентрації ТБК-реактантів за час 1.5-годинної інкубації крові в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині, що відображає рівень антиоксидантного потенціалу крові. У інтактних щурів величина цього показника становила 16.62 ± 2.54 мкмоль/л.

У «хибнооперованих» тварин цей показник становив 16.38 ± 2.56 мкмоль/л, що істотно не відрізнялося від результату інтактної групи.

Відтворення ЛПС-індукованої СЗВ у «хибнооперованих» щурів вірогідно не змінювало приріст концентрації ТБК-реактантів за час 1.5-годинної інкубації крові в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині, який становив 20.47 ± 2.97 ммоль/л.

Виконання лапаротомії змінювало приріст концентрації ТБК-реактантів за час 1.5-годинної інкубації крові в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині вірогідно зростав – до 24.55 ± 2.18 мкмоль/л, що на 49.9% ($P < 0.05$) перевищувало значення 2-ї групи.

Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) збільшував величину цього показника до 28.67 ± 2.18 мкмоль/л, що перевищувало значення 2-ї групи – на 75.0% ($P < 0.01$) та 3-ї групи – на 40.1% ($P < 0.05$), але істотно не відрізнялося від результату 4-ї групи.

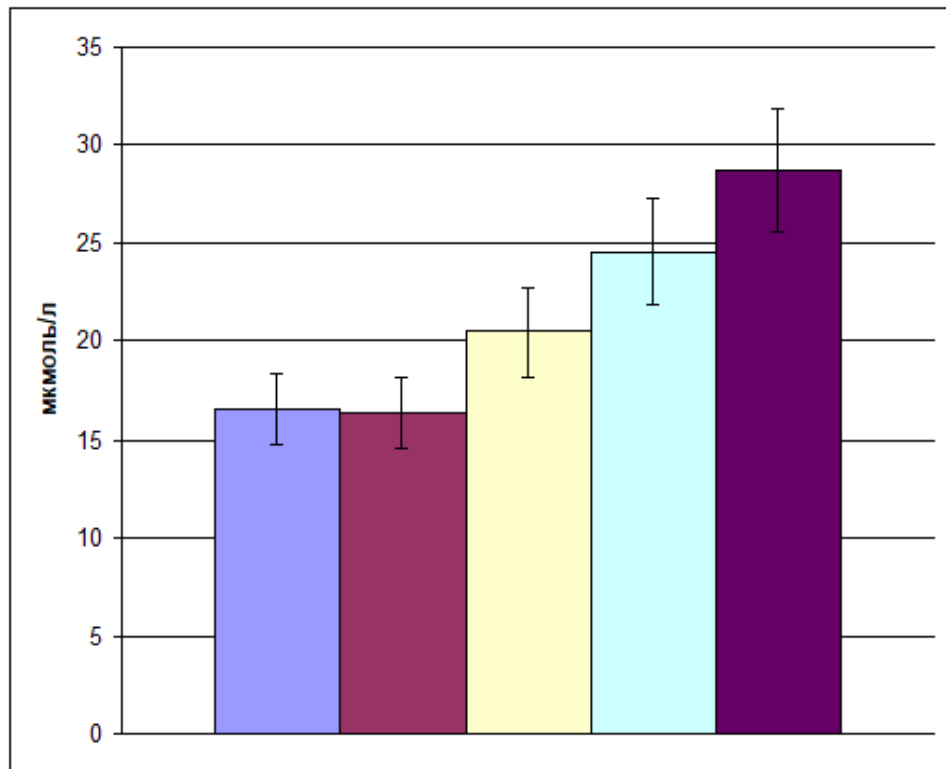


Рис. 3.13. Приріст концентрації ТБК-реактивів (мкмоль/л) за час інкубації крові у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині у інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

Висновки до п. 3.4.

1. Процедура «хибної» операції (наркоз, епіляція, фіксація, стиснення шкіри живота затискачем Мікуліча на одне клацання) суттєво не впливає на утворення вторинних продуктів ПОЛ (ТБК-реактивів) та антиоксидантний потенціал крові.

2. Введення «хибнооперованим» тваринам ЛПС *S. typhi* має ознаки компенсованого ПОЛ у крові (без істотних змін антиоксидантного потенціалу крові), що підтверджується вірогідним збільшенням концентрації ТБК-реактивів без вірогідних змін їхнього

приросту за час 1.5-годинної інкубації крові в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині.

3. Нанесення щурам експериментальної хірургічної травми (операція лапаротомії) супроводжується декомпенсованим ПОЛ у крові (з істотним зменшенням антиоксидантного потенціалу крові), що підтверджується вірогідним збільшенням концентрації ТБК-реактивів із зростанням їхнього приросту за час 1.5-годинної інкубації крові в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині.

4. Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) має ознаки декомпенсованого ПОЛ у крові (з істотним зменшенням антиоксидантного потенціалу крові) на рівні групи з окремим відтворенням експериментальної хірургічної травми (лапаротомією).

3.5. Показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів за умов лапаротомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi*

Розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки оцінювали за швидкістю продукції супероксидного аніон-радикала різними джерелами (мікросомами та cNOS при порушенні її спряження, мітохондріями та Nox лейкоцитів), активністю NOS та її ізоформ, утворенням високоактивного пероксинітриту.

На рис. 3.14 наведено результати дослідження в гомогенаті тканин тонкої кишки щурів вироблення супероксидного аніон-радикала мікросомами та cNOS. У інтактних щурів його вміст становив 25.18 ± 0.58 нмоль/с·г.

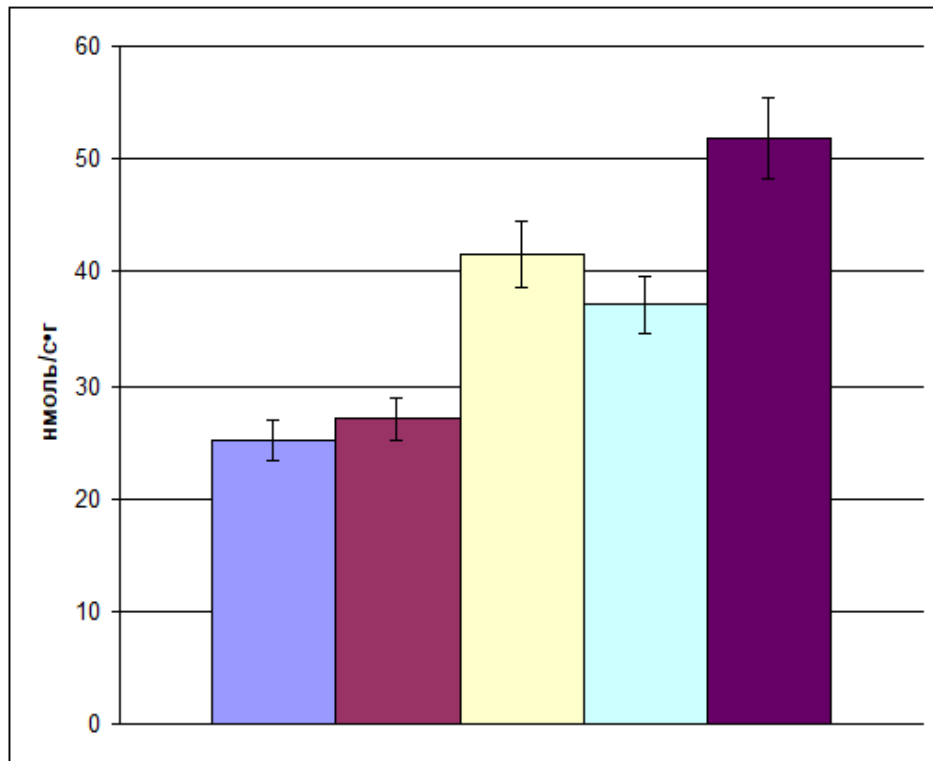


Рис. 3.14. Продукція супероксидного аніон-радикала (нмоль/с·г) мікросомами та sNOS у гомогенаті тканин тонкої кишки інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

У «хибнооперованих» тварин цей показник визначався на рівні 27.06 ± 0.67 нмоль/с·г та істотно не відрізнявся від результату інтактної групи.

Введення ЛПС *S. typhi* «хибнооперованим» щурам також вірогідно підвищувало продукцію супероксидного аніон-радикала мікросомами та sNOS в гомогенаті тканин тонкої кишки щурів – до 41.57 ± 1.67 нмоль/с·г, тобто на 53.6% ($P < 0.001$) порівняно з результатом 2-ї групи.

Після лапаротомії вміст цього радикала також підвищувався – до 37.04 ± 0.95 нмоль/с·г, тобто на 36.9% ($P < 0.001$) порівняно зі значенням групи «хибнооперованих» щурів.

Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) збільшував продукцію супероксидного аніон-радикала мітросомами та сNOS в гомогенаті тканин тонкої кишки щурів – до 51.79 ± 1.09 нмоль/с·г, яка значно перевищувала значення 2-ї групи – на 91.4%, 3-ї групи – на 24.6% та 4-ї групи – на 39.8% (всі на рівні $P < 0.001$).

На рис. 3.15 наведено результати дослідження в гомогенаті тканин тонкої кишки щурів вироблення супероксидного аніон-радикала мітохондріальним електронотранспортним ланцюгом. У інтактних щурів його вміст становив 34.02 ± 0.69 нмоль/с·г.

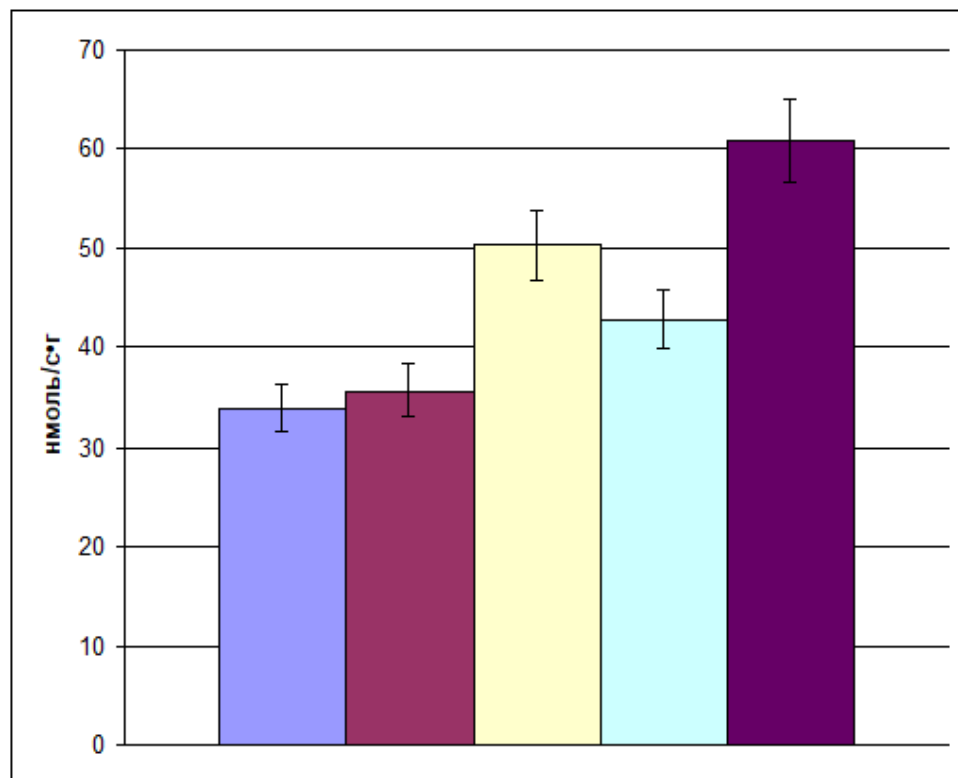


Рис. 3.15. Продукція супероксидного аніон-радикала (нмоль/с·г) мітохондріями у гомогенаті тканин тонкої кишки інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

У «хибнооперованих» тварин величина цього показника становила 35.76 ± 0.93 нмоль/с·г, що істотно не відрізнялося від результату інтактної групи.

Введення ЛПС *S. typhi* «хибнооперованим» щурам також вірогідно підвищувало продукцію супероксидного аніон-радикала мітохондріями в гомогенаті тканин тонкої кишки щурів – до 50.30 ± 1.05 нмоль/с·г, тобто на 40.7% ($P < 0.001$) порівняно з результатом 2-ї групи.

Після лапаротомії вміст цього радикала також підвищувався – до 42.79 ± 0.74 нмоль/с·г, тобто на 19.7% ($P < 0.001$) порівняно зі значенням групи «хибнооперованих» щурів.

Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) збільшував продукцію супероксидного аніон-радикала мітохондріями в гомогенаті тканин тонкої кишки щурів – до 60.86 ± 1.58 нмоль/с·г, яка значно перевищувала значення 2-ї групи – на 70.2%, 3-ї групи – на 21.0% та 4-ї групи – на 42.2% (всі на рівні $P < 0.001$).

На рис. 3.16 наведено результати дослідження в гомогенаті тканин тонкої кишки щурів вироблення супероксидного аніон-радикала NADPH-оксидазою лейкоцитів (Nox). У інтактних щурів його вміст становив 1.81 ± 0.03 нмоль/с·г.

У «хибнооперованих» тварин величина цього показника була 1.75 ± 0.07 нмоль/с·г, що істотно не відрізнялося від результату інтактної групи.

Введення ЛПС *S. typhi* «хибнооперованим» щурам також вірогідно підвищувало продукцію супероксидного аніон-радикала Nox лейкоцитів в гомогенаті тканин тонкої кишки щурів – до 2.68 ± 0.05 нмоль/с·г, тобто на 53.1% ($P < 0.001$) порівняно з результатом 2-ї групи.

Після лапаротомії вміст цього радикала також підвищувався – до 2.23 ± 0.04 нмоль/с·г, тобто на 27.4% ($P < 0.001$) порівняно зі значенням групи «хибнооперованих» щурів.

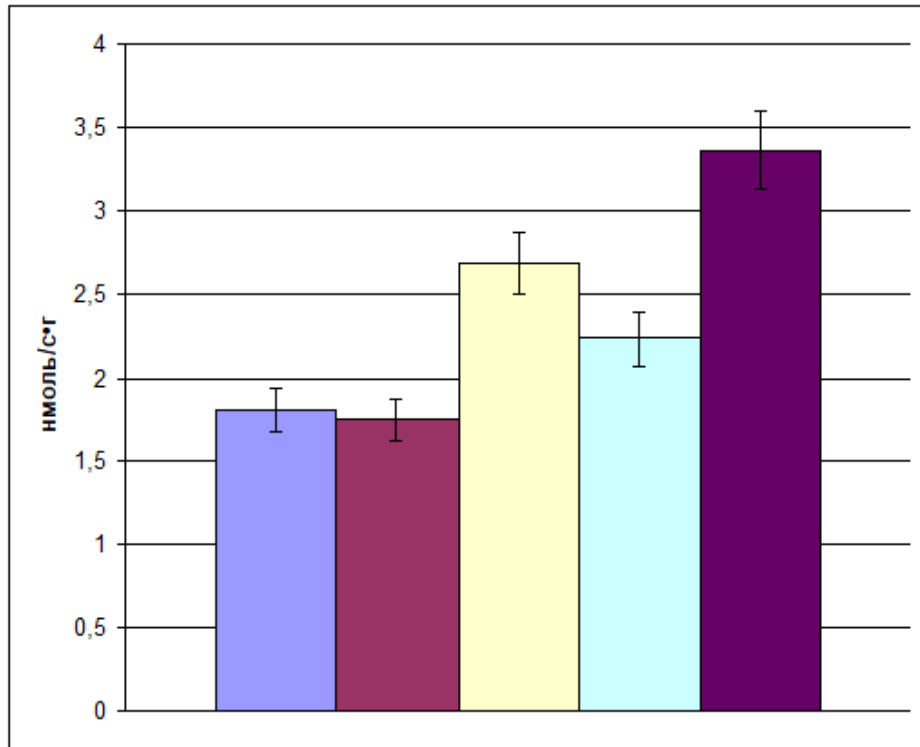


Рис. 3.16. Продукція супероксидного аніон-радикала (нмоль/с·г) Nox лейкоцитів у гомогенаті тканин тонкої кишки інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) збільшував продукцію супероксидного аніон-радикала Nox лейкоцитів в гомогенаті тканин тонкої кишки щурів – до 3.36 ± 0.07 нмоль/с·г, яка значно перевищувала значення 2-ї групи – на 92.0%, 3-ї групи – на 25.4% та 4-ї групи – на 50.7% (всі на рівні $P < 0.001$).

На рис. 3.17 наведено результати дослідження загальної активності NOS у гомогенаті тканин тонкої кишки. У інтактних щурів величина цього показника становила 7.76 ± 0.58 мкмоль NO_2^- /хв·г білка.

У «хибнооперованих» тварин загальна активність NOS у гомогенаті тканин тонкої кишки становила 6.76 ± 0.59 мкмоль NO_2^- /г·хв., що істотно не відрізнялося від результату інтактної групи.

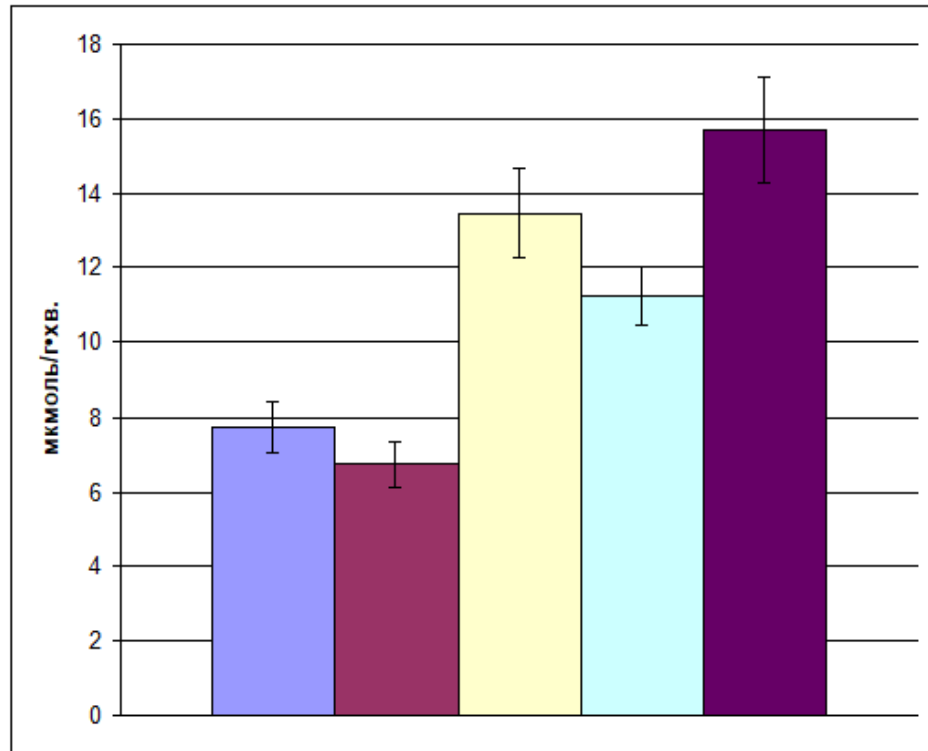


Рис. 3.17. Загальна активність NOS (мкмоль NO_2^- /хв•г білка) у гомогенаті тканин тонкої кишки інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

Відтворення ЛПС-індукованої СЗВ «хибнооперованим» щурам значно підвищувало загальну активність NOS у гомогенаті тканин тонкої кишки – до 13.45 ± 0.51 мкмоль NO /хв•г білка, що в 1.99 раза ($P < 0.001$) перевищувало результат 2-ї групи.

Після виконання лапаротомії загальна активність NOS у гомогенаті тканин тонкої кишки також вірогідно зростала – до 11.21 ± 0.70 мкмоль NO_2^- /хв•г білка, тобто на 65.8% ($P < 0.01$) була вищою за значення 2-ї групи («хибнооперованих» тварин).

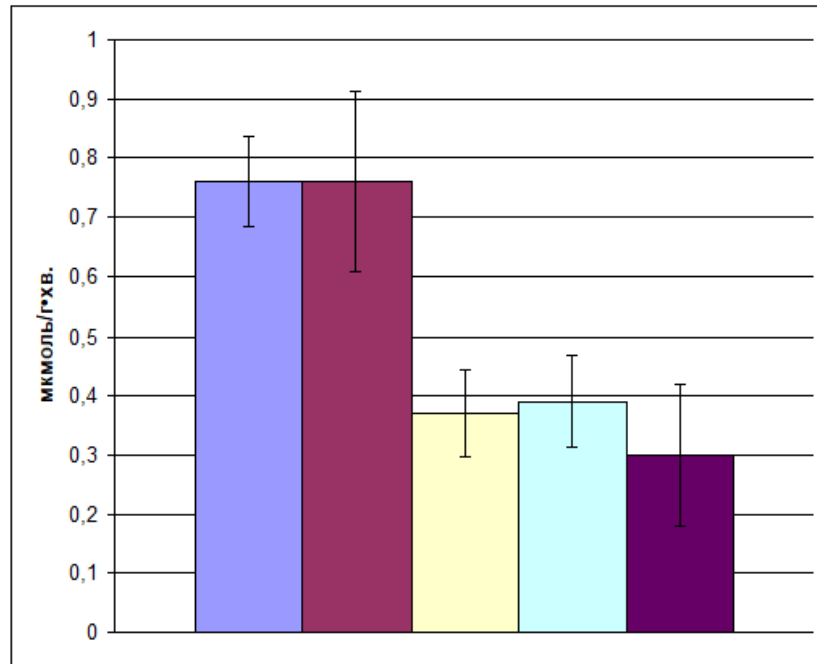
Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) збільшував загальну активність NOS у гомогенаті тканин тонкої кишки – до 15.7 ± 1.01 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що значно перевищувало значення 2-ї групи – в 2.32 раза ($P < 0.001$) та 4-ї групи – на 40.1% ($P < 0.01$), але істотно не відрізнялося від результату 3-ї групи.

На рис. 3.18 наведено результати дослідження активності конститутивної та індукбельної ізоформ NOS у гомогенаті тканин тонкої кишки. У інтактних щурів значення цих показників становили 0.76 ± 0.08 та 7.00 ± 0.62 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка відповідно.

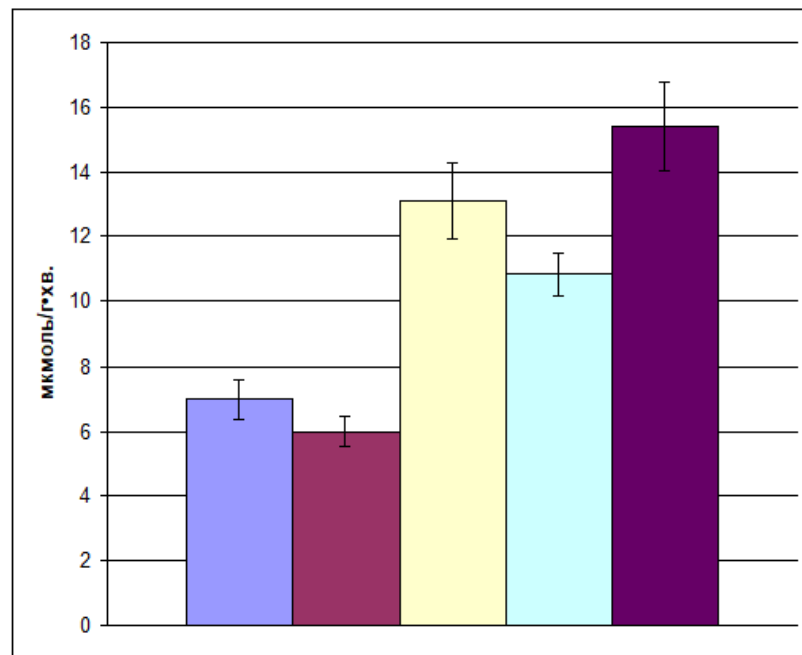
У «хибнооперованих» тварин величини активності cNOS та iNOS у гомогенаті тканин тонкої кишки були на рівні 0.76 ± 0.15 та 6.00 ± 0.47 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що суттєво не відрізнялося від результату інтактної групи.

Введення ЛПС *S. typhi* «хибнооперованим» тваринам та операція лапаротомії значно знижували активність cNOS у гомогенаті тканин тонкої кишки – до 0.37 ± 0.07 та 0.39 ± 0.06 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка відповідно, що на 51.3 та 48.7% (обидва значення на рівні $P < 0.05$) було нижчим за відповідні результати 2-ї групи. Активність iNOS у гомогенаті тканин тонкої кишки за цих умов, навпаки, значно збільшувалася – до 13.08 ± 0.51 та 10.82 ± 0.72 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка відповідно, що в 2.18 та 1.8 раза (обидва значення на рівні $P < 0.001$) перевищувало відповідні результати 2-ї групи.

Активність cNOS у гомогенаті тканин тонкої кишки при поєднаному впливі хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) становила 0.30 ± 0.12 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що було на 60.5% ($P < 0.05$) меншим за значення 2-ї групи, але суттєво не відрізнялося від результатів 3-ї та 4-ї груп.



А



Б

Рис. 3.18. Активність ізоформ NOS (мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{г}\cdot\text{хв.}$): конститутивних (А) та індукцйбельної (Б) у гомогенаті тканин тонкої кишки інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

Активність iNOS за цих умов підвищувалася до 15.40 ± 0.98 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що значно перевищувало значення 2-ї групи – в 2.56 раза ($P < 0.001$) та 4-ї групи – на 42.3% ($P < 0.01$), але істотно не відрізнялося від результату 3-ї групи.

Для дослідження cNOS-залежного шляху утворення супероксидного аніон-радикала нами було розраховано індекс спряження cNOS за даними продукції цього радикала NADPH-залежною електронотранспортною системою та активності cNOS в гомогенаті тканин тонкої кишки (рис. 3.19). У інтактних щурів величина цього показника становила 0.030 ± 0.003 .

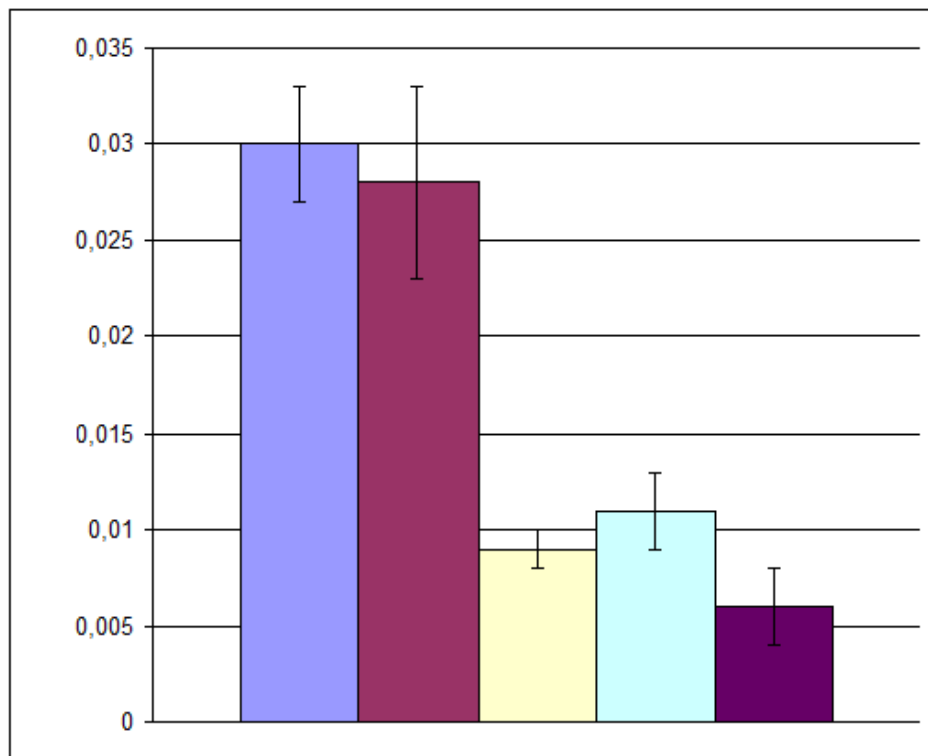


Рис. 3.19. Індекс спряження cNOS у тканинах тонкої кишки інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

У «хибнооперованих» тварин індекс спряження cNOS становив 0.028 ± 0.005 , що істотно не відрізнялося від результату інтактної групи.

Відтворення ЛПС-індукованої СЗВ «хибнооперованим» щурам та відтворення хірургічної травми (лапаротомії) вірогідно зменшувало величини індексу спряження cNOS – до 0.009 ± 0.001 та 0.011 ± 0.002 відповідно, що в 67.9 та 60.7% (обидві при значенні $P < 0.01$) були нижчими за відповідні результати 2-ї групи.

Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) знижував індекс спряження cNOS – до 0.006 ± 0.002 , що було на 78.6% ($P < 0.01$) меншим за значення 2-ї групи, але суттєво не відрізнялося від відповідних результатів 3-ї та 4-ї груп.

Однчасне утворення супероксидного аніон-радикала різними джерелами та надмірний індукцибельний синтез оксиду азоту створюють передумови для утворення такого високотоксичного метаболіту, як пероксинітрит.

На рис. 3.20 наведено результати дослідження вмісту пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у гомогенаті тканин тонкої кишки. У інтактних щурів величина цього показника становила 1.13 ± 0.05 мкмоль/г.

У «хибнооперованих» тварин концентрація пероксинітритів у гомогенаті тканин тонкої кишки становила 1.17 ± 0.04 мкмоль/г, що істотно не відрізнялося від результату інтактної групи.

Введення ЛПС *S. typhi* «хибнооперованим» щурам також вірогідно підвищувало вміст пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у гомогенаті тканин тонкої кишки – до 1.74 ± 0.07 мкмоль/г, тобто на 48.7% ($P < 0.001$) порівняно з результатом 2-ї групи.

Після лапаротомії концентрація цієї сполуки також підвищувалася – до 1.73 ± 0.05 мкмоль/г, тобто на 47.9% ($P < 0.001$) порівняно зі значенням групи «хибнооперованих» щурів.

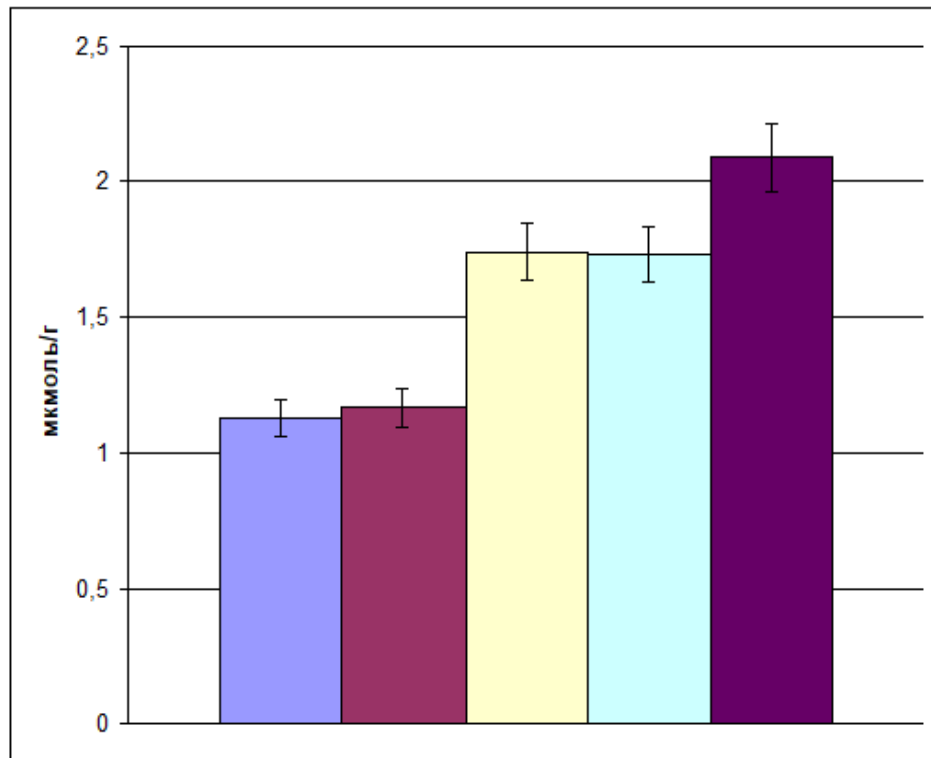


Рис. 3.20. Вміст пероксинітритів (мкмоль/г) у гомогенаті тканин тонкої кишки інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) збільшував вміст пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у гомогенаті тканин тонкої кишки – до 2.09 ± 0.04 мкмоль/г, який значно перевищував результат 2-ї групи – на 78.6%, 3-ї групи – на 20.1% та 4-ї групи – на 20.8% (всі на рівні $P < 0.001$).

Висновки до п. 3.5.

1. Процедура «хибної» операції (наркоз, епіляція, фіксація, стиснення шкіри живота затискачем Мікуліча на одне клацання) суттєво не змінює показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів: продукцію супероксидного аніон-радикала різними

джерелами (мікросомами та cNOS при порушенні її спряження, мітохондріями та Nox лейкоцитів), загальну активність NOS та активність її конститутивних та індукцибельної ізоформ, утворення пероксинітриду.

2. Введення «хибнооперованим» тваринам ЛПС *S. typhi* та нанесення щурам експериментальної хірургічної травми (операція лапаротомії) суттєво збільшують продукцію супероксидного аніон-радикала різними джерелами (мікросомами та cNOS у неспряженому стані, мітохондріями та Nox лейкоцитів), загальну активність NOS та активність її індукцибельної ізоформи, утворення пероксинітриду у тканинах тонкої кишки щурів при зменшенні у них конститутивного синтезу оксиду азоту.

3. Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) супроводжується суттєвим збільшенням вироблення супероксидного аніон-радикала різними джерелами (мікросомами, мітохондріями та Nox лейкоцитів) та концентрації пероксинітриду в тканинах тонкої кишки щурів порівняно з окремою дією названих чинників, проте активність NOS (загальна та її ізоформ) залишається на рівні групи з окремим застосуванням ЛПС *S. typhi*.

3.6. Показники деструкції сполучної тканини тонкої кишки щурів за умов лапаротомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi*

Про деструкцію сполучної тканини тонкої кишки щурів судили за змінами вмісту мономерів колагену та глікопротеїнів – компонентів сполучної тканини тонкої кишки.

На рис. 3.21 наведено результати дослідження в гомогенаті тканин тонкої кишки щурів концентрації вільного оксипроліну, що відображає

стан колагенолізу. У інтактних щурів вміст вільного оксипроліну становив 2.90 ± 0.10 мкмоль/г.

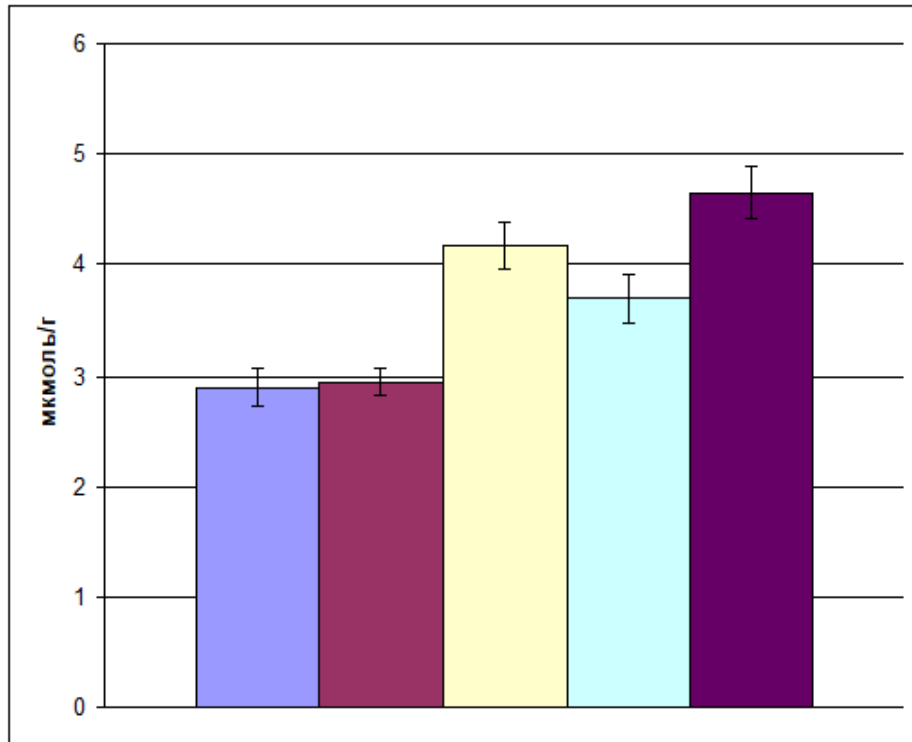


Рис. 3.21. Концентрація вільного оксипроліну (мкмоль/г) у гомогенаті тканин тонкої кишки інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

У «хибнооперованих» тварин цей показник визначався на рівні 2.95 ± 0.06 мкмоль/г та істотно не відрізнявся від результату інтактної групи.

Введення ЛПС *S. typhi* «хибнооперованим» щурам також вірогідно підвищувало концентрацію вільного оксипроліну в гомогенаті тканин тонкої кишки щурів – до 4.17 ± 0.12 мкмоль/г, тобто на 41.4% ($P < 0.001$) порівняно з результатом 2-ї групи.

Після лапаротомії вміст цієї сполуки також підвищувався – до 3.69 ± 0.07 мкмоль/г, тобто на 25.1% ($P < 0.001$) порівняно зі значенням групи «хибнооперованих» щурів.

Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) збільшував вміст вільного оксипроліну в гомогенаті тканин тонкої кишки щурів – до 4.65 ± 0.11 мкмоль/г, який значно перевищував результат 2-ї групи – на 57.6% ($P < 0.001$), 3-ї групи – на 11.5% ($P < 0.02$) та 4-ї групи – на 26.0% ($P < 0.001$).

На рис. 3.22 наведено результати дослідження в гомогенаті тканин тонкої кишки щурів концентрації NANA, що відображає рівень деполімеризації сіалоглікопротеїнів. У інтактних щурів вміст NANA становив 3.95 ± 0.18 мг/г.

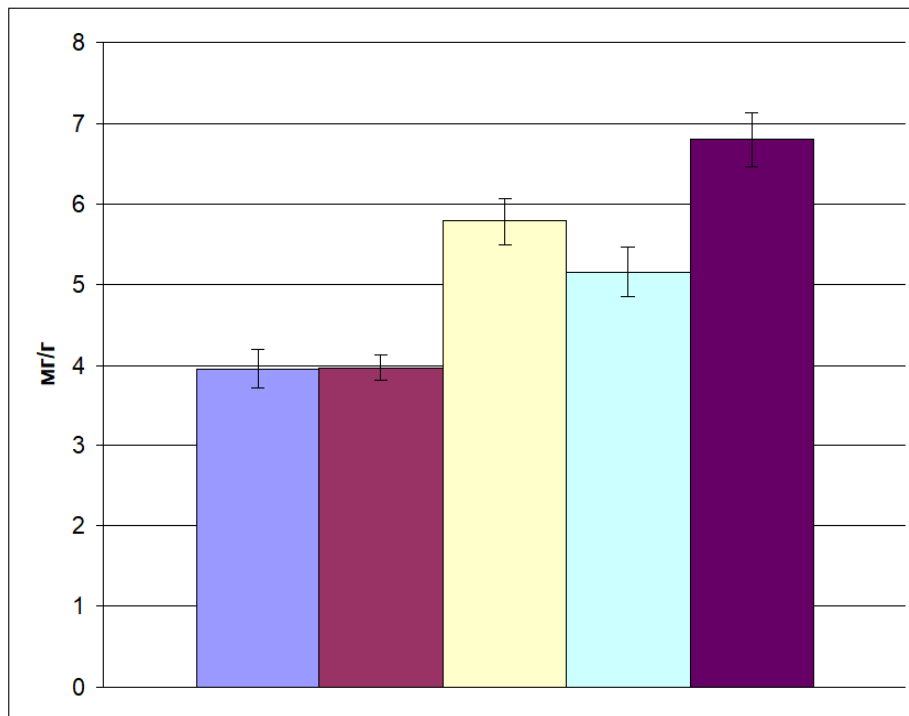


Рис. 3.22. Концентрація NANA (мг/г) у гомогенаті тканин тонкої кишки інтактних щурів (1); «хибнооперованих» тварин (2); після введення останнім ліпополісахариду *S. typhi* (3); після лапаротомії (4); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (5).

У «хибнооперованих» тварин цей показник сягав 3.97 ± 0.12 мг/г та істотно не відрізнявся від результату інтактної групи.

Введення ЛПС *S. typhi* «хибнооперованим» щурам підвищувало концентрацію NANA в гомогенаті тканин тонкої кишки щурів – до 5.78 ± 0.07 мг/г, тобто на 45.6% ($P < 0.001$) порівняно з результатом 2-ї групи.

Після лапаротомії вміст цієї сполуки також підвищувався – до 5.15 ± 0.31 мг/г, тобто на 29.7% ($P < 0.01$) порівняно зі значенням групи «хибнооперованих» щурів.

Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) збільшував вміст NANA в гомогенаті тканин тонкої кишки щурів – до 6.80 ± 0.36 мг/г. Цей показник значно перевищував результат 2-ї групи – на 71.3% ($P < 0.001$), 3-ї групи – на 17.6% ($P < 0.02$) та 4-ї групи – на 32.0% ($P < 0.01$).

Висновки до п. 3.6.

1. Процедура «хибної» операції (наркоз, епіляція, фіксація, стиснення шкіри живота затискачем Мікуліча на одне клацання) не супроводжується деструкцією сполучної тканини (колагену та сіалоглікопротеїнів) тонкої кишки щурів.

2. Введення «хибнооперованим» тваринам ЛПС *S. typhi* та нанесення щурам експериментальної хірургічної травми (операція лапаротомії) викликає деполімеризацію біополімерів сполучної тканини тонкої кишки щурів, що підтверджується вірогідним збільшенням у ній концентрації мономерів колагену та сіалоглікопротеїнів – вільного оксипроліну та NANA відповідно.

3. При поєднанні хірургічної травми (лапаротомії) з відтворенням ЛПС-індукованої СЗВ рівень колагенолізу та деполімеризації

сіалоглікопротеїнів у тканинах тонкої кишки щурів перевищує такий при окремій дії названих чинників.

Матеріали цього розділу оприлюдненні в статтях [34, 35] і тезах [18, 20].

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ЧИННИКІВ NF-κB І Nrf2 НА МЕТАБОЛІЗМ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ У ПІСЛЯ НАНЕСЕННЯ АБДОМІНАЛЬНОЇ ХІРУРГІЧНОЇ ТРАВМИ (ЛАПАРАТОМІЇ) ЗА УМОВ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

4.1. Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на маркери хірургічного стресу та гострофазової відповіді за умов лапаратомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi*

Застосування інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію та індуктора сигнальної системи Nrf2 /ARE диметилфумарату за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаратомії) та ЛПС *S. typhi* суттєво зменшувало концентрацію кортизолу в плазмі крові (рис. 4.1) – до 26.73 ± 0.84 та 25.25 ± 1.96 нмоль/л відповідно, що на 30.3 та 34.2% (усі на рівні $P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 5-ї групи.

Введення водорозчинної форми кверцетину – біофлавоноїду, здатному як пригнічувати як активацію NF-κB, так і індукувати систему Nrf2 /ARE, також значно знижувало вміст кортизолу в плазмі крові – до 20.29 ± 1.10 нмоль/л, що на 47.1% ($P < 0.001$) було меншим за значення 5-ї групи. До того ж концентрація кортизолу, на відміну від такої при дії піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату, нормалізувалася, тобто вірогідно не відрізнялася від результату 2-ї групи.

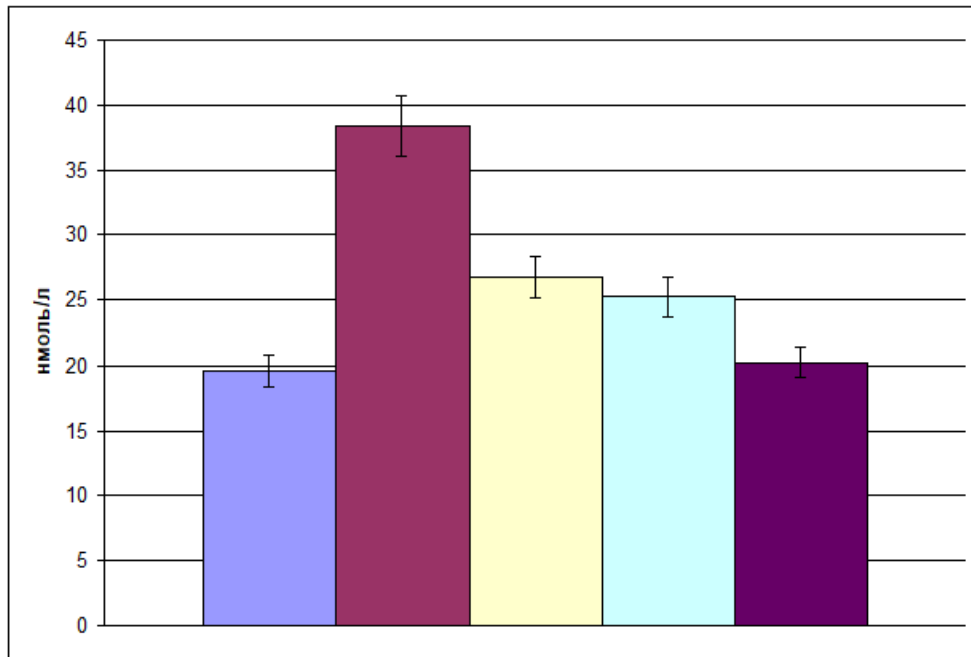


Рис. 4.1. Концентрація кортизолу в плазмі крові (нмоль/л) «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

При статистичному аналізі різниці в концентрації кортизолу в плазмі крові при застосуванні специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 не виявлено. Проте величина цього показника при призначенні водорозчинної форми кверцетину була вірогідно нижчою за значення груп із застосуванням піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату – на 24.1% ($P < 0.001$) та на 19.6% ($P < 0.05$) відповідно.

Як піролідиндитіокарбамат амонію, так і диметилфумарат за умов експерименту значно зменшували концентрацію церулоплазміну в сироватці крові (рис. 4.2) – до 272.6 ± 26.1 та 256.0 ± 19.0 мг/л відповідно, що на 36.9 та 40.7% (усі на рівні $P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 5-ї групи.

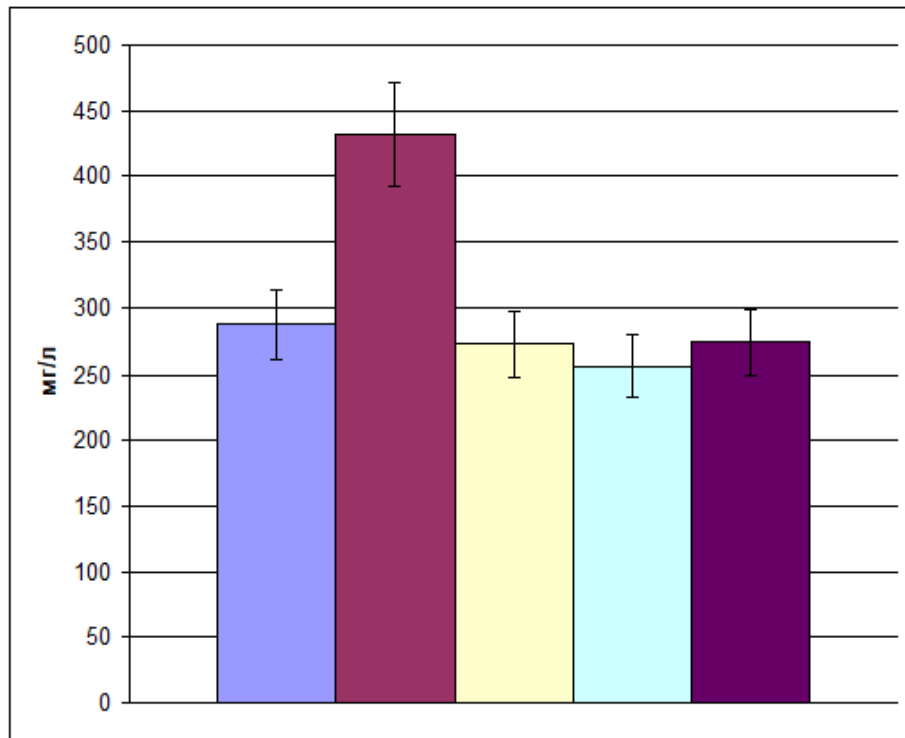


Рис. 4.2. Концентрація церулоплазміну в сироватці крові (мг/л) у «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умовах піролідіндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Введення водорозчинної форми кверцетину знижувало вміст церулоплазміну в сироватці крові – до 273.4 ± 31.1 мг/л, що на 36.7% ($P < 0.01$) було меншим за значення 5-ї групи.

При множинному порівнянні різниці в концентрації церулоплазміну в сироватці крові при застосуванні наведених модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 не виявлено.

Висновки до п. 4.1.

1. Застосування інгібітора активації NF- κ B піролідіндитіокарбамату амонію, індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату, а також водорозчинної форми кверцетину за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС

S. typhi значно зменшує концентрацію кортизолу в плазмі крові та вміст церулоплазміну в сироватці крові.

2. При статистичному аналізі різниці в концентрації кортизолу в плазмі крові при застосуванні специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 не виявлено. Проте величина цього показника при призначенні водорозчинної форми кверцетину вірогідно поступалася значенням груп із застосуванням піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату.

3. Активація стресреалізуючої системи, маркером якої є збільшення концентрації кортизолу в плазмі крові, за умов експерименту пов'язана з позитивним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF-κB та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 /ARE.

4. Розвиток системної запальної відповіді, маркером якої є збільшення вмісту церулоплазміну в сироватці крові, також за умов експерименту пов'язаний з позитивним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF-κB та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 /ARE.

4.2. Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники вуглеводного та ліпідного метаболізму в сироватці крові щурів за умов лапаротомії та внутрішньоочеревиного введення ліпополісахариду *S. typhi*

Застосування інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію та індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* суттєво зменшувало концентрацію глюкози в сироватці крові (рис. 4.3) – до 4.14 ± 0.22 та 3.15 ± 0.21 ммоль/л відповідно, що на 36.0 та

51.3% (усі на рівні $P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 5-ї групи.

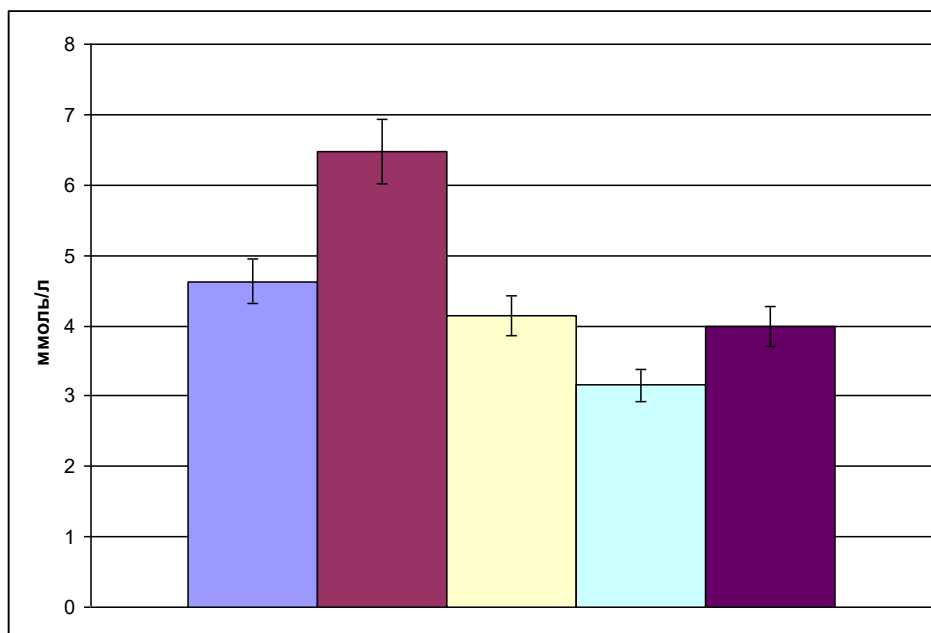


Рис. 4.3. Концентрація глюкози в сироватці крові (ммоль/л) «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Введення водорозчинної форми кверцетину знижувало вміст глюкози в сироватці крові – до 3.99 ± 0.17 ммоль/л, що на 38.3% ($P < 0.001$) було меншим за значення 5-ї групи.

При статистичному аналізі різниці в концентрації глюкози в сироватці крові при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію та водорозчинної форми кверцетину не виявлено. Проте величина цього показника при призначенні диметилфумарату була вірогідно нижчою за значення груп із застосуванням названих вище сполук – на 23.9 та 21.1% (обидва на рівні $P < 0.01$) відповідно.

Концентрація загального холестеролу у сироватці крові (рис. 4.4) за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС

S. typhi становила: при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію – 2.84 ± 0.18 ммоль/л; при застосуванні диметилфумарату – 2.80 ± 0.33 ммоль/л; при застосуванні водорозчинної форми кверцетину – 2.79 ± 0.28 ммоль/л. Усі ці результати істотно не відрізнялися від відповідних значень 5-ї групи.

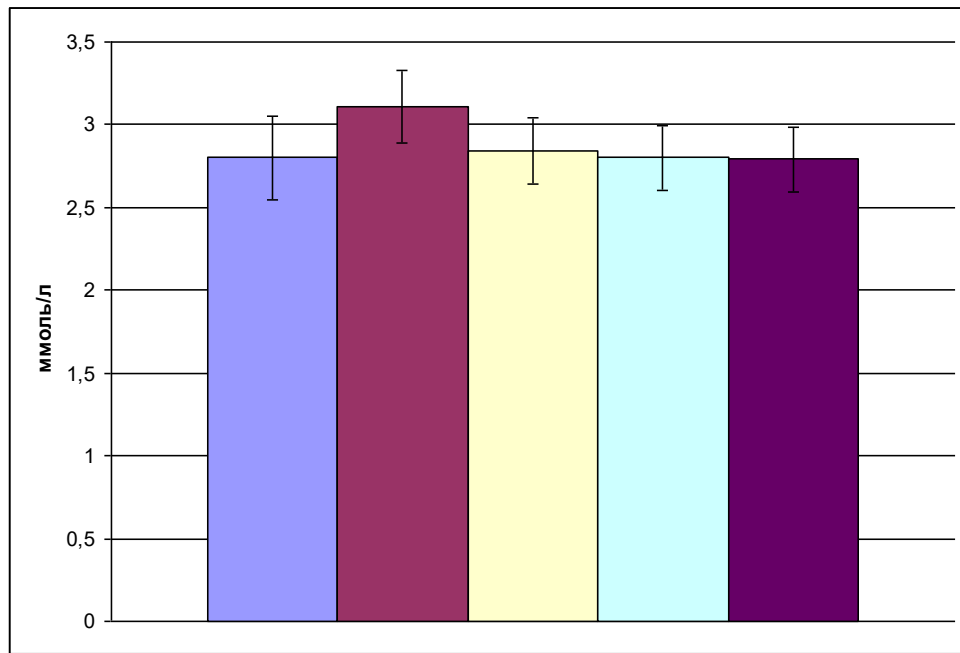


Рис. 4.4. Концентрація загального холестеролу в сироватці крові (ммоль/л) «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Концентрація холестеролу ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові (рис. 4.5) за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* становила: при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію – 0.86 ± 0.05 ммоль/л; при застосуванні диметилфумарату – 0.77 ± 0.04 ммоль/л; при застосуванні водорозчинної форми кверцетину – 0.81 ± 0.05 ммоль/л.

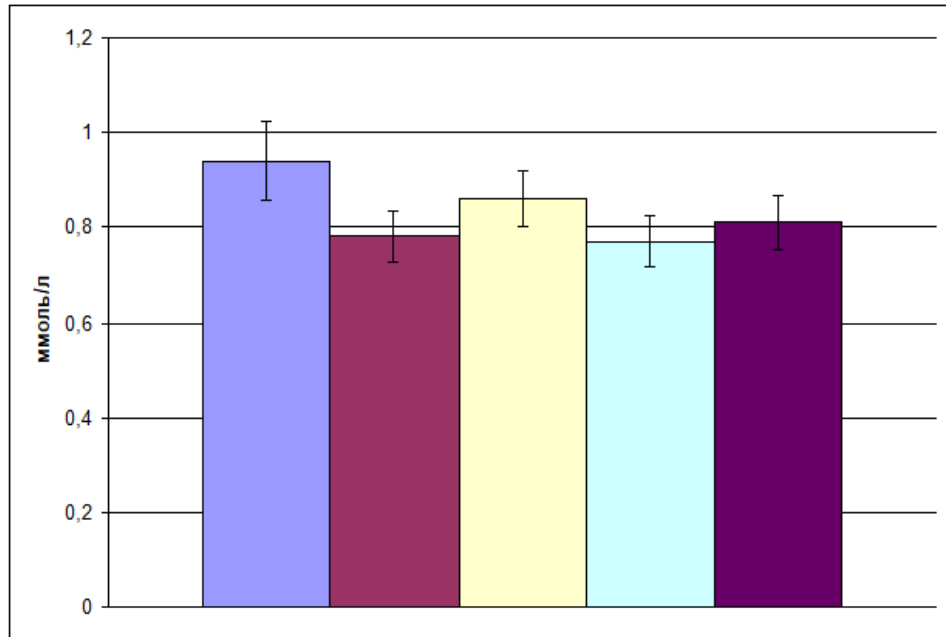


Рис. 4.5. Концентрація холестеролу ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові (ммоль/л) «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Усі ці результати істотно не відрізнялися від відповідних значень 5-ї групи та між собою. Проте вміст холестеролу ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові при введенні піролідиндитіокарбамату амонію та водорозчинної форми кверцетину нормалізувався (вірогідно не відрізнялася від результату 2-ї групи), у той час як при застосуванні диметилфумарату все ще залишався достовірно нижчим за значення 2-ї групи.

На рис. 4.6 показано зміни концентрація холестеролу ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності при дії модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 за умов після лапаротомії та введення ЛПС *S. typhi*.

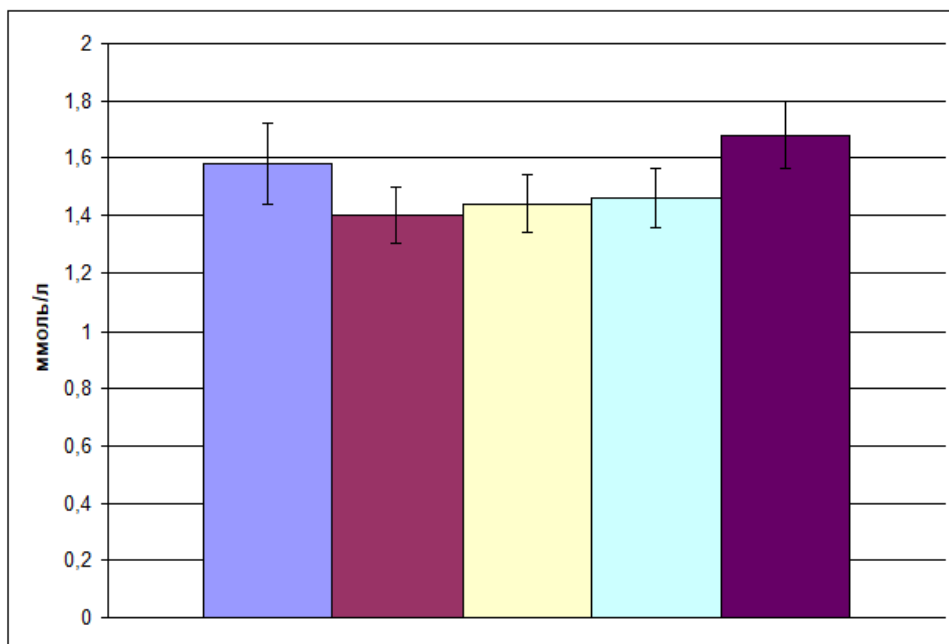
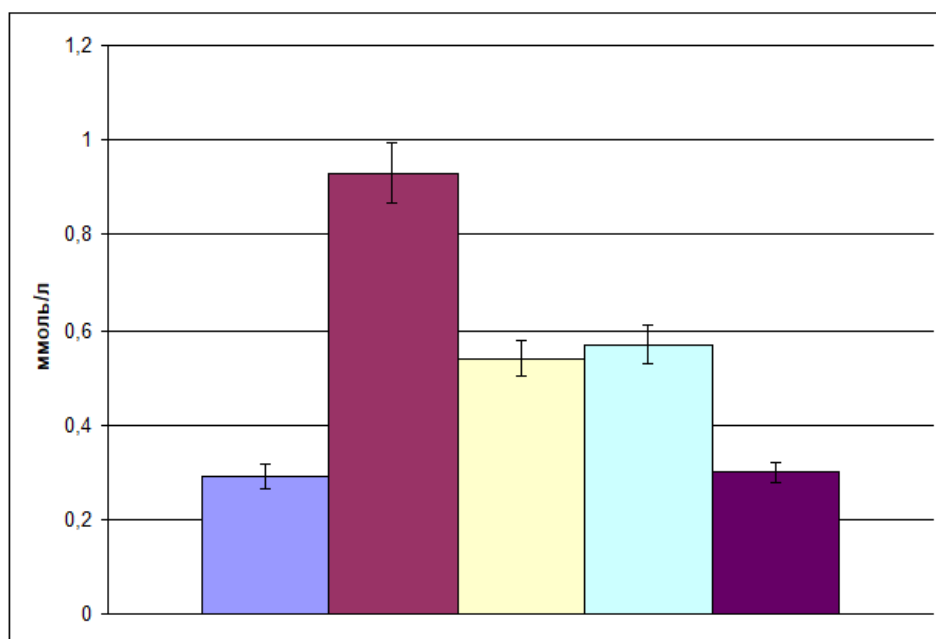
**А****Б**

Рис. 4.6. Концентрація холестеролу ліпопротеїнів низької (А) та дуже низької щільності (Б) в сироватці крові (ммоль/л) «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Концентрація холестеролу ліпопротеїнів низької щільності в сироватці крові за умов експерименту становила: при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію – 1.44 ± 0.19 ммоль/л; при застосуванні диметилфумарату – 1.46 ± 0.34 ммоль/л; при застосуванні водорозчинної форми кверцетину – 1.68 ± 0.28 ммоль/л. Усі ці результати істотно не відрізнялися від відповідних значень 5-ї групи та між собою.

Проте, піролідиндитіокарбамат амонію та диметилфумарат за умов експерименту значно зменшували концентрацію холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності в сироватці крові – до 0.54 ± 0.03 та 0.57 ± 0.04 ммоль/л відповідно, що на 41.9 та 38.7% (усі на рівні $P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 5-ї групи.

Введення водорозчинної форми кверцетину за умов після лапаротомії та введення ЛПС *S. typhi* також значно знижувало вміст холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності в сироватці крові в сироватці крові – до 0.30 ± 0.03 ммоль/л, що на 67.7% ($P < 0.001$) було меншим за значення 5-ї групи. До того ж концентрація цих ліпопротеїнів, на відміну від такої при дії піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату, нормалізувалася, тобто вірогідно не відрізнялася від результату 2-ї групи.

При статистичному аналізі різниці в концентрації холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності в сироватці крові при застосуванні специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 не виявлено. Проте величина цього показника при призначенні водорозчинної форми кверцетину була вірогідно нижчою за значення груп із застосуванням піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату – на 44.4 та 47.4% (обидва при $P < 0.001$) відповідно.

Застосування піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* суттєво зменшувало концентрацію

триацилгліцеролів в сироватці крові (рис. 4.7) – до 1.19 ± 0.07 та 1.26 ± 0.08 ммоль/л відповідно, що на 42.2 та 38.8% (усі на рівні $P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 5-ї групи.

Введення водорозчинної форми кверцетину також значно знижувало вміст триацилгліцеролів в сироватці крові – до 0.66 ± 0.06 ммоль/л, що на 68.0% ($P < 0.001$) було меншим за значення 5-ї групи. До того ж концентрація триацилгліцеролів, на відміну від такої при дії піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату, нормалізувалася, тобто вірогідно не відрізнялася від результату 2-ї групи.

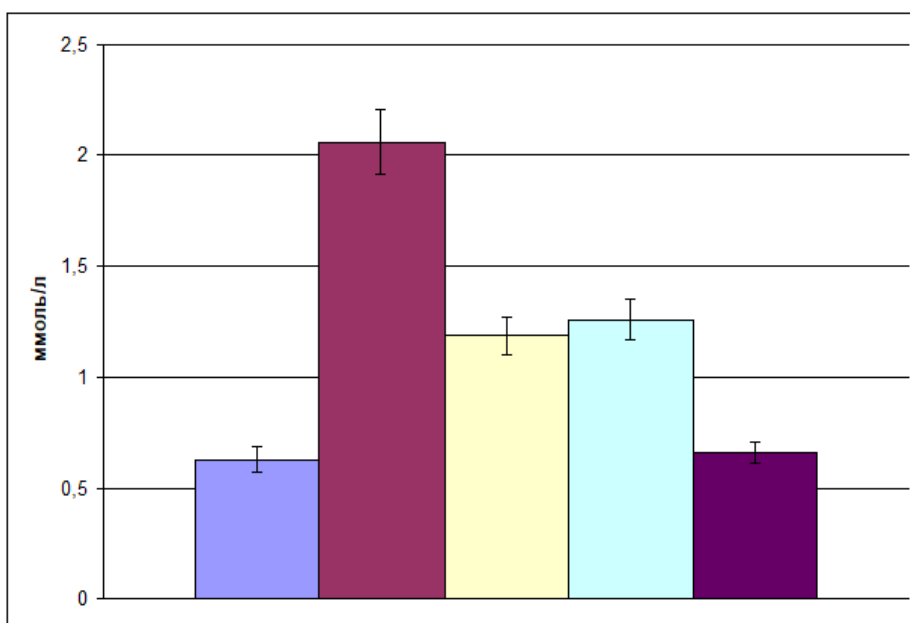


Рис. 4.7. Концентрація триацилгліцеролів в сироватці крові (ммоль/л) «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

При статистичному аналізі різниці в концентрації триацилгліцеролів у сироватці крові при застосуванні специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 не виявлено. Проте величина цього показника при призначенні водорозчинної форми

кверцетину була вірогідно нижчою за значення груп із застосуванням піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату – на 44.5 та 47.6% (обидва при $P < 0.001$) відповідно.

Нами було розраховано індекс атерогенності при введенні модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 за умов поєднаного впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* (рис. 4.8). Так, значення цього показника при застосуванні піролідіндитіокарбамату амонію становило 2.34 ± 0.23 ; при застосуванні диметилфумарату – 2.63 ± 0.41 ; при застосуванні водорозчинної форми кверцетину – 2.54 ± 0.41 . Усі ці результати істотно не відрізнялися від відповідних значень 5-ї групи та між собою.

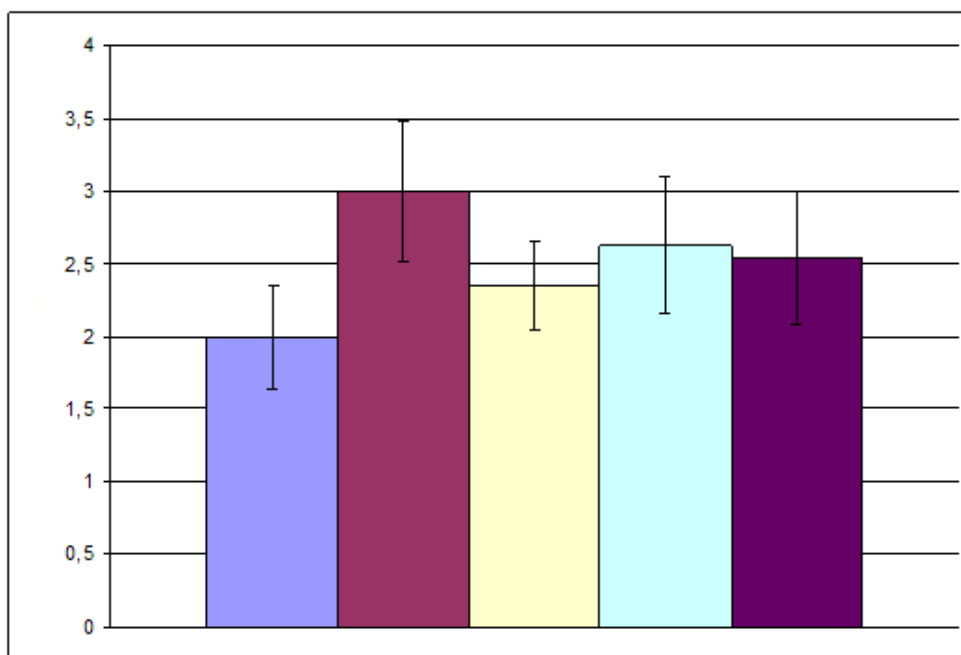


Рис. 4.8. Індекс атерогенності за даними ліпідного спектру крові «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умовах піролідіндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Висновки до п. 4.2.

1. Застосування інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію, індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату, а також водорозчинної форми кверцетину за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* значно зменшує розвиток гіперглікемії, гіпер-пре β-ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії.

2. При статистичному аналізі різниці в концентрації глюкози в сироватці крові при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію та водорозчинної форми кверцетину не виявлено. Проте величина цього показника при призначенні диметилфумарату була вірогідно нижчою за значення груп із застосуванням названих вище сполук.

3. При статистичному аналізі різниці в концентрації холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності та триацилгліцеролів у сироватці крові при застосуванні специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 не виявлено. Проте величини цих показників при призначенні водорозчинної форми кверцетину були вірогідно нижчими за значення груп із застосуванням піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату.

4. Розвиток гіперглікемії та порушень ліпідного спектру крові, що проявляються гіпер-пре β-ліпопротеїнемією та гіпертриацилгліцеролемією, за умов експерименту пов'язаний з позитивним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF-κB та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 / ARE.

4.3. Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники системи оксиду азоту в сироватці крові щурів за умов лапаротомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi*

Застосування інгібітора активації NF-κB піролідіндитіокарбамату амонію та індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* суттєво зменшувало загальну активність NOS в сироватці крові (рис. 4.9) – до 3.90 ± 0.36 та 3.56 ± 0.14 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка відповідно, що на 34.7% ($P < 0.01$) та 40.4% ($P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 5-ї групи.

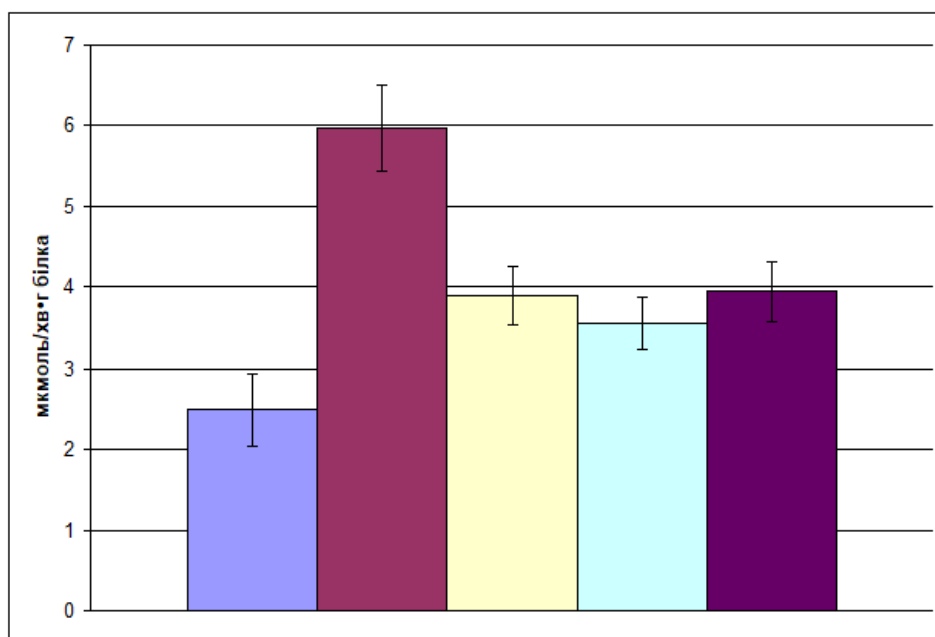


Рис. 4.9. Показники активності NOS в сироватці крові (мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка) «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умовах піролідіндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Введення водорозчинної форми кверцетину також значно знижувало загальну активність NOS в сироватці крові – до 3.95 ± 0.26 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що на 33.8% ($P < 0.001$) було меншим за значення 5-ї групи.

При множинному порівнянні різниці у загальній активності NOS в сироватці крові при застосуванні наведених модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 не виявлено.

Призначення піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов експерименту також позначається на величинах активності конститутивних та індукцйбельної ізоформ NOS в сироватці крові.

Зокрема, ці сполуки суттєво підвищували активність cNOS в сироватці крові (рис. 4.10) – до 0.22 ± 0.01 та 0.23 ± 0.01 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка відповідно, що в 3.14 та 3.28 раза (усі на рівні $P < 0.001$) перевищувало відповідні результати 5-ї групи.

Активність cNOS у сироватці крові також значно зростала при введенні водорозчинної форми кверцетину – до 0.21 ± 0.01 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що втричі ($P < 0.001$) було більшим за значення 5-ї групи.

При множинному порівнянні різниці у активності cNOS в сироватці крові при застосуванні наведених модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 не виявлено.

Водночас введення піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* суттєво зменшувало активність iNOS в сироватці крові (рис. 4.11) – до 3.68 ± 0.36 та 3.34 ± 0.13 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка відповідно, яка на 37.6 та 43.4% (усі на рівні $P < 0.001$) була меншою за відповідні результати 5-ї групи.

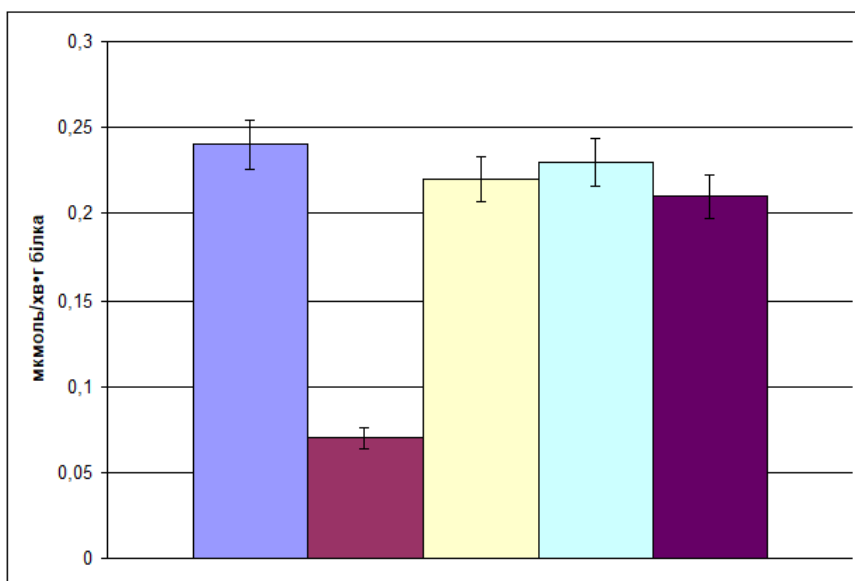


Рис. 4.10. Показники активності sNOS в сироватці крові (мкмоль NO₂⁻/хв•г білка) «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

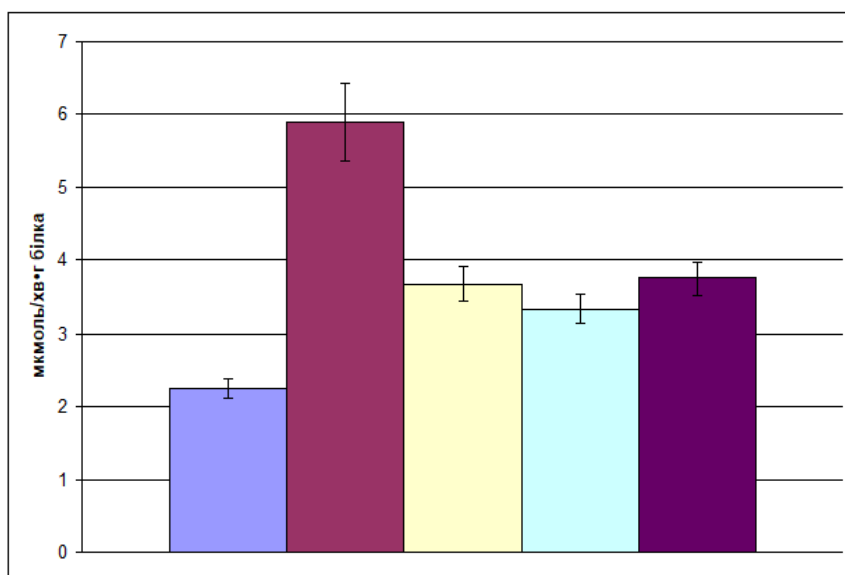


Рис. 4.11. Показники активності iNOS в сироватці крові (мкмоль NO₂⁻/хв•г білка) «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Введення водорозчинної форми кверцетину також значно знижувало активність iNOS в сироватці крові – до 3.75 ± 0.26 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що на 36.4% ($P < 0.001$) було меншим за значення 5-ї групи.

При множинному порівнянні різниці у активності iNOS в сироватці крові при застосуванні наведених модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 не виявлено.

Висновки до п. 4.3.

1. Застосування інгібітора активації NF- κ B піролідиндитіокарбамату амонію, індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату, а також водорозчинної форми кверцетину за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* значно зменшує активність NOS за рахунок індукцйбельного ізоферменту та підвищує активність конститутивного синтезу NO.

2. При множинному порівнянні різниці в показниках активності NOS та її ізоформ при застосуванні модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2, включаючи кверцетин, не виявлено.

3. Надмірний індукцйбельний синтез NO за умов експерименту пов'язаний з позитивним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF- κ B та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 / ARE.

4. Конститутивний синтез NO за умов експерименту, навпаки, пов'язаний з позитивним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 / ARE та негативним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF- κ B.

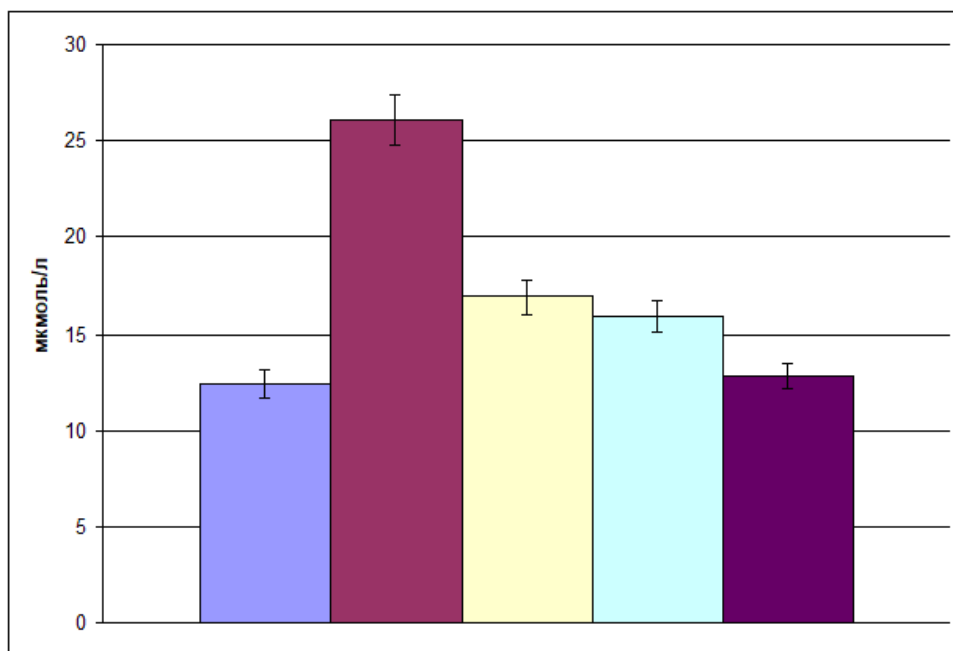
4.4. Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного потенціалу в крові щурів за умов лапаротомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi*

Застосування модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* суттєво зменшувало концентрацію вторинних продуктів ПОЛ – ТБК-реактивів у разі інкубації крові в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині (рис. 4.12). Так, при введенні інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію вміст ТБК-реактивів – до 16.90 ± 0.54 мкмоль/л (до інкубації) та 37.40 ± 1.57 мкмоль/л (після інкубації), що на 35.1 та 31.7% (усі на рівні $P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 5-ї групи.

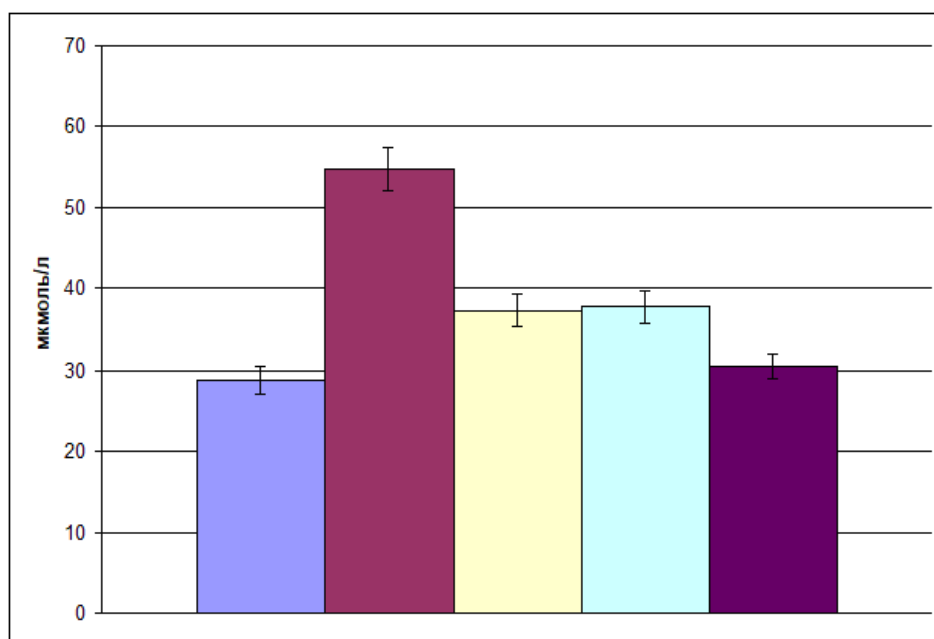
Після введення індуктора сигнальної системи Nrf2 /ARE диметилфумарату було визначено такі значення цих показників: 15.90 ± 1.24 мкмоль/л (до інкубації) та 37.81 ± 2.29 мкмоль/л (після інкубації). Ці результати на 39.0 та 30.9% (усі на рівні $P < 0.001$) були меншим за відповідні значення 5-ї групи.

У разі застосування водорозчинної форми кверцетину за умов експерименту концентрація ТБК-реактивів становила 12.84 ± 0.70 мкмоль/л (до інкубації) та 30.46 ± 1.73 мкмоль/л (після інкубації), що на 50.7 та 44.4% (усі на рівні $P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 5-ї групи.

При множинному порівнянні нами не було виявлено вірогідних статистичних відмінностей між результатами впливу піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату на вміст ТБК-реактивів до та після інкубації крові в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині. Проте при введенні водорозчинної



А



Б

Рис. 4.12. Вміст ТБК-реактивів (мкмоль/л) до (А) та після (Б) інкубації крові в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині у «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умовах піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

форми кверцетину за умов експерименту концентрація ТБК-реактивів до інкубації була суттєво нижчою за таку при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію – на 24.0% ($P < 0.001$), а після інкубації – була нижчою на 18.6% ($P < 0.02$) порівняно з групою з призначенням піролідиндитіокарбамату амонію та на 19.4% ($P < 0.05$) порівняно з групою із застосуванням диметилфумарату.

На рис. 4.13 наведено результати розрахунку приросту концентрації ТБК-реактивів за час 1.5-годинної інкубації крові в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині, що відображає рівень антиоксидантного потенціалу крові, при дії модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 за умов після лапаротомії та введення ЛПС *S. typhi*.

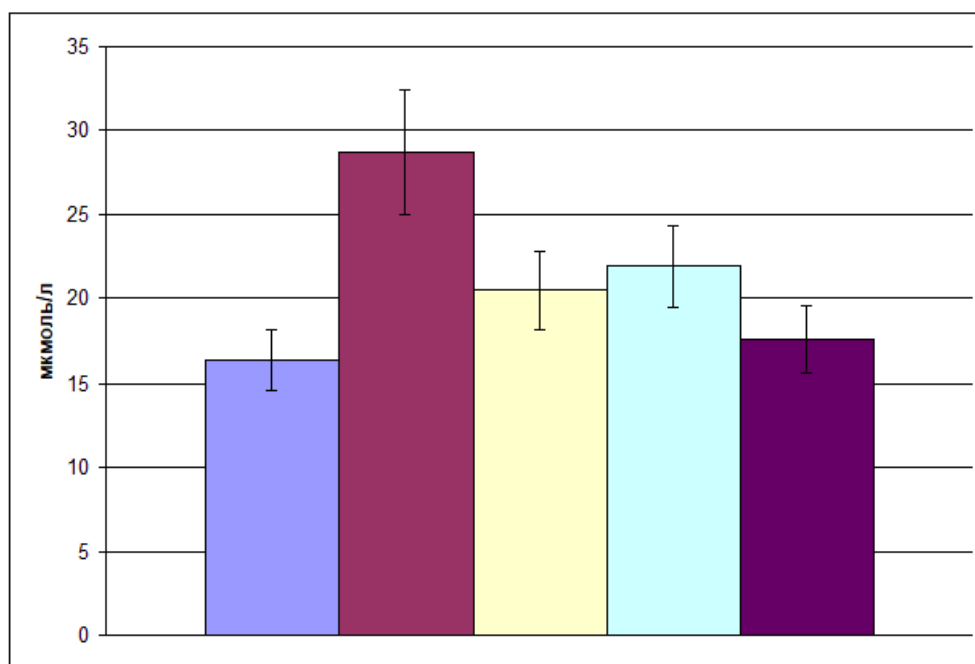


Рис. 4.13. Приріст концентрації ТБК-реактивів (мкмоль/л) за час інкубації крові у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині у «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умовах піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Виявлено, що введення піролідиндитіокарбамату амонію суттєво зменшувало приріст концентрації ТБК-реактантів до 20.50 ± 1.55 мкмоль/л, який на 28.5% ($P < 0.02$) був меншим за результат 5-ї групи.

У разі застосування диметилфумарату величина цього показника становила 21.91 ± 2.40 мкмоль/л, що вірогідно не відрізнялося від значення 5-ї групи.

Введення водорозчинної форми кверцетину знижувало приріст концентрації ТБК-реактантів до 17.62 ± 1.85 мкмоль/л, що на 38.5% ($P < 0.01$) було меншим за результат 5-ї групи.

Показово, що при множинному порівнянні різниці у прирості концентрації ТБК-реактантів за час 1.5-годинної інкубації крові в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині при застосуванні всіх наведених модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2, включаючи кверцетин, не виявлено.

Висновки до п. 4.4.

1. Застосування інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію, індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату, а також водорозчинної форми кверцетину за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* значно обмежує концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів в крові щурів.

2. Застосування водорозчинної форми кверцетину за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* більш ефективно обмежує концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів у разі інкубації крові у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині, ніж специфічні модулятори транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 (піролідиндитіокарбамат амонію та диметилфумарат).

3. Введення піролідиндитіокарбамату амонію та водорозчинної форми кверцетину за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *typhi* супроводжується підвищенням антиоксидантного потенціалу крові.

4. У разі множинного порівняння різниці в величинах приросту концентрації ТБК-реактантів упродовж інкубації крові у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині при застосуванні модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2, включаючи кверцетин, не виявлено.

5. Вміст вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів в крові щурів за умов експерименту пов'язаний з позитивним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF-κB та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 / ARE.

4.5. Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів за умов лапаротомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi*

Застосування інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію та індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* суттєво зменшувало продукцію супероксидного аніон-радикала мітросомами та cNOS у гомогенаті тканин тонкої кишки щурів (рис. 4.14) – до 28.25 ± 0.63 та 30.43 ± 0.75 нмоль/с·г, що на 45.5 та 41.2% (усі на рівні $P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 5-ї групи.

Введення водорозчинної форми кверцетину також значно знижувало генерацію супероксидного аніон-радикала мітросомами та

cNOS у гомогенаті тканин тонкої кишки щурів – до 26.38 ± 0.47 нмоль/с·г, що на 49.1% ($P < 0.001$) було меншим за значення 5-ї групи.

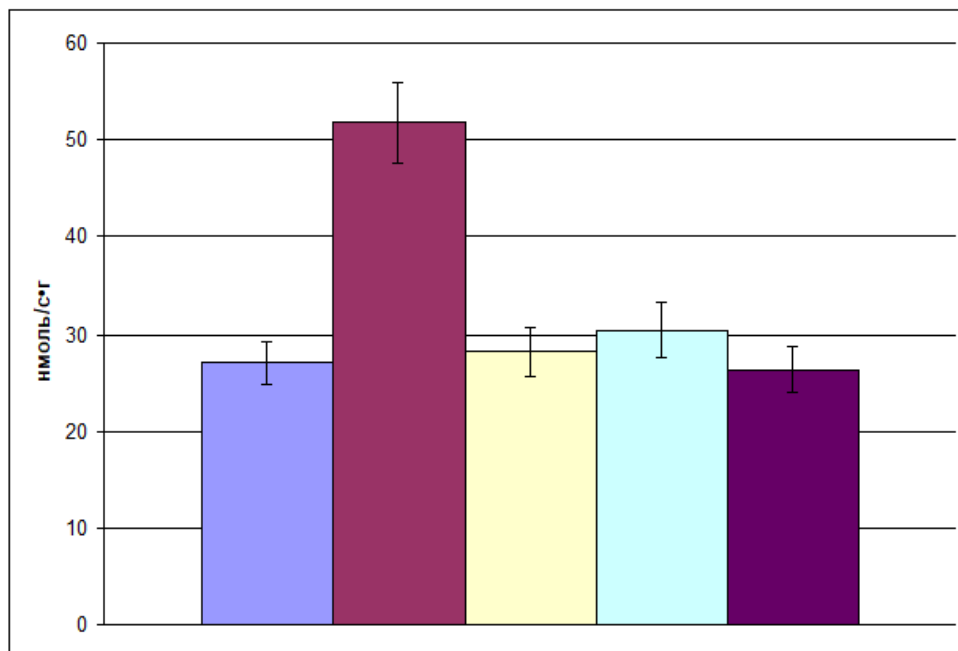


Рис. 4.14. Продукція супероксидного аніон-радикала (нмоль/с·г) мікросомами та cNOS у гомогенаті тканин тонкої кишки «хвибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Специфічні модулятори транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 піролідиндитіокарбамат амонію та диметилфумарат за умов експерименту значно зменшували продукцію супероксидного аніон-радикала дихальним ланцюгом мітохондрій у гомогенаті тканин тонкої кишки щурів (рис. 4.15) – до 38.01 ± 0.85 та 40.93 ± 1.03 нмоль/с·г відповідно, що на 37.5 та 32.7% (усі на рівні $P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 5-ї групи.

Введення водорозчинної форми кверцетину також значно знижувало генерацію супероксидного аніон-радикала мітохондріями в гомогенаті тканин тонкої кишки щурів – до 35.50 ± 0.63 нмоль/с·г, що на 41.7% ($P < 0.001$) було меншим за значення 5-ї групи.

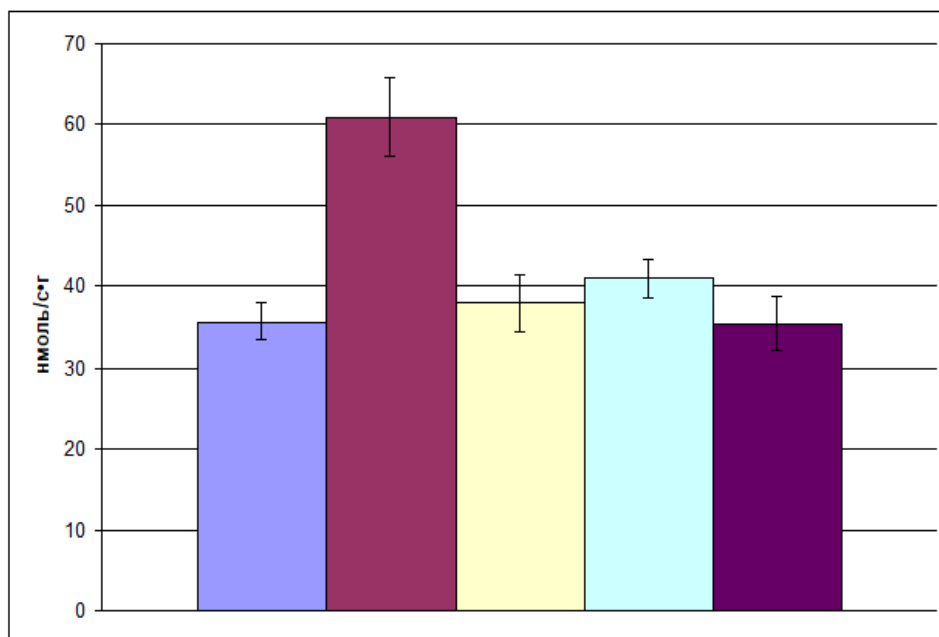


Рис. 4.15. Продукція супероксидного аніон-радикала (нмоль/с·г) мітохондріями у гомогенаті тканин тонкої кишки «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умовах піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Як піролідиндитіокарбамат амонію, так і диметилфумарат за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* зменшували також продукцію супероксидного аніон-радикала Нох лейкоцитів у гомогенаті тканин тонкої кишки щурів (рис. 4.16) – до 2.01 ± 0.04 та 2.17 ± 0.05 нмоль/с·г відповідно, що на 40.2 та 35.4% (усі на рівні $P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 5-ї групи.

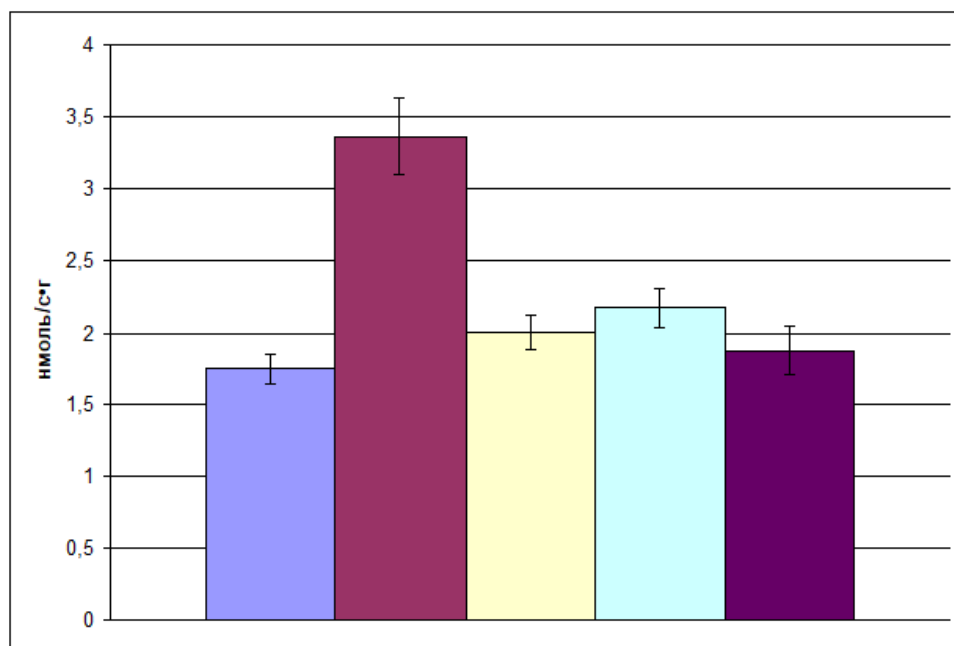


Рис. 4.16. Продукція супероксидного аніон-радикала (нмоль/с·г) Nox лейкоцитів у гомогенаті тканин тонкої кишки «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Введення водорозчинної форми кверцетину також значно знижувало генерацію супероксидного аніон-радикала Nox лейкоцитів у гомогенаті тканин тонкої кишки щурів – 1.88 ± 0.03 нмоль/с·г, що на 44.0% ($P < 0.001$) було меншим за значення 5-ї групи.

При множинному порівнянні різниці у виробленні супероксидного аніон-радикала різними джерелами при застосуванні наведених модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2, включаючи кверцетин, не виявлено.

Застосування інгібітора активації NF- κ B піролідиндитіокарбамату амонію та індуктора сигнальної системи Nrf2 /ARE диметилфумарату за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС

S. typhi суттєво зменшувало загальну активність NOS у гомогенаті тканин тонкої кишки щурів (рис. 4.17) – до 10.03 ± 0.95 та 9.29 ± 0.41 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка. відповідно, що на 36.1% ($P < 0.01$) та 40.8% ($P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 5-ї групи.

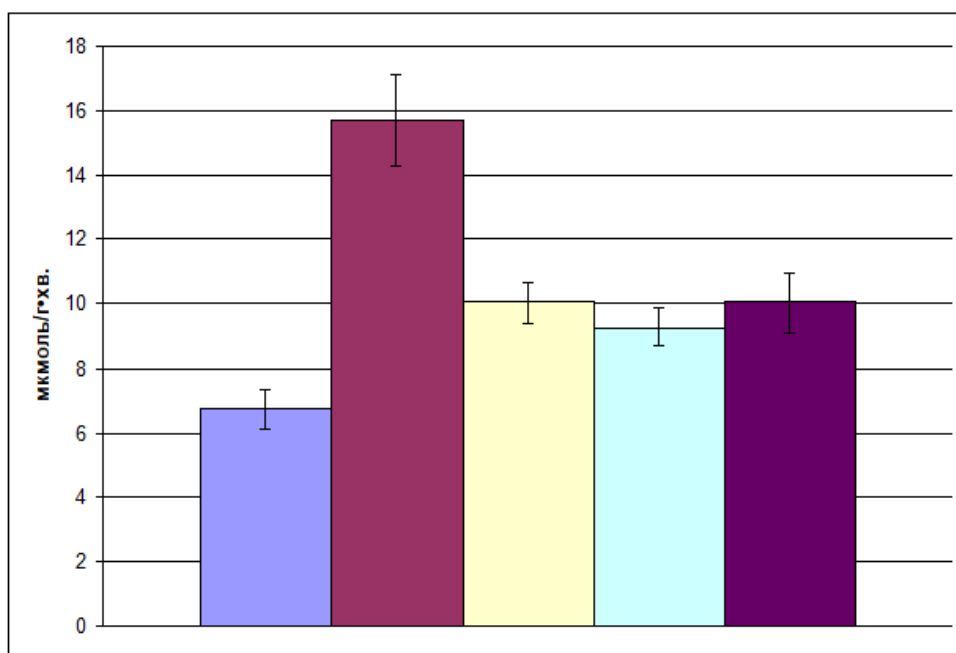
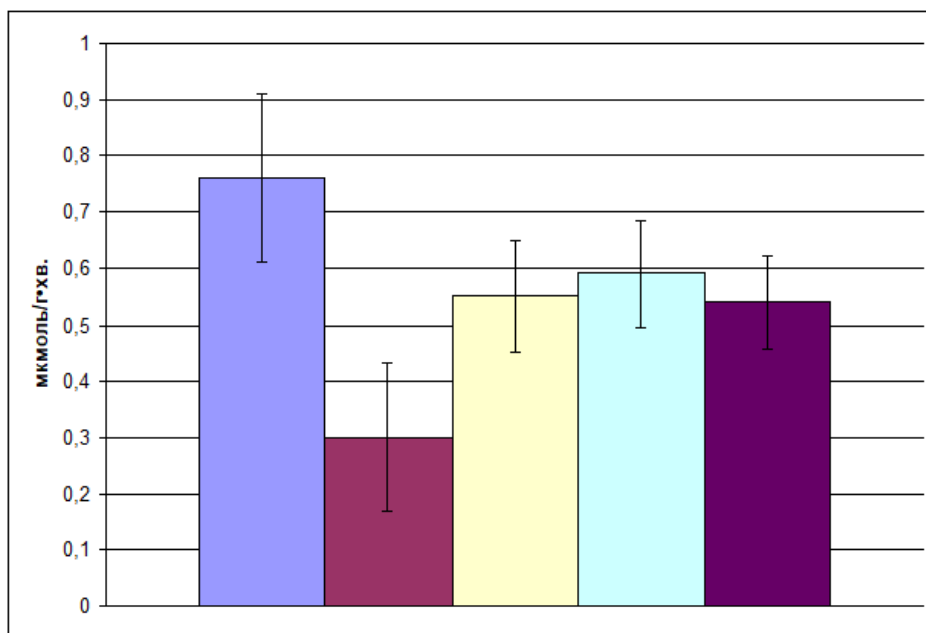
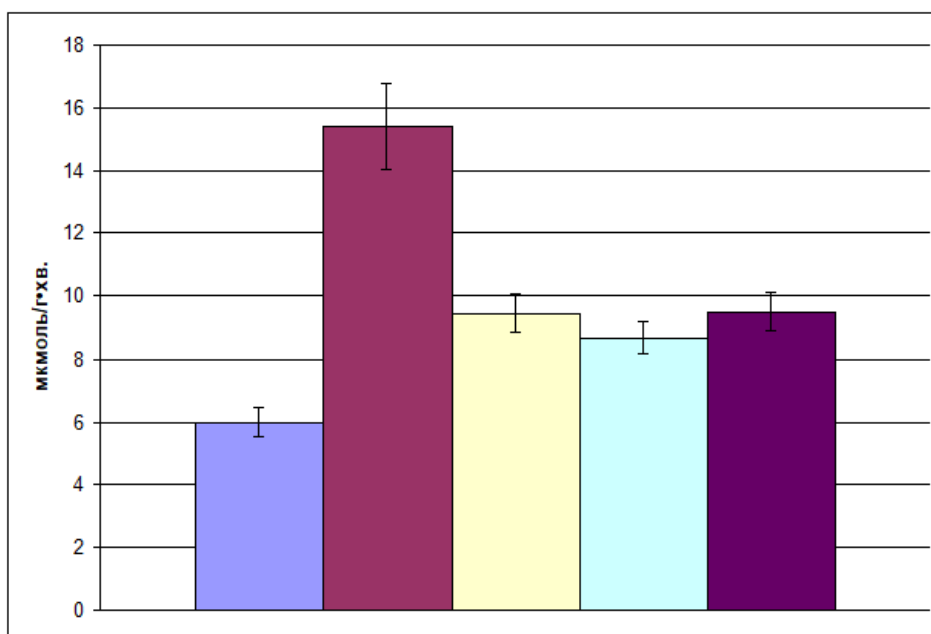


Рис. 4.17. Загальна активність NOS (мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка) у гомогенаті тканин тонкої кишки «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Введення водорозчинної форми кверцетину також значно знижувало загальну активність NOS у гомогенаті тканин тонкої кишки щурів – до 10.05 ± 0.66 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що на 36.0% ($P < 0.001$) було меншим за значення 5-ї групи.



А



Б

Рис. 4.18. Активність ізоформ NOS (мкмоль NO₂⁻/хв•г білка): конститутивних (А) та індукцбельної (Б) у гомогенаті тканин тонкої кишки «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Результати вивчення активності ізоформ NOS за умов експерименту (рис. 4.18) виявили, що тільки специфічний модулятор Nrf2 диметилфумарат вірогідно збільшував активність cNOS у гомогенаті тканин тонкої кишки щурів – до 0.59 ± 0.03 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що на 96.7% ($P < 0.05$) перевищувало результат 5-ї групи.

При введенні інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію та водорозчинної форми кверцетину активність cNOS у гомогенаті тканин тонкої кишки щурів становила 0.55 ± 0.01 та 0.54 ± 0.02 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що достовірно не відрізнялося від відповідних значень 5-ї групи.

Проте, застосування інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію та індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* суттєво зменшувало активність iNOS у гомогенаті тканин тонкої кишки щурів – до 9.47 ± 0.94 та 8.69 ± 0.39 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка. відповідно, що на 38.5 та 43.6% (обидва значення на рівні $P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 5-ї групи.

Введення водорозчинної форми кверцетину також значно знижувало активність iNOS у гомогенаті тканин тонкої кишки щурів – до 9.51 ± 0.67 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що на 38.2% ($P < 0.001$) було меншим за значення 5-ї групи.

При множинному порівнянні різниці в активності NOS та її індукційного ізоферменту при застосуванні наведених модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2, включаючи кверцетин, не виявлено.

Розрахунок індексу спряження cNOS за даними продукції цього радикала NADPH-залежною електронотранспортною системою та

активності сNOS в гомогенаті тканин тонкої кишки (рис. 4.19) виявив, що як специфічні модулятори транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2, так і біофлавоноїд кверцетин, пригнічували сNOS-залежне утворення супероксидного аніон-радикала. Так, при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію індекс спряження сNOS збільшувався – до 0.020 ± 0.001 ; диметилфумарату – до 0.019 ± 0.001 ; водорозчинної форми кверцетину – до 0.020 ± 0.001 . Ці значення у 3.33; 3.16 та 3.33 раза відповідно (всі на рівні $P < 0.001$) були більшими за відповідні результати 5-ї групи.

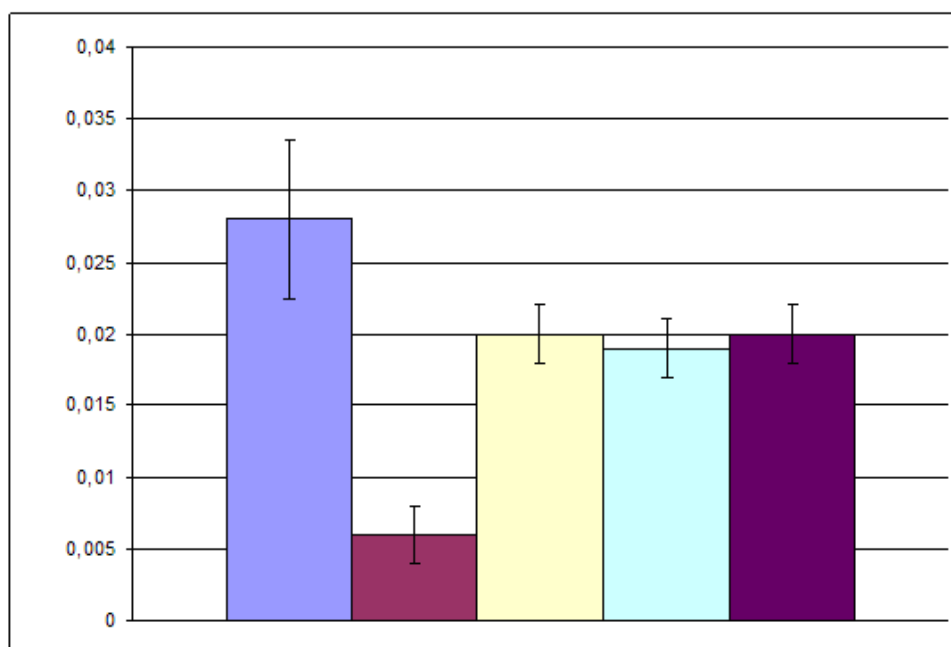


Рис. 4.19. Індекс спряження сNOS у тканинах тонкої кишки «хвибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

При множинному порівнянні різниці у величинах індексу спряження сNOS у тканинах тонкої кишки при застосуванні наведених

модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2, включаючи кверцетин, не виявлено.

Виявлене нами обмеження при дії модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 як утворення супероксидного аніон-радикала різними джерелами, так і надмірного індукційного синтезу NO створюють передумови для зменшення утворення високоактивного пероксинітриду. Дійсно, застосування піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* суттєво зменшувало вміст пероксинітридів лужних та лужноземельних металів у гомогенаті тканин тонкої кишки (рис. 4.20) – до 1.25 ± 0.06 та 1.33 ± 0.06 мкмоль/г відповідно, що на 40.2 та 36.4% (обидва значення на рівні $P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 5-ї групи.

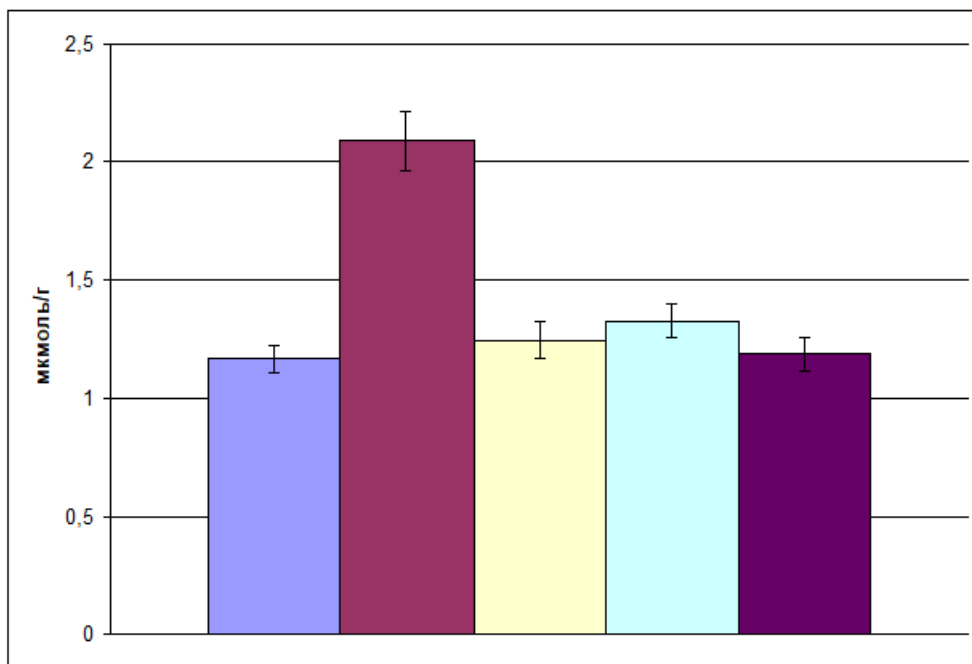


Рис. 4.20. Вміст пероксинітридів (мкмоль/г) у гомогенаті тканин тонкої кишки «хворобноопераційних» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умовах піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Введення водорозчинної форми кверцетину також значно знижувало концентрацію пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у гомогенаті тканин тонкої кишки щурів – до 1.19 ± 0.03 мкмоль/г, що на 43.1% ($P < 0.001$) було меншим за значення 5-ї групи.

При множинному порівнянні різниці у вмісті пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у гомогенаті тканин тонкої кишки при застосуванні наведених модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2, включаючи кверцетин, не виявлено.

Висновки до п. 4.5.

1. Застосування інгібітора активації NF- κ B піролідиндитіокарбамату амонію, індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату, а також водорозчинної форми кверцетину за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* значно обмежує продукцію супероксидного аніон-радикала різними джерелами (мікросомами та cNOS у неспряженому стані, мітохондріями та Nox лейкоцитів), загальну активність NOS та активність її індукційної ізоформи, утворення пероксинітриту у тканинах тонкої кишки щурів.

2. Виявлено здатність індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату, на відміну від піролідиндитіокарбамату амонію та водорозчинної форми кверцетину, покращувати за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* конститутивний синтез оксиду азоту.

3. При множинному порівнянні різниці у виробленні супероксидного аніон-радикала різними джерелами, активності NOS та її індукційного ізоферменту, величинах індексу спряження cNOS та вмісті пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у гомогенаті

тканин тонкої кишки при застосуванні наведених модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2, включаючи кверцетин, не виявлено.

4. Зростання показників оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки за умов експерименту пов'язано з позитивним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF-κB та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 /ARE.

4.6. Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на маркери деструкції сполучної тканини в тканинах тонкої кишки щурів за умов лапаротомії та внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi*

Застосування піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* суттєво зменшувало вміст маркера колагенолізу – вільного оксипроліну в гомогенаті тканин тонкої кишки (рис. 4.21) – до 3.32 ± 0.07 та 3.52 ± 0.07 мкмоль/г відповідно, що на 28.6 та 24.3% (обидва значення на рівні $P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 5-ї групи.

Введення водорозчинної форми кверцетину також значно знижувало концентрацію вільного оксипроліну в гомогенаті тканин тонкої кишки щурів – до 3.23 ± 0.07 мкмоль/г, що на 30.5% ($P < 0.001$) було меншим за значення 5-ї групи.

При проведенні статистичного аналізу різниці у вмісті вільного оксипроліну в гомогенаті тканин тонкої кишки при застосуванні специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 не виявлено. Проте величина цього показника при призначенні

водорозчинної форми кверцетину була вірогідно нижчою за значення групи із застосуванням диметилфумарату – на 8.2% ($P < 0.02$).

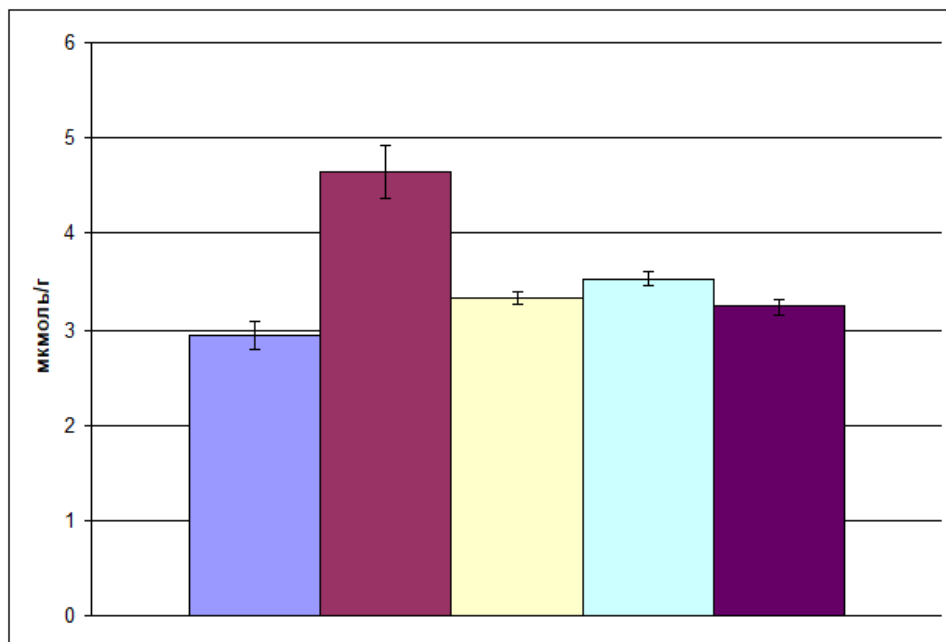


Рис. 4.21. Концентрація вільного оксипроліну (мкмоль/г) у гомогенаті тканин тонкої кишки «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умов піролідіндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Застосування піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* зменшувало також вміст маркера деполімеризації сіалоглікопротеїнів NANA у гомогенаті тканин тонкої кишки (рис. 4.22) – до 4.42 ± 0.10 та 4.87 ± 0.12 мг/г відповідно, що на 35.0 та 28.4% (обидва значення на рівні $P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 5-ї групи.

Введення водорозчинної форми кверцетину знижувало концентрацію NANA у гомогенаті тканин тонкої кишки щурів до

4.44±0.17 мг/г, що на 34.7% (P<0.001) було меншим за значення 5-ї групи.

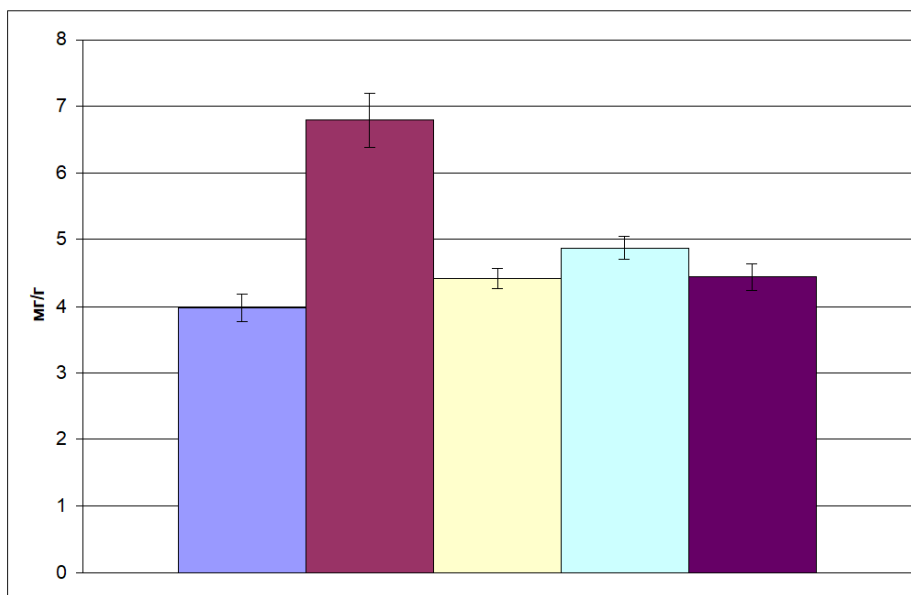


Рис. 4.22. Концентрація NANA (мг/г) у гомогенаті тканин тонкої кишки «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умов піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

При множинному порівнянні різниці у вмісті NANA у гомогенаті тканин тонкої кишки при застосуванні наведених модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2, включаючи кверцетин, не виявлено.

Висновки до п. 4.5.

1. Застосування інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію, індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату, а також водорозчинної форми кверцетину за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС

S. typhi суттєво обмежує деструкцію сполучної тканини тонкої кишки щурів, що підтверджується вірогідним зменшенням у ній концентрації мономерів колагену та сіалоглікопротеїнів – вільного оксипроліну та NANA відповідно.

2. При проведенні статистичного аналізу різниці у вмісті маркеру колагенолізу вільного оксипроліну в гомогенаті тканин тонкої кишки при застосуванні специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 не виявлено. Проте величина цього показника при призначенні водорозчинної форми кверцетину була вірогідно нижчою за значення групи із застосуванням диметилфумарату.

3. При множинному порівнянні різниці у вмісті маркеру деполімеризації сіалоглікопротеїнів NANA у гомогенаті тканин тонкої кишки при застосуванні наведених модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2, включаючи кверцетин, не виявлено.

4. Зростання показників деполімеризації колагену та сіалоглікопротеїнів в тканинах тонкої кишки за умов експерименту пов'язано з позитивним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF-κB та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 / ARE.

Матеріали цього розділу оприлюдненні в статтях [32, 34], тезах [19, 21, 22, 33, 37, 38, 44] та нововведенні у сферу охорони здоров'я [2].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В основі патогенезу хірургічної травми, на думку дослідників, є СЗВ, яка у тяжких випадках призводить до розвитку синдрому, відомому як SIRS [201]. У деяких сприйнятливих осіб це може викликати розвиток синдрому поліорганної недостатності та смерть. Наше дослідження підтверджує, що навіть одинична лапаротомія здатна формувати прозапальний фенотип, а така складова патогенезу хірургічної травми, як психоемоційний стрес, сприяє розвитку СЗВ поряд з іншими чинниками (рановим процесом, ноцицептивними механізмами, крововтратою, побічною дією анестетиків та шовних матеріалів) [5, 7, 201].

Як маркер хірургічного стресу в плазмі крові ми досліджували концентрацію кортизолу, хоча він є менш активним за кортикостерон та виробляється у меншій кількості, ніж останній. Проте, як свідчать літературні джерела, концентрація кортизолу в сироватці крові щурів є досить чутливим маркером гострого стресу [4, 100]. До того ж метод оцінки вмісту кортизолу, що нами використовувався, адаптований саме для вимірювання малих концентрацій цього гормону, структура якого не залежить від виду тварини, що дає підстави для застосування наведеного методу під час цього дослідження.

Так, за нашими даними, введення «хибнооперованим» щурам ЛПС *S. typhi* також вірогідно не змінювало концентрацію кортизолу в плазмі крові. У той же час після лапаротомії вміст цього гормону суттєво підвищувався. Поєднаний вплив лапаротомії та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) значно збільшував концентрацію кортизолу в плазмі крові до величини, яка значно перевищувала значення груп з окремою дією патогенних чинників.

Ці результати дещо відрізняються від даних щодо оцінки вмісту в сироватці крові білка гострофазової відповіді церулоплазмину, що вважається маркером розвитку СЗВ. Так, введення ЛПС *S. typhi* «хибнооперованим» щурам дійсно значно підвищувало концентрацію церулоплазмину в сироватці крові.

Найбільш інформативними маркерами СЗВ поряд зі збільшенням вмісту церулоплазмину вважається зростання у сироватці крові певних прозапальних і протизапальних цитокінів (IL-6, IL-10, TNF- α), а також іншого білка гострої фази – С-реактивного протеїну [247], саме ці зміни відмічаються дослідниками при застосуванні ЛПС *S. typhi* за зазначеною схемою, що підтверджує адекватність моделі [8, 17, 118, 119].

Водночас виконання лапаротомії вірогідно не змінювало концентрацію церулоплазмину в сироватці крові, але при поєднаному впливі хірургічної травми та СЗВ концентрація церулоплазмину в сироватці крові значно збільшувалася, але залишалася на рівні групи з окремим застосуванням ліпополісахариду *S. typhi*.

Одержані результати свідчать, що хірургічна травма викликає системну стресову реакцію з активацією осі гіпоталамус–гіпофіз–надниркові залози та збільшенням концентрації кортизолу в плазмі крові, що вважається важливою ознакою скоординованої фізіологічної відповіді на хірургічне ушкодження [140]. До того ж рівень кортизолу залежить від обсягу такого втручання: мінімально інвазивні процедури можуть взагалі не впливати на концентрацію цього гормону в післяопераційному періоді, тоді як більш інвазивні операції викликають зростання вмісту кортизолу передусім у літніх суб'єктів, жінок та пацієнтів, які перенесли відкриту операцію та загальну анестезію [175].

Поєднаний вплив хірургічної травми та ЛПС-індукованої СЗВ супроводжувався, за нашими даними, нетиповим перебігом стресорної

реакції та СЗВ: одночасним підвищенням концентрації кортизолу та маркеру СЗВ – церулоплазміну. Ці спостереження свідчать, що протизапальний потенціал кортизолу за цих умов не здатний протидіяти механізмам СЗВ, яка виявляє себе як провідний елемент патологічної системи, що позбавлена протективної для організму основи. Наслідком цього є саморозвиток СЗВ із вторинним поліорганним ушкодженням, що у тяжких випадках визначає високу летальність [201]. У клінічних умовах високоінвазивна хірургічна травма дійсно супроводжується підвищенням рівня кортизолу на тлі зростання вмісту низки маркерів СЗВ – С-реактивного білка, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 та IL-13 [147].

Нами отримано підтвердження припущення, що навіть малоінвазивні хірургічні втручання за наявності передопераційних ознак СЗВ унаслідок хірургічної або іншої патології можуть значно погіршувати метаболічні процеси в організмі.

За нашими даними, введення ЛПС *S. typhi* «хибнооперованим» щурам супроводжувалося помірним збільшенням концентрації глюкози в сироватці крові, що вірогідно перевищувало результат контролю. У той же час виконання лапаротомії вірогідно не змінювало цей показник. Проте за поєднаної дії хірургічної травми та СЗВ рівень гіперглікемії залишався на рівні групи з окремим застосуванням ліпополісахариду *S. typhi*.

Відомо, що гіперглікемія часто спостерігається під час бактеріальної інфекції і є маркером негативного клінічного результату у важкохворих пацієнтів [157].

У разі дослідження ліпідного спектру крові за умов експерименту звертає на себе увагу вірогідне зменшення при введенні ЛПС *S. typhi* концентрації в сироватці крові холестеролу ліпопротеїнів високої щільності порівняно з контролем. До того ж значення вмісту холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності та триацилгліцеролів,

навпаки, суттєво збільшувалися. Концентрація цих ліпідів також виявляла вірогідне зростання після лапаротомії.

При відтворенні хірургічної травми на тлі ЛПС-індукованої СЗВ значно збільшувався рівень таких системних метаболічних розладів, як гіпер-пре β -ліпопротеїнемія та гіпертригліцеридемія, порівняно з окремою дією названих чинників, проте рівень гіпо- α -ліпопротеїнемії залишався на рівні групи з окремим застосуванням ліпополісахариду *S. typhi*.

Надходження ЛПС у плазму крові, зокрема, при структурних порушеннях кишкового епітелію у відповідь на дію аліментарних чинників (метаболічна ендотоксемія), внаслідок активації TLR4 призводить до вироблення численних прозапальних цитокінів та інших маркерів СЗВ [148]. TNF- α , IL-6 та протеїнкіназа C здатні викликати розвиток гіперглікемії через пригнічення сприйняття інсулінового сигналу, що забезпечується фосфорилуванням за залишками серину субстрату інсулінового рецептора 1 (IRS-1) [14].

Відтворення помірної хірургічної травми (лапаротомії) на тлі ЛПС-індукованої СЗВ значно погіршує ліпідний спектр крові. Причому характер таких порушень (переважне зростання концентрації холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності та триацилгліцеролів) відповідає такому при хворобах, що супроводжується хронічним дифузним запаленням слабкої інтенсивності та асоціюються з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань [87]. За цих умов підвищення рівня триацилгліцеролів у сироватці крові пояснюється як збільшенням продукції та секреції ліпопротеїнів дуже низької щільності печінкою, так і зниженням кліренсу ліпопротеїнів, багатих на триацилгліцероли. Механізми, за допомогою яких запалення та інфекція знижують концентрацію ліпопротеїнів високої щільності, все ще залишаються нез'ясованими. Рівень ліпопротеїнів низької щільності

інколи навіть знижується, але поширеність малих щільних ліпопротеїнів низької щільності може збільшуватися через обмін триацилгліцеролів (від багатих на них ліпопротеїнів) на ліпопротеїни низької щільності, що опосередковується білком-переносником етерів холестерину CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein), з подальшим гідролізом триацилгліцеролів. Окрім впливу на рівень ліпідів у сироватці, СЗВ також негативно впливає на функцію ліпопротеїнів. Ліпопротеїни низької щільності легше окиснюються, оскільки здатність ліпопротеїнів високої щільності протидіяти їхньому окисненню значно зменшується [87].

Дійсно, як при відтворенні ЛПС-індукованої СЗВ «хибнооперованим» щурам, так і після виконання лапаротомії, створювалися умови для утворення цитотоксичних концентрацій оксиду азоту завдяки його індукцйбельному синтезу. За цих умов, за нашими даними, значно підвищувалася загальна активність NOS у сироватці крові (за рахунок іNOS). При поєднаному впливі операції лапаротомії та ЛПС-індукованої СЗВ супроводжувався загальна активність NOS та активність її індукцйбельної ізоформи залишалися на рівні групи з окремим застосуванням ЛПС *S. typhi*.

Введення ЛПС *S. typhi* «хибнооперованим» тваринам та операція лапаротомії вдвічі знижували активність сNOS в сироватці крові порівняно з контролем. Поєднаний вплив хірургічної травми та ЛПС-індукованої СЗВ ще в більшій мірі зменшував активність сNOS, яка була достовірно меншою за результати груп з окремою дією цих чинників.

Якщо зростання активності іNOS у сироватці крові, вочевидь, супроводжує процес диференціювання моноцитів у макрофаги M1 у відповідь на дію ЛПС та прозапальних цитокінів [164], то активність сNOS може зменшуватися внаслідок ендотеліальної дисфункції, що може викликатися цими же чинниками [51]. Ураження ендотелію за

умов хірургічної травми сприяє як механічне ушкодження тканин, так і гіпоперфузія, ішемія / реперфузія, підвищення напруження зсуву, гіповолемія, гіперглікемія, оксидативний стрес, СЗВ та коагулопатія [80]. У періопераційних умовах це призводить до подальшого ураження міокарда та потенційно збільшує 30-денну смертність [84]. Контакт ендотелію з ЛПС викликає вироблення низки прозапальних медіаторів через послідовну активацію рецепторного комплексу, що складається з TLR4, CD14 і MD2, NF-κB і мітоген-активованих протеїнкіназ, що, загалом, призводить до пошкодження самих ендотеліоцитів [75].

Наслідком активації NF-κB та інших прозапальних чинників є збільшення експресії крім iNOS також низки інших прооксидантних білків (NADPH-оксидази 2, ксантиноксидоредуктази, мікросомальних монооксигеназ Сур7b, Сур2E1, Сур2C11, циклооксигенази 2, 5-ліпоксигенази та ін.) [149].

Дійсно, ми виявили вірогідне зростання концентрації вторинних продуктів ПОЛ – ТБК-реактантів до та після інкубації крові в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині: при відтворенні ЛПС-індукованої СЗВ у «хибнооперованих» щурів, а після виконання лапаротомії. При відтворенні хірургічної травми на тлі ЛПС-індукованої СЗВ у крові виявляється ПОЛ на рівні групи з окремим відтворенням експериментальної хірургічної травми (лапаротомією). До того ж збільшувався приріст концентрації ТБК-реактантів за час інкубації, що відображає виснаження антиоксидантного потенціалу крові.

Таким чином, ЛПС-індукована СЗВ як основа патології, що супроводжує наслідки хірургічного втручання, може розцінюватися як важливий чинник посилення метаболічних розладів, що виникають у результаті хірургічної травми.

Показово, що загальним механізмом запуску запального процесу в організмі при хірургічній травмі та ЛПС-індукованій патології є активація PRRs – патерн-розпізнавальних рецепторів. Проте, при хірургічному втручанні PRRs активуються головним чином завдяки дії так званих алармінів – DAMPs, що виділяються ушкодженими органами, тканинами або клітинами після травми [95]. ЛПС, як індуктор СЗВ, поряд з мікробними нуклеїновими кислотами, ліпопротеїнами та з подальшим збільшенням експресії генів низки прозапальних і прооксидантних протеїнів [135, 149]. Це може супроводжуватися змінами редокс-потенціалу в клітинах, сприяє ще більшій активації редокс-чутливого NF-κB [135]. А ргіорі можна припустити можливість формування за умов хірургічної травми та СЗВ своєрідного «порочного» кола, що може підтримувати прозапальну гіперцитокінемію та оксидативний стрес. Але зміни редокс-потенціалу можуть активувати і антагоністичний щодо NF-κB редокс-чутливий фактор транскрипції – Nrf-2 [25, 172].

Це дозволяє очікувати ефективність інгібіторів активації NF-κB та індукторів Nrf-2 при їхньому застосуванні за умов хірургічній травмі та ЛПС-індукованої СЗВ. Проте практичне використання цих сполук може супроводжуватися низкою небажаних ефектів, оскільки NF-κB і Nrf-2 беруть участь у реалізації низки фізіологічних процесів (реакцій вродженого та адаптивного імунітету, проліферації клітин, апоптозу, морфогенезу та диференціації) [53, 138], а також включають експресію одних і тих же генів (супероксиддисмутази, каталази, iNOS тощо) [26]. Це обґрунтовує необхідність експериментального з'ясування ефективності терапевтичної дії модуляторів активації NF-κB і Nrf-2 за умов експерименту.

Згідно з нашими даними, застосування інгібітора активації NF-κB піролідидитіокарбамату амонію та індуктора сигнальної системи Nrf2 /

ARE диметилфумарату за умов поєднаного впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* значно зменшує ознаки хірургічного стресу та СЗВ, а саме концентрації кортизолу в плазмі крові та церулоплазмину в сироватці крові. Це свідчить про те, що активація стресреалізуючої системи, маркером якої є збільшення концентрації кортизолу в плазмі крові, за умов експерименту пов'язана з позитивним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF-κB та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 / ARE. Розвиток СЗВ, маркером якої є збільшення вмісту церулоплазмину в сироватці крові, також за умов експерименту пов'язаний з позитивним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF-κB та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 / ARE.

Раніше вже повідомлялося, що індукована психоемоційним стресом продукція кортизолу викликає активацію NF-κB з подальшою експресією мРНК регуляторних цитоплазматичних білків і прозапальних цитокінів [121]. Миші з нокаутом за NF-κB виявляють більшу резистентність до хронічного стресу [115]. Хоча за умов введення ЛПС кортизол, навпаки, пригнічував фосфорилування та деградацію IκB, справляв гальмівний вплив на експресію TLR4 і прозапальних цитокінів, включаючи IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, циклооксигенази-2 та iNOS [121]. Показана здатність цього гормону пригнічувати Nrf2-залежну антиоксидантну відповідь у клітинах печінки [120].

Нами показано, що застосування піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов поєднаного впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* впливає на вуглеводний та ліпідний метаболізм у організмі щурів, значно зменшує у них розвиток гіперглікемії, гіпер-пре β-ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії. Тобто, розвиток гіперглікемії та порушень ліпідного спектру крові, що проявляються гіпер-пре β-ліпопротеїнемією та гіпертриацилглі-

церолемією, за умов експерименту пов'язаний з позитивним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF-κB та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 /ARE.

Проте, статистичний аналіз відмінностей у концентрації глюкози в сироватці крові при застосуванні модуляторів NF-κB і Nrf-2 показав більшу ефективність піролідиндитіокарбамату амонію. При статистичному аналізі різниці в концентрації холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності та триацилгліцеролів у сироватці крові при застосуванні специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 не виявлено.

Раніше вже повідомлялося про здатність жирних кислот активувати NF-κB [181]. Інші речовини ліпідної природи також можуть активувати NF-κB через зв'язування з TLR4. NF-κB-залежна продукція прозапальних цитокінів підтримує інсулінорезистентність через фосфорилування за серином IRS-1 [219].

За нашими даними, застосування піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов поєданого впливу лапаротомії та ЛПС *S. typhi* значно обмежує показники оксидативно-нітрозативного стресу в крові щурів, зокрема. зменшує активність NOS (за рахунок індукцибельного ізоферменту), підвищує активність конститутивного синтезу NO, знижує концентрацію вторинних продуктів ПОЛ. Показано, що надмірний індукцибельний синтез NO за умов експерименту пов'язаний з позитивним регуляторним впливом NF-κB та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 /ARE. Конститутивний синтез NO за умов експерименту, навпаки, пов'язаний з позитивним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 /ARE та негативним регуляторним впливом NF-κB.

Останнім часом з'ясовано, що саме з активацією NF-κB-сигналіngu при дії DAMPs і PAMPs пов'язана ініціація ПОЛ через продукцію низки

прооксидантних білків (gp91 phox, ксантиноксидоредуктази, iNOS, циклооксигенази-2, 5 та 12-ліпоксигенази, Cyp7b Cyp2E1 Cyp2C11 та ін.) [135, 149]. Активація системи Nrf2 / ARE, навпаки, ініціює експресію генів антиоксидантних білків, таких як гемоксигеназа-1, пероксиредоксин 1, важкий поліпептид феритину 1, легкий поліпептид феритину, каталаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, супероксиддисмутаза, тіоредоксин, тіоредоксинредуктаза [186, 210, 242], що супроводжується збільшенням антиоксидантного потенціалу та обмеженням ПОЛ.

Під час статистичного аналізу відмінностей у показниках активності NOS та її ізоформ, а також у величинах приросту концентрації ТБК-реактивів за час інкубації крові у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині при застосуванні модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 не виявлено.

Системний характер оксидативно-нітрозативного стресу за хірургічної травми та СЗВ підтверджується результатами дослідження гомогенату тонкої кишки.

За нашими даними, застосування піролідиндитіокарбамату амонію і диметилфумарату за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* значно обмежує продукцію супероксидного аніон-радикала різними джерелами (мікросомами та cNOS у неспряженому стані, мітохондріями та Nox лейкоцитів), загальну активність NOS та активність її індукційної ізоформи, утворення пероксинітриту у тканинах тонкої кишки щурів. До того ж виявлено здатність індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату, на відміну від піролідиндитіокарбамату амонію, покращувати за умов поєданого впливу лапаротомії та ЛПС *S. typhi* конститутивний синтез NO.

Інгібітор активації NF-κB піролідиндитіокарбамат амонію перешкоджає транслокації гомо- і гетеродимерів NF-κB у ядро клітини, внаслідок чого порушується експресія низки генів, зокрема таких, що кодують біосинтез прооксидантних білків (NADPH-оксидази 2, ксантиноксидоредуктази, мікросомальних монооксигеназ Cyp7b, Cyp2E1, Cyp2C11, циклооксигенази 2, 5-ліпоксигенази, iNOS та ін.) [149]. Тому пригнічення вироблення АФК продукцію супероксидного аніон-радикала різними джерелами NADPH-залежними електронно-транспортними ланцюгами мікросомом и лейкоцитів виявляється цілком закономірним.

Нещодавно було виявлено здатність білків родини NF-κB переміщуватися крім ядра також у мітохондрії з подальшим розвитком оксидативного стресу [141].

Одержані результати підтверджують вплив піролідиндитіокарбамату амонію покращувати спряження cNOS, відновлюючи cNOS / iNOS баланс. Це усуває умови, що призводять до генерації cNOS супероксидного аніон-радикала замість монооксиду азоту. Це закономірно позначається на концентрації у тканинах тонкої кишки АФА, зокрема пероксинітриту.

Останній справляє неоднозначну дію на NF-κB та залежну від нього експресію генів [91, 130]. У тканинах тонкої кишки пероксинітрит виявляє здатність підвищувати продукцію супероксидного аніон-радикала. Це може забезпечуватися через здатність пероксинітриту нітрувати залишки тирозину, окисно модифікувати білки (за цистеїном і метіоніном), ушкоджувати FeS кластери на внутрішній мембрані мітохондрій [212].

Показово, що Nrf2 та NF-κB за умов оксидативно-нітрозативного стресу пов'язані досить складними транскрипційними та посттранскрипційними молекулярними механізмами. Тому пригнічення

одного з цих чинників зазвичай супроводжується підвищенням активності іншого [232]. Тому при статистичному аналізі відмінностей в активності NOS та її індукційного ізоферменту, величинах індексу спряження sNOS та вмісті пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у гомогенаті тканин тонкої кишки при застосуванні наведених модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 нами не виявлено.

Нами виявлено, що застосування піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* суттєво обмежує деструкцію сполучної тканини тонкої кишки щурів. Цей висновок підтверджується вірогідним зменшенням у ній концентрації мономерів колагену та сіалоглікопротеїнів – вільного оксипроліну та NANA відповідно.

Така дія піролідиндитіокарбамату амонію може бути пов'язаною з пригніченням здатності NF-κB активувати гістолітичні ферменти – матриксні металопротеїнази (колагенази, желатинази, матрилізін, стромелізін) [194, 228]. Тому, пригнічення NF-κB закономірно обмежує синтез і активність як колагенолітичних ензимів – колагенази та желатинази В, так і матрилізіну, внаслідок чого зменшується деполімеризація протеогліканів.

Деструкція сполучної тканини тонкої кишки також значно зменшується при корекції оксидативно-нітрозативного стресу, що позитивно відображається на функціонуванні кишкового бар'єру та усуває ризик неспроможності швів у зоні операції [6, 7]. Тому покращення антиоксидантного стану при індукції системи Nrf2 / ARE також може супроводжуватися обмеженням колагенолізу та деполімеризації глікопротеїнів, що відповідає результатом нашого дослідження.

При проведенні статистичного аналізу різниці у вмісті маркеру колагенолізу вільного оксипроліну та маркеру деполімеризації

сіалоглікопротеїнів NANA в гомогенаті тканин тонкої кишки при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату не виявлено.

Таким чином, наше дослідження встановлює високу ефективність специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 як засобів корекції вуглеводного та ліпідного метаболізму, оксидативно-нітрозативного стресу та гістолітичних процесів в організмі щурів за умов хірургічної травми та СЗВ. Проте ці сполуки мають небезпечні побічні ефекти. Зокрема, піролідиндитіокарбамат амонію є генотоксичним, канцерогенним та тератогенним агентом [63, 178], індуктором ендоплазматичного стресу [67], порушує сперматогенез [178], викликає нейропатологічні ефекти [67]. Він широко використовується в складі пестицидів (фунгіцидів, інсектицидів і гербіцидів) [67, 178]. Застосування диметилфумарату супроводжується тяжкими алергічними реакціями, має гастроінтестинальну побічну дію (абдомінальний біль, діарея, нудота, блювання), знижує резистентність організму до серйозних інфекцій головного мозку, що можуть призводити до інвалідності або смерті [155, 170, 236].

Це ставить питання щодо необхідності пошуку нових перспективних лікарських засобів серед модуляторів транскрипційних факторів NF-κB і Nrf2, що мають достатній профіль безпеки. Останнім часом виявлена здатність деяких біофлавоноїдів впливати на NF-κB і Nrf2-залежні сигнальні шляхи [11, 12, 27].

Так, біофлавоноїд кверцетин через пригнічення 26S протеасоми порушується убіквітинзалежний протеоліз IκB, внаслідок чого блокується транслокація гомо- і гетеродимерів NF-κB у ядро [107]. Іншим механізмом пригнічення активації NF-κB кверцетином є зменшення біосинтезу деяких членів родини NF-κB, зокрема, білка p65 [122].

Кверцетин також сприяє ядерній транслокації та фосфорилюванню Nrf2, дозволяючи йому активувати транскрипцію ключових генів і подальший біосинтез відповідних білків [85, 151, 195, 237]. Цей біофлавоноїд може збільшувати фосфорилювання Nrf2, опосередковане активацією протеїнкінази С (PKC) та/або інгібуванням кінази глікогенсинтази-3 β через пригнічення p38 MAPK. PKC є відомим активатором фосфорилювання та сигналізації Nrf2, тоді як шлях кінази p38 є негативним регулятором Nrf2. Крім того, активуючи Nrf2 кверцетин порушує активацію NF- κ B [116].

За нашими даними, застосування водорозчинної форми кверцетину за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* значно зменшує концентрацію кортизолу в плазмі крові та вміст церулоплазмину в сироватці крові. Проте при статистичному аналізі було виявлено, що концентрація кортизолу в плазмі крові при призначенні цього біофлавоноїду вірогідно поступалася значенням груп із застосуванням піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату.

Застосування водорозчинної форми кверцетину за умов експерименту значно зменшує розвиток гіперглікемії, гіпер-пре β -ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії. При статистичному аналізі різниці в концентрації глюкози в сироватці крові при застосуванні кверцетину та піролідиндитіокарбамату амонію не виявлено. Проте величина цього показника перевищувала таку при призначенні диметилфумарату. Концентрації холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності та триацилгліцеролів у сироватці крові при призначенні водорозчинної форми кверцетину були вірогідно нижчими за значення груп із застосуванням специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2.

Введення водорозчинної форми кверцетину за умов поєданого впливу лапаротомії та ЛПС *S. typhi* на рівні специфічних модуляторів

транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 зменшує активність NOS за рахунок індукцйбельного ізоферменту та підвищує активність конститутивного синтезу NO. До того ж кверцетин більш ефективно обмежує концентрацію вторинних продуктів ПОЛ при інкубації крові у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині, ніж це здійснюють піролідиндитіокарбамат амонію та диметилфумарат.

Застосування водорозчинної форми кверцетину за комбінації лапаротомії та ЛПС *S. typhi* значно обмежує продукцію супероксидного аніон-радикала різними джерелами (мікросомами та cNOS у неспряженому стані, мітохондріями та Nox лейкоцитів), загальну активність NOS та активність її індукцйбельної ізоформи, утворення пероксинітриту у тканинах тонкої кишки щурів.

При множинному порівнянні різниці у виробленні супероксидного аніон-радикала різними джерелами, активності NOS та її індукцйбельного ізоферменту, величинах індексу спряження cNOS та вмісті пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у гомогенаті тканин тонкої кишки при застосуванні кверцетину та специфічних наведених модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 не виявлено.

Слід зауважити, що антиоксидантна дія кверцетину може бути пов'язаною не тільки зі здатністю цієї сполуки модулювати редокс-чутливі транскрипційні чинники, але і безпосередньо пригнічувати прооксидантні ферменти, в першу чергу, ліпоксигеназу, а також (у меншій мірі) циклооксигеназу та ксантинооксидазу [24, 126]. Крім того, кверцетин може зменшувати продукцію АФК при взаємодії з цитохром Р-450-вмісними монооксидазами, що пов'язують з особливостями структури біофлавоноїдів [49, 82].

За нашими даними, введення водорозчинної форми кверцетину за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* суттєво обмежує деструкцію сполучної тканини тонкої кишки

щурів, що підтверджується вірогідним зменшенням у ній концентрації мономерів колагену та сіалоглікопротеїнів – вільного оксипроліну та NANA відповідно.

Проте вміст вільного оксипроліну в гомогенаті тканин тонкої кишки при призначенні кверцетину був вірогідно нижчим за значення групи із застосуванням диметилфумарату. Водночас різниці у концентрації маркеру деполімеризації сіалоглікопротеїнів NANA у гомогенаті тканин тонкої кишки при застосуванні кверцетину та специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 не виявлено.

Ці дані узгоджуються з відомостями щодо властивості кверцетину обмежувати деструкцію сполучної тканини завдяки пригніченню NF-κB-залежної експресії матриксних металопротеїназ та усуненню негативного впливу на білки екстрацелюлярного матриксу чинників оксидативно-нітрозативного стресу [239].

На рис. 5.1 наведено концептуальну схему патогенезу системних метаболічних розладів після хірургічного втручання на тлі ЛПС-індукованої СЗВ із залученням транскрипційних факторів NF-κB і Nrf2.

У цілому, одержані нами результати свідчать про роль цих факторів транскрипції у прогресуванні психоемоційного стресу та СЗВ при надходженні DAMPs і PAMPs за умов хірургічної травми та ендотоксемії, що супроводжується зростанням у організмі щурів показників оксидативно-нітрозативного стресу та деструкції білків сполучної тканини, що підтверджується здатністю специфічних модуляторів цих чинників коригувати вказані порушення.

Доведено доцільність застосування водорозчинної форми кверцетину як засобу патогенетичної терапії хірургічного стресу та СЗВ. Хоча кверцетин за деякими показниками ефективності і поступається

специфічним модулятором транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2, але порівняно з ними він має найкращий профіль безпеки.

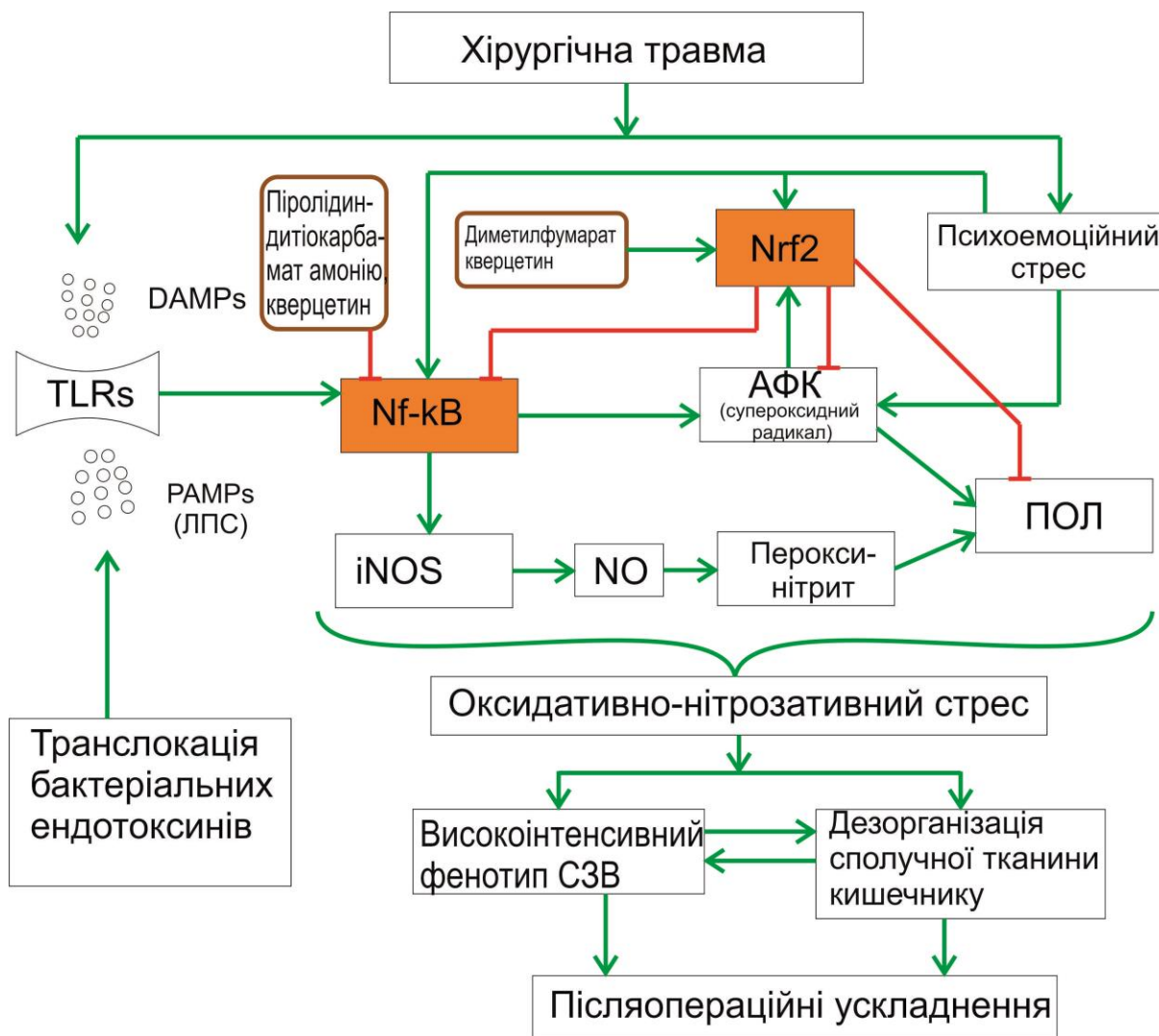


Рис. 5.1. Концептуальна схема патогенезу системних метаболічних розладів після хірургічного втручання на тлі ЛПС-індукованої СЗВ із залученням транскрипційних факторів NF-κB і Nrf2.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і розв'язання наукового завдання, що полягає у з'ясуванні ролі редокс-чутливих транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2 у механізмах метаболічних розладів у організмі щурів за умов експериментальної хірургічної травми (лапаротомії) на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

1. Процедура «хибної» операції (наркоз, фіксація, епіляція, обробка шкіри антисептичним розчином, стиснення шкіри живота затискачем Мікуліча на одне клацання) суттєво не змінює на 7-му добу «післяопераційного» періоду маркери хірургічного стресу (концентрацію кортизолу в плазмі крові), показники системної запальної відповіді (вміст церулоплазміну, вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, загальну та індукцибельну NO-синтазну активність в крові щурів), концентрацію у сироватці крові глюкози та ліпідний спектр крові, а також вірогідно не позначається на показниках оксидативно-нітрозативного стресу та деструкції сполучної тканини (колагену та сіалоглікопротеїнів) при дослідженні тонкої кишки.

2. Відтворення експериментальної хірургічної травми (операція лапаротомії) призводить на 7-му добу післяопераційного періоду до вірогідного зростання концентрації кортизолу в плазмі крові (на 56.4%, $P < 0.001$), загальних змін ліпідного обміну (збільшення вмісту в сироватці крові холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності – на 44.8%, $P < 0.02$, триацилгліцеролів – на 46.0%, $P < 0.02$), виявлення ознак оксидативно-нітрозативного стресу в крові (збільшення у сироватці крові загальної NO-синтазної активності на 69.1%, $P < 0.01$, з дисбалансом індукцибельної та конститутивних ізоформ цього ферменту,

підвищення вмісту вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів – сполук, що реагують із тіобарбітуровою кислотою, на 39.6%, $P < 0.001$, з істотним зменшенням антиоксидантного потенціалу крові) та у тканинах тонкої кишки (зростання продукції супероксидного аніон-радикала різними джерелами, загальної та індукцйбельної NO-синтазної активності на 65.8%, $P < 0.01$, та 80.3%, $P < 0.001$, відповідно, утворення пероксинітритів на 47.9%, $P < 0.001$), деполімеризації колагену та сіалоглікопротеїнів сполучної тканини тонкої кишки щурів (вміст вільного оксипроліну та N-ацетилнейрамінової кислоти зростає на 25.1%, $P < 0.001$, та 29.7%, $P < 0.01$, відповідно).

3. Дія чинників хірургічної травми (лапаротомії) на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді супроводжується суттєвим збільшенням концентрації маркеру хірургічного стресу – кортизолу в плазмі крові (на 95.6%, $P < 0.001$), зростанням рівня гіпер-пре β -ліпопротеїнемії та гіпертриацил-гліцеролемії, вірогідним зменшенням конститутивної NO-синтазної активності (на 70.8%, $P < 0.001$) в крові щурів, зростанням у тканинах тонкої кишки вироблення супероксидного аніон-радикала різними джерелами (мікросомами – на 91.4%, мітохондріями – на 70.2%, NADPH-оксидазою лейкоцитів – на 92.0%, $P < 0.001$), концентрації пероксинітритів (на 78.6%, $P < 0.001$) та продуктів деполімеризації колагену та сіалоглікопротеїнів (вільного оксипроліну – на 57.6%, N-ацетилнейрамінової кислоти – на 71.3%, $P < 0.001$) порівняно з окремою дією названих чинників.

4. Активація стресреалізуючої системи, маркером якої є збільшення концентрації кортизолу в плазмі крові, та розвиток системної запальної відповіді, маркером якої є збільшення вмісту церулоплазміну в сироватці крові, після лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді пов'язані з

позитивним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF-κB та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 / ARE. Застосування інгібітора активації NF-κB піролідіндитіокарбамату амонію та індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату за умов експерименту значно зменшує концентрацію кортизолу в плазмі крові (на 30.3 та 34.2% відповідно, $P < 0.001$) та вміст церулоплазміну в сироватці крові (на 36.9 та 40.7% відповідно, $P < 0.001$).

5. Розвиток гіперглікемії та порушень ліпідного спектру крові, а також зростання показників оксидативно-нітрозативного стресу (в крові та тканинах тонкої кишки) та деполімеризації колагену та сіалоглікопротеїнів (в тканинах тонкої кишки) після лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді пов'язані з позитивним регуляторним впливом транскрипційного чинника NF-κB та негативним регуляторним впливом сигнальної системи Nrf2 / ARE. Застосування інгібітора активації NF-κB піролідіндитіокарбамату амонію та індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату за умов експерименту значно зменшує розвиток гіперглікемії, гіпер-пре β-ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, знижує активність індукцибельної NO-синтази (на 34.7%, $P < 0.01$, та 40.4%, $P < 0.001$, відповідно) та підвищує активність її конститутивних ізоформ (на 37.6 та 43.4% відповідно, $P < 0.001$), зменшує концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів в крові щурів – сполук, що реагують із тіобарбітуровою кислотою (на 35.1 та 39.0% відповідно, $P < 0.001$) та продукцію у тканинах тонкої кишки супероксидного аніон-радикала різними джерелами (мікросомами – на 45.5 та 41.2%, $P < 0.001$, мітохондріями – на 37.5 та 32.7%, $P < 0.001$, NADPH-оксидазою лейкоцитів – на 40.2 та 35.4%, $P < 0.001$, відповідно), активність у них індукцибельної NO-синтази (на 38.5 та 43.6% відповідно, $P < 0.001$) та концентрацію пероксинітриту (на 40.2 та 36.4% відповідно, $P < 0.001$),

обмежує деструкцію колагену та сіалоглікопротеїнів (вміст вільного оксипроліну зменшується на 28.6 та 24.3% відповідно, N-ацетилнейрамінової кислоти – на 35.0 та 28.4% відповідно, $P < 0.001$).

6. Застосування водорозчинної форми кверцетину за умов лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді вірогідно зменшує концентрацію кортизолу в плазмі крові (на 47.1%, $P < 0.001$) та вміст церулоплазмину в сироватці крові (на 36.7%, $P < 0.01$), обмежує розвиток гіперглікемії, гіпер-пре β -ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії, знижує активність індукцйбельної NO-синтази (на 36.4%, $P < 0.001$) та підвищує активність її конститутивних ізоформ (втричі, $P < 0.001$), зменшує концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів в крові щурів – сполук, що реагують із тіобарбітуровою кислотою (на 50.7%, $P < 0.001$) та продукцію у тканинах тонкої кишки супероксидного аніон-радикала різними джерелами (мікросомами – на 49.1%, мітохондріями – на 41.7% NADPH-оксидазою лейкоцитів – на 44.0%, $P < 0.001$), активність у них індукцйбельної NO-синтази (на 38.2%, $P < 0.001$) та концентрацію пероксинітриту (на 43.1%, $P < 0.001$), обмежує деструкцію колагену та сіалоглікопротеїнів (вміст вільного оксипроліну зменшується на 30.5%, N-ацетилнейрамінової кислоти – на 34.7%, $P < 0.001$). До того ж диметилфумарат, на відміну від піролідиндитіокарбамату амонію та водорозчинної форми кверцетину, за умов експерименту покращує конститутивний синтез оксиду азоту.

7. За даними статистичного аналізу введення водорозчинної форми кверцетину порівняно зі специфічними модуляторами редокс-чутливих транскрипційних чинників NF- κ B та Nrf2 (піролідиндитіокарбаматом амонію та диметилфумаратом) за умов експерименту більш ефективно коригує концентрацію кортизолу в плазмі крові, вміст холестеролу ліпопротеїнів дуже низької щільності та триацилгліцеролів у сироватці крові, концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення

ліпідів при інкубації крові у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині; порівняно з диметилфумаратом кверцетин здатний у більшій мірі обмежувати колагеноліз у тканинах тонкої кишки щурів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Акімов ОЄ, Костенко ВО. Оксидативно-нітрозативний стрес та методи його дослідження: навчально-методичний посібник. Львів: Магнолія; 2021. 152 с.

2. Акімов ОЄ, Назаренко СМ, Таран ОВ, Костенко ВО, Катрушов ОВ, Соловійова НВ, Міщенко АВ, Гришко ЮМ, Денисенко СВ. Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, Вип. № 8. 2022. Реєстр. № 155/8/22. С.185-186.

3. Белозерцева ИВ, Драволіна ОА, Кривов ВО и др. Экспериментальное моделирование послеоперационных когнитивных расстройств у крыс. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016;13(5):37-49.

4. Голишкін ДВ, Фалалєєва ТМ, Непорада КС, Берегова ТВ. Вплив меланіну на стан слизової оболонки шлунка та реакцію гіпоталамо-гіпофізарнонаднирковозалозної осі за умов дії гострого стресу. Фізіол. журн. 2015;61(2):65-72.

5. Гришко ЮМ. Вплив L-аргініну на місцеві та системні процеси відновлення організму після дії агресивних факторів хірургічної травми. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2017;17(1):293-298.

6. Діхтенко ТГ, Костенко ВО. Механізми впливу L-аргініну, іммобілізованого на хірургічному шовному матеріалі, на інтегральні показники дезорганізації сполучної тканини оперованої тонкої кишки щурів. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2013;13(1):336-338.

7. Діхтенко ТГ, Левков АА, Костенко ВО. Вплив L-аргініну, іммобілізованого на хірургічному шовному матеріалі, на окиснювальний обмін у паравульнарних тканинах оперованої тонкої кишки (експериментальне дослідження). Клін. хірургія. 2013;(9): 66-69.

8. 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: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2020;20(1):13-18.

9. 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.

10. Єлінська АМ, Швайковська ОО, Костенко ВО. Вплив піролідиндитіокарбамату амонію на продукцію активних форм кисню і азоту в тканинах пародонта та слинних залоз щурів за умов системного введення ліпополісахариду *Salmonella typhi*. Фізіол. журн. 2018;64(5):63-69.

11. Залесский ВН, Великая НВ, Омельчук СТ. Детоксикационное питание: молекулярные основы редокс-зависимой регуляции функционального состояния мезенхимальных и раковых стволовых клеток ингредиентами пищи: монография. Винница: Нова книга; 2021. 544 с.

12. Залесский ВН, Великая НВ, Омельчук СТ. Противовоспалительное питание в профилактике и лечении хронических неинфекционных (в том числе опухолевых) заболеваний человека. Молекулярные защитные механизмы биоактивных компонентов пищи: монография. Винница: Нова книга; 2014. 736 с.

13. Звягинцева ТВ, Герман КБ. Состояние окислительно-антиоксидантных процессов при хирургической травме в эксперименте. Эксперим. і клін. мед. 2006;(4):38-41.

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

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

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

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. Костенко ВО, Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко

ІВ. Дизрегуляторні механізми окисно-нітрозативного стресу в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доп. VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (13-15 травня 2020 р.). Одеса; 2020. Т.1. С. 255-256.

21. Костенко ВО, Єлінська АМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Редоксчутливі транскрипційні фактори як детермінанти патологічного системогенезу. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: II Науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю (Харків, 21 листопада 2019 р.): тези доп. Харків: Вид-во НФаУ; 2019. С. 149-150.

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

23. Костенко ВО, Цебржинський ОІ. Продукція супероксидного аніон-радикала та оксиду азоту у тканині нирок після хірургічного втручання. Фізіол. журн. 2000; 46(5):56-62.

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

25. Мартинович ГГ, Черенкевич СН. Окислительно-восстановительные процессы в клетках: монография. Минск: БГУ; 2008. 159 с.

26. Меньщикова ЕБ, Ланкин ВЗ, Зенков НК и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. М.: Фирма «Слово»; 2006. 556 с.

27. Меньщикова ЕБ, Ланкин ВЗ, Кандалинцева НВ. Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине: монография. Saarbrücken: Lap Lambert Academic Publ.; 2012. 496 с.

28. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002. 312 с.

29. Самойленко ВВ, редактор. Предоперационный период: предоперационная оценка: подготовка к плановым хирургическим вмешательствам: рук-во для врачей. М.: Гэотар-Медиа; 2009. 128 с.

30. Скотнікова ЛВ, Костенко ВО. Системна дія нових модифікованих хірургічних ниток на вільнорадикальні процеси в тканинах печінки щурів за умов хірургічної травми на тлі хронічного психоемоційного. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2011;11(2):79-84.

31. Скотнікова ЛВ, Костенко ВО. Стрес-протективна дія мексидолу та L-аргініну, іммобілізованих на хірургічному шовному матеріалі. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2011;11(1):170-176.

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

33. Таран ОВ, Назаренко СМ, Гутнік ОМ, Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Роль редоксчутливих транскрипційних чинників у патогенезі метаболічних розладів за умов травматичного процесу та системної запальної відповіді. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб

та їхня фармакологічна корекція: тези доповідей IV Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (Харків, 18 листопада 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 265- 266.

34. Таран ОВ, Соловйова 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.

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

36. Тетянец СС. Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови. Лабор. дело. 1985;(1):61-62.

37. Френкель ЮД, Гутнік ОМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС, Костенко ВО. Поліфеноли як засоби корекції системної запальної відповіді в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.). Одеса; 2021. Т.2. С. 207-208.

38. Френкель ЮД, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС. Перспективи застосування біофлавоноїдів – модуляторів транскрипційних факторів як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: III науково-практична конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 12 травня 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 168-169.

39. Френкель ЮД, Черно ВС. Роль транскрипционного ядерного фактора κВ в механізмах порушень окислителного метаболізму в

головном мозге крыс при хронической гипомелатонинемии. *Georgian Medical News*. 2014;(7-8):99-102.

40. Хміль ДО, Костенко ВО. Вплив L-аргініну та корвітину на окисно-нітрозативний стрес у шкірі щурів за умов підвищеного вмісту нітрату натрію. *Фізіол. журн*. 2017;63(6):53-59.

41. Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Вплив індукторів транскрипційного чинника NRF2 на розвиток окисно-нітрозативного стресу в тканині великих півкуль головного мозку щурів після моделювання черепно-мозкової травми. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2020; 5(4):117-123.

42. Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Вплив модуляторів редоксчутливих транскрипційних чинників на неврологічний дефіцит у щурів після відтворення черепно-мозкової травми. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії*. 2020; 20(2):198-202.

43. Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Пригнічення транскрипційних чинників NF карра В та AP-1 обмежує розвиток окисно-нітрозативного стресу в тканині великих півкуль головного мозку щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії*. 2020;20(1):80-85.

44. Явтушенко ІВ, Назаренко СМ, Таран ОВ. Вплив кверцетину на вільнорадикальні процеси в організмі щурів при відтворенні різних моделей травматичної хвороби. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: тези доповідей II Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (15 травня 2020 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 232-233.

45. 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.
46. Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and immune responses to surgery and their clinical impact. *Ann Surg* 2016; 264:73-80.
47. Albensi BC. What Is Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) Doing in and to the Mitochondrion? *Front Cell Dev Biol*. 2019;7:154.
48. Anderson DJ, Chen LF, Sexton DJ, Kaye KS. Complex surgical site infections and the devilish details of risk adjustment: important implications for public reporting. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Oct;29(10):941-946.
49. Androutsopoulos VP, Papakyriakou A, Vourloumis D, Spandidos DA. Comparative CYP1A1 and CYP1B1 substrate and inhibitor profile of dietary flavonoids. *Bioorg Med Chem*. 2011 May 1;19(9):2842-2849.
50. Austermann J, Friesenhagen J, Fassl SK et al. Alarmins MRP8 and MRP14 induce stress tolerance in phagocytes under sterile inflammatory conditions. *Cell Rep*. 2014 Dec 24;9(6):2112-2123.
51. Baek N, Sim S, Heo K-S. LPS-stimulated Macrophage Activation Affects Endothelial Dysfunction. *J Bacteriol Virol*. 2018 Mar;48(1):23-30.
52. Barman SM. 2019 Ludwig Lecture: rhythms in sympathetic nerve activity are a key to understanding neural control of the cardiovascular system. *Am J Physiol Regul Integ. Comp Physiol*. 2020; 318:R191-R205.
53. Barnabei L, Laplantine E, Mbongo W et al. NF- κ B: At the Borders of Autoimmunity and Inflammation. *Front Immunol*. 2021 Aug 9;12:716469.
54. Beijnum JR, Buurman WA, Griffioen AW. Convergence and amplification of toll-like receptor (TLR) and receptor for advanced glycation end products (RAGE) signaling pathways via high mobility group B1 (HMGB1). *Angiogenesis*. 2008;11(1):91-99.

55. Beinke S, Ley SC. Functions of NF-kappaB1 and NF-kappaB2 in immune cell biology. *Biochem J.* 2004;382:393-409.

56. Boffard K. *Manual of definitive surgical trauma care.* 2 ed. Oxford University Press; 2007. 240 p.

57. Botto F, Alonso-Coello P, Chan MT et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology.* 2014 Mar;120(3):564-578.

58. Boudreau LH, Duchez AC, Cloutier N et al. Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group IIA-secreted phospholipase A2 to promote inflammation. *Blood.* 2014 Oct 2;124(14):2173-2183.

59. Burford NG, Webster NA, Cruz-Topete D. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation of Glucocorticoids in the Cardiovascular System. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct 16;18(10):2150.

60. Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* 2004;4(5):144-147.

61. Cap AP, Hunt B. Acute traumatic coagulopathy. *Curr Opin Crit Care.* 2014;20(6):638-645.

62. Carli F. Physiologic considerations of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs: implications of the stress response. *Can J Anaesth.* 2015 Feb; 62(2):110-119.

63. Chabicovsky M, Prieschl-Grassauer E, Seipelt J et al. Pre-clinical safety evaluation of pyrrolidine dithiocarbamate. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;107(3):758-767.

64. Charkoudian N, Wallin BG. Sympathetic neural activity to the cardiovascular system: integrator of systemic physiology and interindividual characteristics. *Comp Physiol.* 2014;4:825-850.

65. Chen L, Deng H, Cui H et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2017;9(6):7204-7218.
66. Chen Y, Liu S, Leng SX. Chronic Low-grade Inflammatory Phenotype (CLIP) and Senescent Immune Dysregulation. *Clin Ther*. 2019 Mar;41(3):400-409.
67. Chen YW, Chen KL, Chen CH et al. Pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC)/Cu complex induces lung epithelial cell apoptosis through mitochondria and ER-stress pathways. *Toxicol Lett*. 2010 Dec 15;199(3):333-340.
68. Chen Z, Zhang Y, Ma L, Ni Y, Zhao H. Nrf2 plays a pivotal role in protection against burn trauma-induced intestinal injury and death. *Oncotarget*. 2016 Apr 12;7(15):19272-19283.
69. Chen Z, Zhang P, Xu Y et al. Surgical stress and cancer progression: the twisted tango. *Mol Cancer*. 2019 Sep 2;18(1):132.
70. Coote JH. Landmarks in understanding the central nervous control of the cardiovascular system. *Exp Physiol*. 2007 Jan;92(1):3-18.
71. Crippa J, Mari GM, Miranda A et al. Surgical Stress Response and Enhanced Recovery after Laparoscopic Surgery - A systematic review. *Chirurgia (Bucur)*. 2018 Jul-Aug;113(4):455-463.
72. Curry N, Brohi K. Surgery in Traumatic Injury and Perioperative Considerations. *Semin Thromb Hemost*. 2020 Feb;46(1):73-82.
73. Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ*. 2020 Sep;20(9):321-328.
74. Danelich IM, Lose JM, Wright SS et al. Practical management of postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery. *J Am Coll Surg*. 2014 Oct; 219(4):831-841.
75. Dauphinee SM, Karsan A. Lipopolysaccharide signaling in endothelial cells. *Lab Invest*. 2006 Jan;86(1):9-22.

76. Delogu G, Moretti S, Famularo G et al. Mitochondrial perturbations and oxidant stress in lymphocytes from patients undergoing surgery and general anesthesia. *Arch Surg.* 2001 Oct;136(10):1190-1196.

77. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000; 85: 109e17.

78. Dobson GP. Addressing the global burden of trauma in major surgery. *Front Surg.* 2015;2 (Sept):43.

79. Dobson GP, Morris JL, Davenport LM, Letson HL. Traumatic-Induced Coagulopathy as a Systems Failure: A New Window into Hemostasis. *Semin Thromb Hemost.* 2020 Mar;46(2):199-214.

80. Dobson GP. Trauma of major surgery: A global problem that is not going away. *Int J Surg.* 2020 Sep;81:47-54.

81. Dong J, Qu Y, Li J et al. Cortisol inhibits NF- κ B and MAPK pathways in LPS activated bovine endometrial epithelial cells. *Int Immunopharmacol.* 2018 Mar;56:71-77.

82. Doostdar H, Burke MD, Mayer RT. Bioflavonoids: selective substrates and inhibitors for cytochrome P450 CYP1A and CYP1B1. *Toxicology.* 2000 Apr 3;144(1-3):31-38.

83. Dragoş D, Tănăsescu MD. The effect of stress on the defense systems. *J Med Life.* 2010 Jan-Mar;3(1):10-18.

84. Ekeloef S, Larsen MH, Schou-Pedersen AM et al. Endothelial dysfunction in the early postoperative period after major colon cancer surgery. *Br J Anaesth.* 2017 Feb;118(2):200-306.

85. El-Agamy DS, El-Harbi KM, Khoshhal S et al. Pristimerin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity and fibrosis through modulation of Nrf2 and MAPK/NF- κ B signaling pathways. *Canc Manag Res.* 2019;11:47-61.

86. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress system--organization, physiology and immunoregulation. *Neuroimmunomodulation.* 2006; 13(5-6):257-267.

87. Feingold KR, Grunfeld C. The Effect of Inflammation and Infection on Lipids and Lipoproteins. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326741/>

88. Foster SL, Hargreaves DC, Medzhitov R. Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modifications. *Nature*. 2007 Jun 21;447 (7147):972-978.

89. Furfaro AL, Traverso N, Domenicotti C, Piras S, Moretta L, Marinari UM, Pronzato MA, Nitti M. The Nrf2/HO-1 Axis in Cancer Cell Growth and Chemoresistance. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1958174.

90. Giannoudis PV, Dinopoulos H, Chalidis B, Hall GM. Surgical stress response. *Injury*. 2006 Dec;37 Suppl 5:S3-9.

91. Gochman E, Mahajna J, Reznick AZ. NF- κ B activation by peroxynitrite through I κ B α -dependent phosphorylation versus nitration in colon cancer cells. *Anticancer Res*. 2011 May;31(5):1607-1617.

92. Grantcharov PD, Boillat T, Elkabany S et al. Acute mental stress and surgical performance. *BJS Open*. 2018 Sep 27;3(1):119-125.

93. Grill HJ, Hayes MR. The nucleus tractus solitarius: a portal for visceral afferent signal processing, energy status assessment and integration of their combined effects on food intake. *Int J Obes (Lond)*. 2009 Apr;33 Suppl 1:S11-15.

94. Hambright HG, Meng P, Kumar AP, Ghosh R. Inhibition of PI3K/AKT/mTOR axis disrupts oxidative stress-mediated survival of melanoma cells. *Oncotarget*. 2015 Mar 30;6(9):7195-7208.

95. Harris HE, Raucci A. Alarmin(g) news about danger: workshop on innate danger signals and HMGB1. *EMBO Rep*. 2006;7(8):774-778.

96. Hauser CJ, Otterbein LE. Danger signals from mitochondrial DAMPs in trauma and post-injury sepsis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018 Jun;44(3):317-324.

97. Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF-kappaB signaling. *Cell*. 2008;132:344-362.

98. He T, Wang Z, Wu Y et al. Lipid changes during the perioperative period in patients with early breast cancer: a real-world retrospective analysis. *BMC Surg*. 2021 Nov 12;21(1):396.

99. Herman JP. Regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical responses to stressors by the nucleus of the solitary tract / dorsal vagal complex. *Cell Mol Neurobiol*. 2018;38:25-35.

100. Hidayatik N, Purnomo A, Fikri F, Purnama MTE. Amelioration on oxidative stress, testosterone, and cortisol levels after administration of Vitamins C and E in albino rats with chronic variable stress. *Vet World*. 2021 Jan;14(1):137-143.

101. Huang CS, Chen HW, Lin TY et al. Shikonin upregulates the expression of drug-metabolizing enzymes and drug transporters in primary rat hepatocytes. *J Ethnopharmacol*. 2018 Apr 24;216:18-25.

102. Israel A. The IKK complex, a central regulator of NF-kappaB activation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2:a000158.

103. Jacobsen S, Nielsen JV, Kjelgaard-Hansen M et al. Acute phase response to surgery of varying intensity in horses: a preliminary study. *Vet Surg*. 2009 Aug;38(6):762-769.

104. Jakob SM, Stanga Z. Perioperative metabolic changes in patients undergoing cardiac surgery. *Nutrition*. 2010 Apr;26(4):349-353.

105. Kagan JC, Medzhitov R. Phosphoinositide-mediated adaptor recruitment controls Toll-like receptor signaling. *Cell*. 2006 Jun 2; 125(5):943-955.

106. Kageyama K, Iwasaki Y, Daimon M. Hypothalamic Regulation of Corticotropin-Releasing Factor under Stress and Stress Resilience. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 12;22(22):12242.

107. 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 Nov;17(3):808-813.

108. Kapoor MC, Ramachandran TR. Inflammatory response to cardiac surgery and strategies to overcome it. *Ann Card Anaesth*. 2004 Jul;7(2):113-128.

109. Karin M, Delhase M. The I kappa B kinase (IKK) and NF-kappa B: key elements of proinflammatory signalling. *Semin Immunol*. 2000;12:85-98.

110. Kashiwabara M, Miyashita M, Nomura T et al. Surgical trauma-induced adrenal insufficiency is associated with postoperative inflammatory responses. *J Nippon Med Sch*. 2007 Aug;74(4):274-283.

111. Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*. 2011 May 27;34(5):637-650.

112. Kelkar KV. Post-operative pulmonary complications after non-cardiothoracic surgery. *Indian J Anaesth*. 2015 Sep;59(9):599-605.

113. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology*. 2007 Dec;107(6): 892-902.

114. Kim J-H, Na H-J, Kim C-K, Kim J-Y et al. The non-provitamin A carotenoid, lutein, inhibits NF-kappaB-dependent gene expression through redox-based regulation of the phosphatidylinositol 3-kinase/PTEN/Akt and NF-kappaB-inducing kinase pathways: role of H₂O₂ in NF-kappaB activation. *Free Radic Biol Med*. 2008;45:885-896.

115. Kim TK, Kim JE, Choi J et al. Local Interleukin-18 System in the Basolateral Amygdala Regulates Susceptibility to Chronic Stress. *Mol Neurobiol*. 2017 Sep;54(7):5347-5358.

116. Kim Y, Kim CS, Joe Y et al. Quercetin Reduces Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Muscle Atrophy by Upregulation of Heme Oxygenase-1. *J Med Food*. 2018 Jun;21(6):551-559.

117. Kohl BA, Deutschman CS. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr Opin Crit Care*. 2006 Aug;12(4):325-32.

118. Kozaeva R, Klymenko MO, Katrushov OV, Kostenko VO. Bioflavonoids as agents for correcting nitro-oxidative stress and salivary gland functions in rats exposed to alcohol during modeled lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *Wiad Lek*. 2022;75(3):685-690.

119. 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.

120. Kratschmar DV, Calabrese D, Walsh J et al. Suppression of the Nrf2-dependent antioxidant response by glucocorticoids and 11 β -HSD1-mediated glucocorticoid activation in hepatic cells. *PLoS One*. 2012;7(5):e36774.

121. Kuebler U, Zuccarella-Hackl C, Arpagaus A et al. Stress-induced modulation of NF- κ B activation, inflammation-associated gene expression, and cytokine levels in blood of healthy men. *Brain Behav Immun*. 2015 May;46:87-95.

122. Lai WW, Hsu SC, Chueh 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 May;33(5):1941-1950.

123. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1:a001651.

124. Lederer AK, Pisarski P, Kousoulas L et al. Postoperative changes of the microbiome: are surgical complications related to the gut flora? A systematic review. *BMC Surg.* 2017;17(1):125.

125. Lee D-F, Kuo H-P, Liu M et al. KEAP1 E3 ligase-mediated downregulation of NF-kappaB signaling by targeting IKKbeta. *Mol Cell.* 2009;36: 131-140.

126. Lesjak M, Beara I, Simin N et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives. *J Functional Foods.* 2018;40:68-75.

127. Letson HL, Dobson GP. 3% NaCl adenosine, lidocaine, Mg²⁺ (ALM) bolus and 4 hours "drip" infusion reduces noncompressible hemorrhage by 60% in a rat model. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017 Jun;82(6):1063-1072.

128. Letson HL, Granfeldt A, Jensen TH et al. ALM supports a high flow, hypotensive, vasodilatory state with improved O₂ delivery and cerebral protection in a pig model of non-compressible hemorrhage. *J Surg Res.* 2020;253(Sept):127-138.

129. Letson HL, Morris JL, Biros E, Dobson GP. Adenosine, lidocaine, and Mg²⁺ fluid therapy leads to 72-hour survival after hemorrhagic shock: A model for studying differential gene expression and extending biological time. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019 Sep; 87(3):606-613.

130. Levrant S, Pesse B, Feihl F et al. Peroxynitrite is a potent inhibitor of NF-kappa B activation triggered by inflammatory stimuli in cardiac and endothelial cell lines. *J Biol Chem.* 2005 Oct 14;280(41):34878-34887.

131. Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood.* 2015 Feb 26;125(9):1387-1393.

132. Li J, Li NP, Gu YF et al. Dynamic activity of NF-kappaB in multiple trauma patients and protective effects of ulinastain. *Chin J Traumatol.* 2011;14(6): 354-358.

133. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery.* 2000 Feb;127(2):117-126.

134. Lin E, Gletsu-Miller N. Surgical stress induces an amplified inflammatory response in patients with type 2 diabetes. *ISRN Obes.* 2013 Jan 21; 2013:910586.

135. Lingappan K. NF-κB in Oxidative Stress. *Curr Opin Toxicol.* 2018; 7:81-86.

136. Liu G-H, Qu J, Shen X. NF-kappaB/p65 antagonizes Nrf2-ARE pathway by depriving CBP from Nrf2 and facilitating recruitment of HDAC3 to MafK. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1783:713-727.

137. Liu P, Tian W, Tao S et al. Non-covalent NRF2 Activation Confers Greater Cellular Protection than Covalent Activation. *Cell Chem Biol.* 2019 Oct 17;26(10):1427-1435.

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

139. Lubelska K, Wiktorska K, Mielczarek L et al. Sulforaphane Regulates NFE2L2/Nrf2-Dependent Xenobiotic Metabolism Phase II and Phase III Enzymes Differently in Human Colorectal Cancer and Untransformed Epithelial Colon Cells. *Nutr Cancer.* 2016 Nov-Dec;68(8):1338-1348.

140. Manou-Stathopoulou V, Korbonits M, Ackland GL. Redefining the perioperative stress response: a narrative review. *Br J Anaesth* 2019;123:570-583.

141. Mariappan N, Elks CM, Sriramula S et al. NF-kappaB-induced oxidative stress contributes to mitochondrial and cardiac dysfunction in type II diabetes. *Cardiovasc Res.* 2010;85(3):473-483.

142. Marik PE, Flemmer M. The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Oct;73(4):801-808.

143. Marik PE, Flemmer M. The immune response to surgery and trauma: implications for treatment. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73:801-808.

144. Meguro S, Haga N, Imai H et al. Association Between Surgical Stress and Biochemical Recurrence After Robotic Radical Prostatectomy. *JSLs.* 2021 Jan-Mar;25(1):e2020.00078.

145. Menger MD, Vollmar B. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? *Langenbecks Arch Surg.* 2004 Nov;389(6):475-484.

146. Mettang M, Reichel SN, Lattke M et al. IKK2/NF- κ B signaling protects neurons after traumatic brain injury. *FASEB J.* 2018;32(4):1916-1932.

147. Milone M, Desiderio A, Velotti N et al. Surgical stress and metabolic response after totally laparoscopic right colectomy. *Sci Rep.* 2021 May 6;11(1): 9652.

148. Mohammad S, Thiemermann C. Role of Metabolic Endotoxemia in Systemic Inflammation and Potential Interventions. *Front Immunol.* 2021 Jan 11;11:594150.

149. Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. *Cell Res.* 2011 Jan;21(1):103-115.

150. Morris JL, Letson HL, Gillman R et al. The CNS theory of osteoarthritis: Opportunities beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec;49(3):331-336.

151. Mostafavi-Pour Z, Ramezani F, Keshavarzi F, Samadi N. The role of quercetin and vitamin C in Nrf2-dependent oxidative stress production in breast cancer cells. *Oncol Lett.* 2017;13(3):1965-1973.

152. Mrkobrada M, Chan MTV, Cowan D et al. NeuroVISION Investigators. Perioperative covert stroke in patients undergoing non-cardiac surgery (NeuroVISION): a prospective cohort study. *Lancet*. 2019 Sep 21;394(10203):1022-1029.

153. Murphy MB, Medvedev AE. Long noncoding RNAs as regulators of Toll-like receptor signaling and innate immunity. *J Leukoc Biol*. 2016 Jun; 99(6): 839-850.

154. Mys LA, Strutynska NA, Strutynskiy VR, Sagach, VF. Activation of endogenous hydrogen sulfide synthesis inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and restores constitutive NO-synthase coupling in old rat heart. *Int J Physiol Pathophysiol*. 2018;9(1):59-67.

155. Naismith RT, Wundes A, Ziemssen T et al. Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. *CNS Drugs*. 2020 Feb;34(2):185-196.

156. Newton K, Dixit VM. Signaling in innate immunity and inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(3):a006049.

157. Nguyen AT, Mandard S, Dray C et al. Lipopolysaccharides-mediated increase in glucose-stimulated insulin secretion: involvement of the GLP-1 pathway. *Diabetes*. 2014 Feb;63(2):471-482.

158. Ni Choileain N, Redmond HP. Cell response to surgery. *Arch Surg*. 2006 Nov;141(11):1132-1140.

159. Niture SK, Jaiswal AK. Hsp90 interaction with INrf2(Keap1) mediates stress-induced Nrf2 activation. *J Biol Chem*. 2010 Nov 19;285(47):36865-36875.

160. Nonaka M, Chen XH, Pierce JE et al. Prolonged activation of NF-kappaB following traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma*. 1999 Nov;16(11): 1023-1034.

161. Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009;1:a000034.

162. Oelsner WK, Engstrom SM, Benvenuti MA et al. Characterizing the Acute Phase Response in Healthy Patients Following Total Joint Arthroplasty: Predictable and Consistent. *J Arthroplasty.* 2017 Jan;32(1):309-314.

163. Olshansky B. Vagus nerve modulation of inflammation: Cardiovascular implications. *Trends Cardiovasc Med.* 2016 Jan;26(1): 1-11.

164. Orekhov AN, Orekhova VA, Nikiforov NG et al. Monocyte differentiation and macrophage polarization. *Vessel Plus.* 2019;3:10.

165. Ozes ON, Mayo LD, Gustin JA et al. NF-kappaB activation by tumour necrosis factor requires the Akt serine-threonine kinase. *Nature.* 1999;401:82-85.

166. Pan H, Wang H, Wang X et al. The absence of Nrf2 enhances NF- κ B-dependent inflammation following scratch injury in mouse primary cultured astrocytes. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:217580-217589.

167. Papurica M, Rogobete AF, Sandesc D et al. The Expression of Nuclear Transcription Factor Kappa B (NF- κ B) in the Case of Critically Ill Polytrauma Patients with Sepsis and Its Interactions with microRNAs. *Biochem Genet.* 2016 Aug;54(4):337-347.

168. Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex-linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol.* 2012; 8(12):743-754.

169. Peng C, Li J, Xu G et al. Chronic Low-grade Inflammatory (SII) in predicting postoperative systemic inflammatory response syndrome after percutaneous nephrolithotomy. *Urolithiasis.* 2021 Dec;49(6):513-519.

170. Phillips JT, Hutchinson M, Fox R et al. Managing flushing and gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate:

Experiences of an international panel. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Jul;3(4):513-519.

171. Picard M, McManus MJ, Gray JD et al. Mitochondrial functions modulate neuroendocrine, metabolic, inflammatory, and transcriptional responses to acute psychological stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Dec 1;112(48): E6614-6623.

172. Platanitis E, Decker T. Regulatory Networks Involving STATs, IRFs, and NF κ B in Inflammation. *Front Immunol*. 2018; 9:www.frontiersin.org/article/ 10.3389/fimmu.2018.2542

173. Pongratz G, Straub RH. The sympathetic nervous response in inflammation. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(6):504.

174. Preiser JC. Perioperative glycaemic control. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018 Jun;37(Suppl 1):S3-S4.

175. Prete A, Yan Q, Al-Tarrah K et al. The cortisol stress response induced by surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Nov;89(5):554-567.

176. Price CC, Garvan CW, Monk TG. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008 Jan;108(1):8-17.

177. Qin JD, Cao ZH, Li XF et al. Effect of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) on NF- κ B activation and CYP2E1 content of rats with immunological liver injury. *Pharm Biol*. 2014 Nov;52(11):1460-1466.

178. Rath N, Rasaputra K, Liyanage R et al. Dithiocarbamate Toxicity – An Appraisal. In: Stoytcheva M, editor. *Pesticides in the Modern World – Effects of Pesticides Exposure*. IntechOpen; 2011. P. 323-340.

179. Relja B, Yang B, Bundkirchen K et al. Different experimental multiple trauma models induce comparable inflammation and organ injury. *Sci Rep*. 2020;10:20185.

180. Rodiño-Janeiro BK, Paradela-Dobarro B, Raposeiras-Roubín S et al. human serum albumin induces NF- κ B activation and endothelial nitric oxide synthase uncoupling in human umbilical vein endothelial cells. *J Diabetes Complications*. 2015 Nov-Dec;29(8):984-992.

181. Rogero MM, Calder PC. Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients*. 2018;10(4):432.

182. Rojo de la Vega M, Chapman E, Zhang DD. NRF2 and the Hallmarks of Cancer. *Cancer Cell*. 2018 Jul 9;34(1):21-43.

183. Roy Chowdhury S, Sengupta S, Biswas S et al. Bacterial fucose-rich polysaccharide stabilizes MAPK-mediated Nrf2/Keap1 signaling by directly scavenging reactive oxygen species during hydrogen peroxide-induced apoptosis of human lung fibroblast cells. *PLoS One*. 2014 Nov 20;9(11):e113663.

184. Rungratanawanich W, Qu Y, Wang X, Essa MM, Song BJ. Advanced glycation end products (AGEs) and other adducts in aging-related diseases and alcohol-mediated tissue injury. *Exp Mol Med*. 2021 Feb;53(2):168-188.

185. Rushworth SA, Zaitseva L, Murray MY et al. The high Nrf2 expression in human acute myeloid leukemia is driven by NF- κ B and underlies its chemo-resistance. *Blood*. 2012;120:5188-5198.

186. 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.

187. Sahin K, Orhan C, Akdemir F et al. Resveratrol protects quail hepatocytes against heat stress: modulation of the Nrf2 transcription factor and heat shock proteins. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2012 Feb;96(1):66-74.

188. Salles MB, Allegrini S, Yoshimoto M et al. Analysis of Trauma Intensity during Surgical Bone Procedures Using NF- κ B Expression Levels as a Stress Sensor: An Experimental Study in a Wistar Rat Model. *Materials (Basel)*. 2018;11(12):2532.

189. Sánchez-Martvn P, Sou YS, Kageyama S et al. NBR1-mediated p62-liquid droplets enhance the Keap1-Nrf2 system. *EMBO Rep*. 2020 Mar 4;21(3): e48902.

190. Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011 May;1813(5):878-888.

191. Schricker T, Lattermann R. Perioperative catabolism. *Can J Anaesth*. 2015 Feb;62(2):182-193.

192. Seldon MP, Silva G, Pejanovic N et al. Heme oxygenase-1 inhibits the expression of adhesion molecules associated with endothelial cell activation via inhibition of NF-kappaB RelA phosphorylation at serine 276. *J Immunol*. 2007; 179:7840-7851.

193. Sessler DI, Devereaux PJ. Perioperative Troponin Screening. *Anesth Analg*. 2016 Aug;123(2):359-360.

194. Shadrina AS, Plieva YaZ, Kushlinskiy DN. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *Alm Clin Med*. 2017;45(4):266-279.

195. Sharma A, Parikh M, Shah H, Gandhi T. Modulation of Nrf2 by quercetin in doxorubicin-treated rats. *Heliyon*. 2020;6(4):e03803.

196. Sherwood L. The peripheral endocrine glands. In: Sherwood L, editor. *Human physiology: from cells to systems*. 9th ed. Belmont, CA: Cengage Learning; 2016. P. 112-119.

197. Shetty S, Ethiraj P, Shanthappa AH. C-reactive Protein Is a Diagnostic Tool for Postoperative Infection in Orthopaedics. *Cureus*. 2022 Feb 16;14(2): e22270.

198. Shoemaker WC, Beez M. Pathophysiology, monitoring, and therapy of shock with organ failure. *Appl Cardiopulm Pathophysiol.* 2010;14:5-15.

199. Silva ML, Ribeiro AF, Sato FRL, Moreira RWF. Prevalence of the systemic inflammatory response syndrome in patients who underwent orthognathic surgery. *Oral Maxillofac Surg.* 2018 Jun;22(2):193-196.

200. Sivils JC, Ancrum TM, Bain LJ. Loss of Mrp1 alters detoxification enzyme expression in a tissue- and hormonal-status-specific manner. *J Appl Toxicol.* 2013 Aug;33(8):766-773.

201. Smajic J, Tupkovic LR, Husic S et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome in Surgical Patients. *Med Arch.* 2018;72(2):116-119.

202. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8(4): 383-395.

203. Song MK, Lee JH, Ryoo IG et al. Bardoxolone ameliorates TGF- β 1-associated renal fibrosis through Nrf2/Smad7 elevation. *Free Radic Biol Med.* 2019 Jul;138:33-42.

204. Sugita J, Fujiu K. Systemic Inflammatory Stress Response During Cardiac Surgery. *Int Heart J.* 2018;59(3):457-459.

205. Sun SC, Chang JH, Jin J. Regulation of nuclear factor-kappaB in autoimmunity. *Trends Immunol.* 2013;34:282-289.

206. Sun SC, Ley SC. New insights into NF-kappaB regulation and function. *Trends Immunol.* 2008;29:469-478.

207. Sun SC, Liu ZG. A special issue on NF-kappaB signaling and function. *Cell Res.* 2011;21:1-2.

208. Sun SC. Non-canonical NF-kappaB signaling pathway. *Cell Res.* 2011; 21:71-85.

209. Sun SC. The noncanonical NF-kappaB pathway. *Immunol Rev.* 2012; 246:125-140.

210. 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-kB and mTOR/Maf-1/PTEN pathway. *Drug Deliv.* 2019 Dec;26(1):975-988.

211. Sutterwala FS, Haasken S, Cassel SL. Mechanism of NLRP3 inflammasome activation. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1319:82-95.

212. Szabó C, Ischiropoulos H, Radi R. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2007 Aug;6(8):662-680.

213. Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest.* 2001;107:7-11.

214. Thayer JF. Vagal tone and the inflammatory reflex. *Cleve Clin J Med.* 2009 Apr;76 Suppl 2:S23-26.

215. Thimmulappa RK, Lee H, Rangasamy T et al. Nrf2 is a critical regulator of the innate immune response and survival during experimental sepsis. *J Clin Invest.* 2006;116:984-995.

216. Thurairajah K, Briggs GD, Balogh ZJ. The source of cell-free mitochondrial DNA in trauma and potential therapeutic strategies. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018 Jun;44(3):325-334.

217. Tian H, Zhang D, Gao Z et al. MDA-7/IL-24 inhibits Nrf2-mediated antioxidant response through activation of p38 pathway and inhibition of ERK pathway involved in cancer cell apoptosis. *Cancer Gene Ther.* 2014 Oct;21(10): 416-426.

218. Tilg H, Trehu E, Atkins MB et al. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood.* 1994 Jan 1;83(1):113-118.

219. Tornatore L, Thotakura AK, Bennett J et al. The nuclear factor kappa B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation. *Trends Cell Biol.* 2012 Nov;22(11):557-566.

220. Torrance HD, Pearse RM, O'Dwyer MJ. Does major surgery induce immune suppression and increase the risk of postoperative infection? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016 Jun;29(3):376-383.

221. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol*. 2009;9:418-428.

222. Tu E, Pearlmutter P, Tiangco M et al. Comparison of Colorimetric Analyses to Determine Cortisol in Human Sweat. *ACS Omega*. 2020;5(14):8211-8218.

223. Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev*. 1999 Jan;79(1):1-71.

224. Ueda K, Turner P, Gagner M. Stress response to laparoscopic liver resection. *HPB (Oxford)*. 2004;6(4):247-252.

225. Vaara ST, Bellomo R. Postoperative renal dysfunction after noncardiac surgery. *Curr Opin Crit Care*. 2017 Oct;23(5):440-446.

226. Vallabhapurapu S, Karin M. Regulation and function of NF-kappaB transcription factors in the immune system. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:693-733.

227. Vega-Ramos J, Roquilly A, Zhan Y et al. Inflammation conditions mature dendritic cells to retain the capacity to present new antigens but with altered cytokine secretion function. *J Immunol*. 2014 Oct 15;193(8):3851-3859.

228. Vincenti MP, Brinckerhoff CE. Transcriptional regulation of collagenase (MMP-1, MMP-13) genes in arthritis: integration of complex signaling pathways for the recruitment of gene-specific transcription factors. *Arthritis Res*. 2002;4(3):157-164.

229. Vogel TR, Smith JB, Kruse RL. The association of postoperative glycemic control and lower extremity procedure outcomes. *J Vasc Surg*. 2017 Oct; 66(4):1123-1132.

230. Vourc'h M, Roquilly A, Asehnoune K. Trauma-Induced Damage-Associated Molecular Patterns-Mediated Remote Organ Injury and Immunosuppression in the Acutely Ill Patient. *Front Immunol*. 2018;9:1330.

231. Wang KC, Liu YC, El-Shazly M et al. The Antioxidant from Ethanolic Extract of *Rosa cymosa* Fruits Activates Phosphatase and Tensin Homolog In Vitro and In Vivo: A New Insight on Its Antileukemic Effect. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 19;20(8):1935.

232. Wardyn JD, Ponsford AH, Sanderson CM. Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF- κ B response pathways. *Biochem Soc Trans*. 2015; 43(4):621-626.

233. Watt DG, Horgan PG, McMillan DC. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery* 2015; 157: 362e80.

234. Weber DJ, Gracon AS, Ripsch MS et al. The HMGB1-RAGE axis mediates traumatic brain injury-induced pulmonary dysfunction in lung transplantation. *Sci Transl Med*. 2014 Sep 3;6(252):252ra124.

235. White TE, Ford GD, Surlis-Zeigler MC et al. Gene expression patterns following unilateral traumatic brain injury reveals a local pro-inflammatory and remote anti-inflammatory response. *BMC Genomics*. 2013 Apr 25;14:282.

236. Wicks P, Rasouliyan L, Katic B et al. The real-world patient experience of fingolimod and dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *BMC Res Notes*. 2016 Sep 7;9(1):434.

237. Yavtushenko IV, Nazarenko SM, Katrushov OV, Kostenko VO. Quercetin limits the progression of oxidative and nitrosative stress in the rats' tissues after experimental traumatic brain injury. *Wiad Lek*. 2020;73(10):2127-2132.

238. 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.

239. Yelins'ka AM, Kostenko VO. Synergistic effect of quercetin and epigallocatechin-3-gallate as a agents for correction of connective tissue disruption in rats' periodontium under systemic and local administration of lipopolisaccharide of *Salmonella typhi*. *Проблеми екології та медицини.* 2019;23(5-6):42-44.

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

241. 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.

242. Yu Z, Dai ZY, Qin GX et al. Alleviative effects of dietary microbial floc on copper-induced inflammation, oxidative stress, intestinal apoptosis and barrier dysfunction in *Rhynchocypris lagowski Dybowski*. *Fish Shellfish Immunol.* 2020 Nov;106:120-132.

243. Zhan X, Li J, Zhou T. Targeting Nrf2-Mediated Oxidative Stress Response Signaling Pathways as New Therapeutic Strategy for Pituitary Adenomas. *Front Pharmacol.* 2021 Mar 24;12:565748.

244. Zhang H, Sun SC. NF-kappaB in inflammation and renal diseases. *Cell Biosci.* 2015;5:63.

245. Zhao L, Liu Z, Jia H et al. Lipoamide Acts as an Indirect Antioxidant by Simultaneously Stimulating Mitochondrial Biogenesis and Phase II Antioxidant Enzyme Systems in ARPE-19 Cells. *PLoS One.* 2015 Jun 1;10(6):e0128502.

246. 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.

247. Zotova NV, Chereshev VA, Gusev EY. Systemic Inflammation: Methodological Approaches to Identification of the Common Pathological Process. *PLoS One*. 2016 May 6;11(5):e0155138.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. 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*. 2022;22(1):123-129. DOI: 10.31718/2077-1096.22.1.123 (Особистий внесок здобувачки – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті).

2. Таран ОВ, Соловйова НВ, Костенко ВО. Вплив лапаратомії та ліпополісахаридіндукованої системної запальної відповіді на метаболічні розлади в організмі щурів. *Фізіологічний журнал*. 2022; 68(3):35-43. DOI: 10.15407/fz68.03.035 (**Scopus, Q4**) (Особистий внесок здобувачки – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті).

3. Таран ОВ, Соловйова 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. DOI: 10.31718/2077-1096.22.2.76 (Особистий внесок здобувачки – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті).

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. Костенко ВО, Єлінська АМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Редоксчутливі транскрипційні фактори як детермінанти патологічного системогенезу. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: II Науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю (Харків, 21 листопада 2019 р.): тези доп. – Харків: Вид-во НФаУ; 2019. С. 149-150. *(Здобувачці належать дані щодо ролі редоксчутливих транскрипційних чинників як детермінант патологічного системогенезу на прикладі системних розладів після відтворення хірургічної травми).*

5. Костенко ВО, Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Дизрегуляторні механізми окисно-нітрозативного стресу в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доп. VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (13-15 травня 2020 р.). Одеса; 2020. Т.1. С. 255-256. *(Дисертантці належать дані щодо механізмів розвитку окисно-нітрозативного стресу в організмі щурів після відтворення хірургічної травми).*

6. Явтушенко ІВ, Назаренко СМ, Таран ОВ. Вплив кверцетину на вільнорадикальні процеси в організмі щурів при відтворенні різних моделей травматичної хвороби. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: тези доповідей II Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (15 травня 2020 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 232-233. *(Здобувачці належать дані щодо впливу водорозчинної форми кверцетину на вільнорадикальні процеси в організмі щурів за умов хірургічної травми).*

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

8. Френкель ЮД, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС. Перспективи застосування біофлавоноїдів – модуляторів транскрипційних факторів як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: III науково-практична конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 12 травня 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 168-169. *(Здобувачці належать результати щодо впливу кверцетину та епігалокатехіну-3-галату на розвиток системної запальної відповіді в організмі щурів за умов хірургічної травми).*

9. Френкель ЮД, Гутнік ОМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС, Костенко ВО. Поліфеноли як засоби корекції системної запальної відповіді в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.). Одеса; 2021. Т.2. С. 207-208. *(Дисертантці належать результати щодо дії поліфенолів на розвиток системної запальної відповіді в організмі щурів за умов хірургічної травми).*

10. Таран ОВ, Назаренко СМ, Гутнік ОМ, Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Роль редоксчутливих транскрипційних чинників у патогенезі метаболічних розладів за умов травматичного процесу та системної запальної відповіді. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: тези доповідей IV Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (Харків, 18 листопада 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 265- 266. *(Здобувачці належать результати щодо ролі редоксчутливих транскрипційних чинників у патогенезі метаболічних розладів в організмі щурів за умов хірургічної травми).*

11. 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. *(Дисертантці належать результати щодо розвитку системної запальної відповіді, оксидативно-нітрозативного стресу та дезорганізації сполучної тканини в організмі щурів за умов хірургічної травми).*

12. 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. *(Здобувачці належать результати щодо ролі поліфенолів як засобів патогенетичної терапії*

системної запальної відповіді в організмі щурів за умов хірургічної травми).

3) які додатково відображають наукові результати дисертації:

13. Акімов ОЄ, Назаренко СМ, Таран ОВ, Костенко ВО, Катрушов ОВ, Соловійова НВ, Міщенко АВ, Гришко ЮМ, Денисенко СВ. Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, Вип. № 8. 2022. Реєстр. № 155/8/22. С.185-186. *(Здобувачці належать дані щодо дії біофлавоноїдів як засобів патогенетичної терапії окисно-нітрозативного стресу в організмі щурів за умов хірургічної травми).*

Додаток Б**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. II науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 21 листопада 2019 р., публікація матеріалів).

2. II науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 15 травня 2020 р., публікація матеріалів).

3. VIII Національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 13-15 травня 2020 р., 6-8 жовтня 2021 р., публікація матеріалів).

4. Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання патологічної фізіології». Перші читання, присвячені Д.О. Альперну (Харків, 26 березня 2021 р., публікація матеріалів).

5. III науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 12 травня 2021 р., публікація матеріалів).

6. IV науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 18 листопада 2021 р., публікація матеріалів).

7. Пленум Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2020 р., публікація матеріалів).

8. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р., публікація матеріалів).

Додаток В

Перший проректор з науково-педагогічної
роботи Полтавського державного медичного
університету
професор
« 2020 » 2023 р.

Валентин Дворник

Міністерство освіти і науки України
Полтавський державний медичний університет
Ідентифікаційний номер: 1402
М. Полтава

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Пропозиція для впровадження*: Закономірності функціонування специфічних транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 у механізмах системної запальної відповіді за умов хірургічної травми

2. *Установа-розробник*: Полтавський державний медичний університет МОЗ України, кафедра патофізіології, асп. Таран Олена Василівна.

3. *Джерела інформації*:

Стаття:

Таран ОВ, Соловійова НВ. Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів після лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2022;22(2): 76-81. DOI: 10.31718/2077-1096.22.2.76

4. *Базова установа, яка проводить впровадження*: кафедра патофізіології Полтавського державного медичного університету. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патофізіології, протокол № 12 від 7.02.2023 р.

5. *Термін впровадження*: листопад-грудень 2022 р.

6. *Форма впровадження*: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри - лекційному курсі та практичних заняттях за темою «Запалення».

7. *Зауваження і пропозиції*: Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патофізіології

Полтавського державного

медичного університету,

д. мед. н., професор



Віталій Костенко



В.о. проєктора з науково-педагогічної роботи
Одеського національного медичного
університету, д.мед.н., професор

Світлана КОТЮЖИНСЬКА

_____ 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

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

2. Установа-розробник, автор: Полтавський державний медичний університет МОЗ України, кафедра патофізіології, аспірантка Таран Олена Василівна.

3. Джерела інформації: Таран ОВ, Соловйова НВ, Костенко ВО. Вплив лапаратомії та ліпополісахаридіндукованої системної запальної відповіді на метаболічні розлади в організмі щурів. Фізіологічний журнал. 2022; 68(3):35-43. DOI: <https://doi.org/10.15407/fz68.03.035>

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

5. Терміни впровадження: вересень-листопад 2022 р.

6. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Таран Олени Василівни в навчальному дозволяє розширити знання студентів про механізми системної запальної відповіді.

7. Зауваження та пропозиції: Немає.

8. Обговорено на засіданні кафедри « 11 » травня 2022 р., протокол № 3.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор

Вастьянов Р.С.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

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

« 17 »



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Вплив модуляторів транскрипційних чинників на метаболізм в органах травлення за умов відтворення різних моделей системної запальної відповіді.

2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет, кафедра патофізіології, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36000. Аспірантка Таран Олена Василівна, викладач Назаренко Світлана Миколаївна.

Таран ОВ, Костенко ВО. Вплив модуляторів транскрипційних чинників на вуглеводний і ліпідний обмін у щурів після лапаротомії за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022;22(1):123-129. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.123>

Назаренко СМ, Костенко ВО. Модулятори факторів транскрипції NF-капа В та Nrf2 як засоби обмеження деструкції позаклітинного матриксу пародонта щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми. Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2022;22(2):71-75. doi: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.71>

Таран ОВ, Соловійова НВ. Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-капа В і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів після лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022;22(2): 76-81. doi: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.76>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Чорноморський національний університет імені Петра Могили, корпус №4, вулиця Десантників, 68, Миколаїв, Миколаївська область, 54003.

5. Термін впровадження: вересень-жовтень 2022 р.

6. Форма впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та практичних заняттях з курсу патофізіології (за темами «Запалення» та «Патофізіологія системи травлення»).

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,
 д.м.н., професор

Клименко М.О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о ректора,
Голова комісії МОЗ України
з реорганізації ХМАПО
професор Валерій М'ясоєдов



2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Вплив кверцетину на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу та системної запальної відповіді.

2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет МОЗ України, кафедра патофізіології, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36000. Асп. Таран Олена Василівна, асп. Назаренко Світлана Миколаївна

3. Джерело інформації:

Yavtushenko IV, Nazarenko SM, Katrushov OV, Kostenko VO. Quercetin limits the progression of oxidative and nitrosative stress in the rats' tissues after experimental traumatic brain injury. Wiadomości Lekarskie. 2020; 73(10):2127-2132. doi: 10.36740/WLek202010104

Таран ОВ, Соловійова НВ. Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-капа В і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів після лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022;22(2): 76-81. doi: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.76>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії.

5. Термін впровадження: вересень-жовтень 2022 р.

6. Форма впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри - лекційному курсі та практичних заняттях циклу «Загальна патофізіологія в клінічній медицині (для лікарів усіх спеціальностей, наукових співробітників та викладачів).

7. Зауваження і пропозиції: Не вносилися.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.мед.н., професор

І.Ю. Багмут