

Міністерство охорони здоров'я України
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Гутнік Олександр Михайлович

УДК 616.61-002:612.08:577.121

ДИСЕРТАЦІЯ

РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ЦИРКАДІАННОГО ОСЦИЛЯТОРА У
МЕТАБОЛІЧНИХ І ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РОЗЛАДАХ НИРОК ПРИ
ЛПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНИЙ СИСТЕМНИЙ ЗАПАЛЬНИЙ
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.М. Гутнік

Науковий керівник

Костенко Віталій Олександрович
доктор медичних наук, професор

Полтава – 2025

АНОТАЦІЯ

Гутнік О.М. Роль порушень циркадіанного осцилятора у метаболічних і функціональних розладах нирок при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і розв’язання наукового завдання, що полягає у з’ясування ролі порушень циркадіанного осцилятора у метаболічних і функціональних розладах нирок при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді.

Експерименти виконані на 49 білих самцях щурів лінії Wistar масою (220 ± 10) г. Використовували експериментальні, біохімічні, функціональні та математико-статистичні методи дослідження.

Виявлено, що відтворення гострого десинхронозу на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді виявляє суттєвий вплив на маркери гострого стресу та реакції гострої фази запалення в сироватці крові щурів, одночасно збільшуючи вміст кортизолу (на 60,8%, $P < 0,001$) та церулоплазміну (на 47,7%, $P < 0,001$), що перевищує відповідні значення при окремій дії цих чинників.

Окреме відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та гострого десинхронозу вірогідно підвищує швидкість генерування супероксидного аніон-радикала (мікросомальними монооксигеназами та NO-синтазою – на 38,4%, $P < 0,001$, і 28,9%, $P < 0,001$ відповідно, дихальним ланцюгом мітохондрій – на 30,1%, $P < 0,001$, і на 28,5%, $P < 0,001$ відповідно, НАДФН-оксидазою

лейкоцитів – на 55,7%, $P < 0,001$, і 23,5%, $P < 0,02$ відповідно), індукцибельну активність NO-синтази (на 115,0%, $P < 0,001$, і 37,1%, $P < 0,01$ відповідно), вміст S-нітрозотіолів (на 29,4%, $P < 0,001$, і 32,9%, $P < 0,001$ відповідно), зменшує активність cNOS (на 44,4%, $P < 0,001$, і 37,0%, $P < 0,001$ відповідно) та індекс її спряження (на 60,0%, $P < 0,001$, і 53,3%, $P < 0,001$ відповідно), активує вільнорадикальне окиснення ліпідів і білків в тканинах нирок щурів, що підтверджується збільшенням концентрації вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-активних сполук – на 105,0%, $P < 0,001$, і 82,8%, $P < 0,01$ відповідно) та окисномодифікованих білків (на 105,0%, $P < 0,001$, і 60,0%, $P < 0,001$ відповідно).

При моделюванні гострого десинхронозу швидкість вироблення супероксидного аніон-радикала НАДФН-оксидазою лейкоцитів, а також загальна та індукцибельна активність NO-синтази, є значно меншими за результат групи з окремим відтворенням системної запальної відповіді. Крім того, перебіг останньої, на відміну від гострого десинхронозу, супроводжується вірогідним виснаженням антиоксидантного потенціалу в тканинах нирок (за приростом концентрації ТБК-реактантів за час 1,5-годинної інкубації їх гомогенату) та збільшенням концентрації окисномодифікованих білків.

Показано, що за умов моделювання гострого десинхронозу на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді швидкість продукування супероксидного аніон-радикала (мікросомальними монооксигеназами та NOS, дихальним ланцюгом мітохондрій і НАДФН-оксидазою лейкоцитів), загальна та індукцибельна активність NO-синтази, концентрація активних форм нітрогену (пероксинітритів і S-нітрозотіолів), вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-реактантів) і окисномодифікованих білків у гомогенаті нирок

щурів істотно перевищують значення цих показників за умов окремої дії названих патогенних чинників.

Окреме відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та гострого десинхронозу вірогідно підвищує концентрацію креатиніну в сироватці крові (на 11,0%, $P < 0,05$, і 8,0%, $P < 0,01$ відповідно).

Виявлено, що моделювання гострого десинхронозу на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді суттєво порушує екскреторну та іонорегуляторну функції нирок, що супроводжується вірогідним зростанням індукованого діурезу (на 24,1%, $P < 0,001$), зменшенням швидкості клубочкової фільтрації (на 29,2%, $P < 0,02$) та реабсорбції натрію (за рахунок дисфункції проксимальних каналців).

Вперше показано, що введення глютаму натрію за умов гострого десинхронозу на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді значно погіршує показники гострого стресу та гострофазової реакції (вміст кортизолу та церулоплазміну) в сироватці крові щурів, вірогідно збільшує в гомогенаті нирок щурів швидкість генерації супероксидного аніон-радикала (мікросомальними монооксигеназами та NO-синтазою – на 13,8%, $P < 0,001$, дихальним ланцюгом мітохондрій – на 8,7%, $P < 0,001$, НАДФН-оксидазою лейкоцитів – на 7,7%, $P < 0,001$), концентрацію активних форм нітрогену (пероксинітритів – на 20,5%, $P < 0,001$, S-нітрозотіолів – на 11,6%, $P < 0,001$), викликає в них декомпенсоване пероксидне окиснення ліпідів.

Введення глютаму натрію за умов експерименту значно погіршує екскреторну та іонорегуляторну функцію нирок, що супроводжується більш значним зниженням швидкості клубочкової фільтрації (на 17,6%, $P < 0,01$) та каналцевої реабсорбції натрію порівняно з відтворенням

гострого десинхронозу на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Вперше виявлено, що застосування екзогенного мелатоніну та кверцетину, природного інгібітора транскрипційного фактора NF- κ B, за умов експерименту суттєво зменшує показники гострого стресу та гострофазової реакції (вміст кортизолу та церулоплазміну) в сироватці крові щурів, знижує в гомогенаті нирок швидкість генерації супероксидного аніон-радикала (мікросомальними монооксигеназами та NO-синтазою – на 23,0%, $P < 0,001$, і 17,1%, $P < 0,001$ відповідно, дихальним ланцюгом мітохондрій – на 30,3%, $P < 0,001$, і 31,2%, $P < 0,001$ відповідно, НАДФН-оксидазою лейкоцитів – на 27,0%, $P < 0,001$, і 19,4%, $P < 0,001$ відповідно), індукцибельну активність NOS (на 39,4%, $P < 0,001$, і 55,5%, $P < 0,001$ відповідно), концентрацію активних форм нітрогену (пероксинітритів – на 39,5%, $P < 0,001$, і 41,4%, $P < 0,001$ відповідно, S-нітрозотіолів – на 32,6%, $P < 0,001$, і 36,2%, $P < 0,001$ відповідно), зменшує пероксидне окиснення ліпідів у тканинах нирок, істотно підвищує у них антиоксидантний потенціал і знижує концентрацію окисно-модифікованих білків.

Застосування екзогенного мелатоніну та кверцетину за умов експерименту нормалізує діурез і швидкість клубочкової фільтрації (на 29,4%, $P < 0,01$, і 38,2%, $P < 0,001$ відповідно) зменшує екскрецію натрію та збільшує його каналцеву реабсорбцію (за рахунок функції проксимальних каналців).

Ключові слова: циркадіанний осцилятор (годинник), світлова експозиція, ліпополісахарид-індуковане запалення, патогенетичні механізми, гормональна дисрегуляція, активні форми кисню, оксидативний і нітрозативний стрес, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, оксид азоту, нирки, глутамат натрію, мелатонін, кверцетин, щури.

SUMMARY

Gutnik O.M. The role of circadian oscillator disorders in metabolic and functional disorders of the kidneys under lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. – Qualification research work (manuscript).

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

The dissertation presents a theoretical generalization and solution to the scientific problem of investigating the role of circadian oscillator disorders in metabolic and functional kidney disorders during lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response.

The experiments were conducted on 49 male white Wistar rats weighing 220 ± 10 g. Experimental, biochemical, functional, and mathematical-statistical methods were employed.

It has found that inducing acute desynchronization in rats during a lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response significantly impacted markers of acute stress and the acute phase of inflammation in the serum, while increasing the content of cortisol by 60.8% ($P < 0.001$), and ceruloplasmin by 47.7% ($P < 0.001$) that exceeds the corresponding values observed when either acute desynchronization or lipopolysaccharide-induced inflammation was induced separately.

Separate induction of a lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response and acute desynchronization significantly increases the rate of superoxide anion radical generation (by microsomal monooxygenases and NO synthase by 38.4%, $P < 0.001$, and 28.9%, $P < 0.001$, respectively; by the mitochondrial respiratory chain by 30.1%, $P < 0.001$, and 28.5%, $P < 0.001$, respectively; and by leukocyte NADPH oxidase by 55.7%,

$P < 0.001$, and 23.5%, $P < 0.02$, respectively), inducible NO synthase activity (by 115.0%, $P < 0.001$, and 37.1%, $P < 0.01$, respectively), and S-nitrosothiol content (by 29.4%, $P < 0.001$, and 32.9%, $P < 0.001$, respectively). It reduces cNOS activity (by 44.4%, $P < 0.001$, and 37.0%, $P < 0.001$, respectively) and its conjugation index (by 60.0%, $P < 0.001$, and 53.3%, $P < 0.001$, respectively), and activates free radical oxidation of lipids and proteins in rat kidney tissues, as evidenced by an increase in the concentration of secondary lipid peroxidation products (TBA-active compounds by 105.0%, $P < 0.001$, and 82.8%, $P < 0.01$, respectively) and oxidatively modified proteins (by 105.0%, $P < 0.001$, and 60.0%, $P < 0.001$, respectively).

In the model of acute desynchronization, the rate of the radical production by leukocyte NADPH oxidase, as well as the total and inducible activity of NO synthase, is significantly lower than in the group with isolated systemic inflammatory response. Additionally, the systemic inflammatory response, unlike acute desynchronization, is associated with a notable depletion of antioxidant potential in kidney tissues, evidenced by an increase in the concentration of TBA-reactive substances during a 1.5-hour incubation of their homogenate and a rise in the levels of oxidatively modified proteins.

The study has demonstrated that in conditions of acute desynchronization modeled alongside a lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response, the rate of superoxide anion radical production (by microsomal monooxygenases, NOS, the mitochondrial respiratory chain, and leukocyte NADPH oxidase), total and inducible NO synthase activity, concentration of reactive nitrogen species (peroxynitrites and S-nitrosothiols), secondary products of lipid peroxidation (TBA reactants), and oxidatively modified proteins in rat kidney homogenate significantly exceed the levels observed under the isolated influence of these pathogenic factors.

Furthermore, the separate induction of a lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response and acute desynchronization leads to a

significant increase in serum creatinine concentration (by 11.0%, $P<0.05$, and 8.0%, $P<0.01$, respectively)."

It was found that modeling acute desynchronization against the background of lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response significantly impairs the excretory and ion-regulating functions of the kidneys. This is accompanied by a notable increase in induced diuresis (by 24.1%, $P<0.001$), a decrease in glomerular filtration rate (by 29.2%, $P<0.02$), and reduced sodium reabsorption (due to proximal tubular dysfunction).

For the first time, it has been demonstrated that sodium glutamate administration under conditions of acute desynchronization combined with a lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response significantly exacerbates markers of acute stress and acute-phase reactions (cortisol and ceruloplasmin levels) in rat serum. It also markedly increases in rat kidney homogenates the generation rate of superoxide anion radicals (via microsomal monooxygenases and NO synthase by 13.8%, $P<0.001$, mitochondrial respiratory chain by 8.7%, $P<0.001$, and leukocyte NADPH oxidase by 7.7%, $P<0.001$), as well as the concentrations of reactive nitrogen species (peroxynitrites by 20.5%, $P<0.001$, and S-nitrosothiols by 11.6%, $P<0.001$), leading to uncompensated lipid peroxidation.

The administration of sodium glutamate significantly impairs the excretory and ion-regulating functions of the kidneys, leading to a more pronounced decrease in glomerular filtration rate (by 17.6%, $P<0.01$) and tubular sodium reabsorption compared to the effects observed in acute desynchronization against a background of lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response.

A novel finding of this study is that the administration of exogenous melatonin and quercetin, a natural inhibitor of the transcription factor NF- κ B, significantly reduces acute stress and the acute-phase response in rat serum, as evidenced by lower cortisol and ceruloplasmin levels, decreases the rate of

superoxide anion radical generation in kidney homogenate (by 23.0%, $P < 0.001$, and 17.1%, $P < 0.001$, respectively, for microsomal monooxygenases and NO synthase; by 30.3%, $P < 0.001$, and 31.2%, $P < 0.001$, respectively, for the mitochondrial respiratory chain; and by 27.0%, $P < 0.001$, and 19.4%, $P < 0.001$, respectively, for leukocyte NADPH oxidase), as well as lessens the inducible NOS activity (by 39.4%, $P < 0.001$, and 55.5%, $P < 0.001$, respectively) and the concentration of reactive nitrogen species (peroxynitrite by 39.5%, $P < 0.001$, and 41.4%, $P < 0.001$, respectively; S-nitrosothiols by 32.6%, $P < 0.001$, and 36.2%, $P < 0.001$, respectively). Furthermore, exogenous melatonin and quercetin decrease lipid peroxidation in kidney tissues, significantly enhance antioxidant potential, and reduce the concentration of oxidatively modified proteins.

The administration of exogenous melatonin and quercetin under the experimental conditions normalizes diuresis and glomerular filtration rate (by 29.4%, $P < 0.01$, and 38.2%, $P < 0.001$, respectively), reduces sodium excretion, and enhances its tubular reabsorption, primarily through improved proximal tubule function.

Key words: circadian oscillator (clock), light exposure, lipopolysaccharide-induced inflammation, pathogenetic mechanisms, hormonal dysregulation, reactive oxygen species, oxidative and nitrosative stress, lipid peroxidation, antioxidant defense, nitric oxide, kidneys, sodium glutamate, melatonin, quercetin, rats.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Гутнік ОМ, Сілкова ОВ, Хміль ДО, Костенко ВО. Вплив модуляторів циркадіанного ритму на екскреторну та натрійрегулювальну функцію нирок щурів за умов гострого

десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Український журнал нефрології та діалізу. 2024;(2):52-61. DOI: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.08. (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, лабораторні дослідження, аналіз літературних джерел, аналіз результатів, написання статті; О.В. Сілкова здійснювала консультативну допомогу щодо статистичного аналізу отриманих даних; Д.О. Хміль брав допоміжну участь у проведенні експерименту та лабораторних досліджень; В.О. Костенку належить концепція та дизайн дослідження, керівництво роботою).*

2. Гутнік ОМ, Назаренко СМ, Костенко ВО. Вплив кверцетину на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахаридіндукованої системної запальної відповіді. Фізіол. журн. 2024;70(4):33-41. DOI: 10.15407/fz70.04.033 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті; С.М. Назаренко брала допоміжну участь у проведенні експерименту та лабораторних досліджень; В.О. Костенко здійснював загальне керівництво дослідженням).*

3. Гутнік ОМ, Костенко ВО. Вплив глутамату натрію на продукцію активних форм оксигена та нітрогену в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24(3):108-112. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.3.108> *(Особистий внесок здобувача – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті. Костенко В.О. здійснював загальне керівництво дослідженням).*

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. 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. (Безпосередньо дисертантом проаналізовано результати щодо ролі кверцетину як засобу патогенетичної терапії системної запальної відповіді).

5. 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. 267-268. (Безпосередньо дисертантом обговорено результати щодо дії модуляторів редоксчутливих транскрипційних чинників (глутамату, мелатоніну та кверцетину) на функціонально-метаболічний стан нирок при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді).

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

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

8. Костенко ВО, Рябушко РМ, Адамович ІМ, Гутнік ОМ, Моргун ЄО, Романцева ТО. Фенотипи системної запальної відповіді: спільні риси, унікальні особливості, експериментальне моделювання. XXIII читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (16-17 травня 2024 року). Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2024. С. 62-63. (Безпосередньо дисертантом проаналізовано результати щодо особливостей розвитку низькоінтенсивного фенотипу системної запальної відповіді при гострому десинхронозі).

9. Гутнік ОМ. Роль мелатоніну і кверцетину у відновленні функцій нирок при гострому десинхронозі та системній запальній відповіді. Клінічна анатомія та патологічна фізіологія: значущість для формування клінічного мислення майбутнього лікаря: збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції (м.Одеса, 4 жовтня 2024 р.). Одеса: Олді+; 2024. С. 61-62.

3) які додатково відображають наукові результати дисертації:

10. Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, Kostenko H, Kostenko V, Romantseva T, Morhun Y, Nazarenko S, Taran O. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. Heliyon. 2023

Apr;9(5):e15551. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15551. (Scopus, Q1)
(Безпосередньо дисертантом проаналізовано результати щодо ролі порушень циркадіанних ритмів у патогенезі низькоінтенсивного фенотипу системної запальної відповіді).

11. Гутнік ОМ, Волкова ОА, Костенко ВО, Міщенко АВ, Акімов ОЄ, Костенко ВГ. Технологія експериментального моделювання гострого десинхронозу. Реєстраційна картка технології (РКТ): державний реєстраційний № 0624U000094. *(Здобувачу належать ідея та методика реалізації технології експериментального моделювання гострого десинхронозу).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	17
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1. РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ЦИРКАДІАННИХ РИТМІВ ТА АКТИВАЦІЇ NF- κ B У ПАТОГЕНЕЗІ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ НИРОК	28
1.1. Системна запальна відповідь: механізми розвитку, патогенетична роль активації транскрипційних факторів і розладів біологічних ритмів, вплив на дисфункцію нирок	28
1.2. Роль порушень циркадіанного осцилятора та активації транскрипційних факторів у функціонально-метаболічних розладах нирок	42
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	48
2.1. Експериментальний розподіл лабораторних тварин	48
2.2. Біоетичні, правові та метрологічні аспекти дослідження	52
2.3. Експериментальні моделі	53
2.4. Біохімічні методи дослідження	54
2.5. Методи дослідження функції нирок	56
2.6. Математико-статистичні методи	56
РОЗДІЛ 3. ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ В ТКАНИНАХ НИРОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ДЕСИНХРОНОЗУ ТА ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ	58
3.1. Маркери гострого стресу та реакції гострої фази в сироватці крові щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді	58

3.2. Генерування активних форм кисню в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронізму та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді 60

3.3. Генерування активних форм нітрогену в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронізму та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді 65

3.4. Показники вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів і білків в тканинах нирок щурів та їх антиоксидантний потенціал за умов гострого десинхронізму та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді 72

3.5. Порушення екскреторної та іонорегуляторної функцій нирок щурів за умов гострого десинхронізму та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді 78

РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ЦИРКАДІАННОГО РИТМУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ В ТКАНИНАХ НИРОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ДЕСИНХРОНОЗУ ТА ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ 85

4.1. Вплив модуляторів циркадіанного ритму на маркери гострого стресу та реакції гострої фази в сироватці крові щурів за умов гострого десинхронізму та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді 85

4.2. Вплив модуляторів циркадіанного ритму на генерування активних форм кисню в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронізму та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді 88

4.3. Вплив модуляторів циркадіанного ритму на генерування активних форм нітрогену в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронізму та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді 92

4.4. Вплив модуляторів циркадіанного ритму на показники вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів і білків в тканинах нирок щурів та їх антиоксидантний потенціал за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді	98
4.5. Вплив модуляторів циркадіанного ритму на показники екскреторної та іонорегуляторної функцій нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді	103
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	111
ВИСНОВКИ	126
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	130
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	132
ДОДАТКИ	166

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АФН, активні форми нітрогену
- АФО, активні форми кисигену
- ГПН, гостре пошкодження нирок
- ЛПС, ліпополісахарид
- НАДН, нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений
- НАДФН, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений
- ПОЛ, пероксидне окиснення ліпідів
- СЗВ, системна запальна відповідь
- СХЯ, супрахіазматичне ядро
- ТБК, тіобарбітурова кислота
- ХХН, хронічна хвороба нирок
- ШКФ, швидкість клубочкової фільтрації
- AP-1, транскрипційний фактор AP-1 (англ. Activator protein 1)
- СРБ, С-реактивний білок
- DAMPs, молекулярні патерни, пов'язані з пошкодженням (англ. Damage-associated molecular patterns)
- DMF, диметилфумарат
- JAK/STAT, сигнальний шлях
- ІКК, ІкВ-кіназний комплекс (англ. ІкВ-kinase complex)
- ІL, інтерлейкін
- МАРК, мітоген-активована протеїнкіназа (англ. Mitogen-activated protein kinase)
- NF-кВ, транскрипційний ядерний фактор кВ (англ. Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
- NOS (сNOS, iNOS), синтази нітроген монооксиду (конститутивні, індукцйбельна ізоформи)

Nrf2, транскрипційний фактор (англ. Nuclear factor erythroid 2–related factor 2)

PAMPs, молекулярні патерни, пов'язані з патогеном (англ. Pathogen-associated molecular patterns)

PDTC, піролідиндитіокарбамат амонію

PRRs, патерн-розпізнавальні рецептори (англ. Pattern-recognition receptors)

SIRS, синдром системної запальної відповіді (англ. Systemic inflammatory response syndrome)

Sirt, сиртуїн

STAT, сигнальний білок і активатор транскрипції (англ. Signal transducer and activator of transcription)

TLR, Toll-подібний рецептор

TNF, фактор некрозу пухлини

ВСТУП

Актуальність теми. Персистуюче низькоінтенсивне запалення, що супроводжується системною запальною відповіддю (СЗВ), відіграє ключову роль у патогенезі хронічної хвороби нирок (ХХН) [141]. СЗВ не лише сприяє прогресуванню ХХН, але й асоціюється з розвитком таких патологій, як метаболічний синдром, неалкогольний стеатогепатит, серцево-судинні захворювання та цукровий діабет 2-го типу, що корелює зі зростанням рівня смертності [148]. Характерною рисою СЗВ є дисбаланс між про- та протизапальними маркерами, що призводить до виникнення оксидативно-нітрозативного стресу. Це пов'язано з надмірною активацією вродженого імунітету, підвищеним виробленням активних форм кисню та нітрогену, дисрегуляцією запального процесу та порушенням мікробіому кишечника. Хронічний перебіг СЗВ сприяє розвитку артеріальної гіпертензії, фіброзу нирок і поступовому погіршенню їх функціонального стану [141, 262]. Крім того, сучасні дослідження свідчать про двонаправлений негативний вплив гемодіалізу, як засобу лікування при прогресуванні ниркової недостатності, на СЗВ, що ускладнює перебіг хвороби та її лікування [141, 249].

Функції нирок, як і інших внутрішніх органів, демонструють виражену добову ритмічність, яка регулюється циркадіанними осциляторами – структурно-функціональними утвореннями, що відповідають за ендогенні коливальні процеси [16]. Центральним регулятором є біологічний годинник, розташований у супрахіазматичному ядрі (СХЯ) гіпоталамуса, який взаємодіє з периферичними осциляторами в різних органах, включаючи нирки [82, 187]. У нирках ці циркадіанні механізми контролюють процеси

метаболізму ксенобіотиків та експресію генів, що регулюють транспорт натрію, таких як $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -котранспортер [70].

Десинхронізація біологічних ритмів організму, яка включає зміну тривалості їх періоду, частоти та амплітуди або порушення координації ритмів між системами чи органами, може призводити до розвитку патологічних станів, що визначаються як десинхроноз [16, 27, 62]. Гострий десинхроноз зазвичай триває від 10 до 15 днів і виникає через неузгодженість між внутрішніми циркадіанними ритмами організму та зовнішніми умовами середовища [16]. Така неузгодженість може негативно впливати на функціональний стан нирок [4, 137] і навіть сприяти розвитку ХХН [222].

Останнім часом зростає зацікавленість у дослідженні зв'язку між десинхронозом, тобто дискоординацією біологічних ритмів, і оксидативними розладами [61, 171]. Порушення циклу «день-ніч», який є ключовим синхронізатором циркадіанної системи, призводить до надмірного утворення вільних радикалів, що викликає оксидативне пошкодження клітинних компонентів [66].

Дослідження підтверджують значний вплив світлового режиму, а також харчових звичок, таких як вживання їжі пізно ввечері, споживання глутамату, кофеїну та алкоголю, на функціонування центральних і периферичних циркадіанних осциляторів, що зумовлює зміни в секреції мелатоніну [125, 212]. Біофлавоноїди, зокрема, мають суттєвий вплив на експресію годинникових генів [133] та на пінеальну секрецію [104]. Кверцетин, зокрема, збільшує експресію генів *Sirt1* і *NR1D1* (англ. nuclear receptor subfamily 1 group D member 1) у молодих клітинах фібробластів [205] і впливає на гени *Bmal1* (англ. brain and muscle ARNT-like 1, мозковий і м'язовий білок ARNT-подібний 1), *Clock* (англ. circadian locomotor output cycles kaput, циркадний локомоторний

цикл) і Cry1 (англ. cryptochrome 1, криптохром 1), що покращує синхронізацію циркадіанних ритмів у печінці мишей [163].

Проте роль модуляторів центрального циркадіанного осцилятора у розвитку метаболічних і функціональних розладів нирок за умов СЗВ залишається недостатньо вивченою. Недостатньо дослідженим є також вплив таких речовин, як глутамат натрію, що широко використовується як харчова добавка, екзогенний мелатонін і біофлавоноїд кверцетин, на оксидативні процеси в нирках, їх функціонування та основні ниркові процеси за умов гострого десинхронозу і СЗВ.

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). Здобувач є співвиконавицем теми.

Мета дослідження: Метою цієї роботи було з'ясування ролі порушень циркадіанного осцилятора у метаболічних і функціональних розладах нирок при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді.

Завдання дослідження:

1. Оцінити маркери гострого стресу та реакції гострої фази запалення в сироватці крові щурів за умов порушення циркадіанного ритму (гострого десинхронозу) та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

2. Дослідити швидкість генерування активних форм кисню та нітрогену, а також показники вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів і білків в гомогенаті нирок щурів та їх антиоксидантний потенціал за умов порушення циркадіанного ритму

(гострого десинхронозу) та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

3. Вивчити зміни екскреторної та іонорегуляторної функцій нирок за умов порушення циркадіанного ритму (гострого десинхронозу) та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

4. З'ясувати закономірності впливу глутамату натрія – активатора транскрипції генів Per – на маркери гострого стресу та реакції гострої фази запалення, швидкість генерування активних форм кисню та нітрогену, показники вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів і білків в гомогенаті нирок щурів та їх антиоксидантний потенціал, а також екскреторну та іонорегуляторну функції цих органів за умов порушення циркадіанного ритму (гострого десинхронозу) та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

5. Дослідити закономірності впливу екзогенного мелатоніну та біофлавоноїду кверцетину на маркери гострого стресу та реакції гострої фази запалення, швидкість генерування активних форм кисню та нітрогену, показники вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів і білків в гомогенаті нирок щурів та їх антиоксидантний потенціал, а також екскреторну та іонорегуляторну функції цих органів за умов порушення циркадіанного ритму (гострого десинхронозу) та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Об'єкт дослідження: патогенез метаболічних і функціональних розладів нирок за умов порушень циркадіанного осцилятора та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Предмет дослідження: вплив модуляторів циркадіанного осцилятора – активатора транскрипції генів Per (глутамату натрія), екзогенного мелатоніну та біофлавоноїду кверцетину на показники функціонально-метаболічного стану нирок за умов гострого

десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Методи дослідження: експериментальні – моделювання ЛПС-індукованої СЗВ і розладу циркадіанного ритму (острого десинхронозу), оцінка впливу модуляторів циркадіанного осцилятора – активатора транскрипції генів *Per* (глутамату натрія), екзогенного мелатоніну та біофлавоноїду кверцетину на показники функціонально-метаболічного стану нирок; *біохімічні* – оцінка концентрації маркерів гострої відповіді на стрес (кортизолу) та СЗВ (церулоплазміну) в сироватці крові, вмісту АФО / АФН, вторинних продуктів ПОЛ і окисномодифікованих протеїнів у гомогенаті нирок; *функціональні* – оцінка екскреторної та іонорегуляторної функції нирок; *математико-статистичні методи*.

Наукова новизна одержаних результатів. Показано, що за умов моделювання гострого десинхронозу на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді швидкість продукування супероксидного аніон-радикала, загальна та індукцйбельна активність NO-синтази, концентрація активних форм нітрогену (пероксинітритів і S-нітрозотіолів), вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-реактантів) і окисномодифікованих білків у гомогенаті нирок щурів істотно перевищують значення цих показників за умов окремої дії названих патогенних чинників.

Виявлено, що моделювання гострого десинхронозу на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді суттєво порушує екскреторну та іонорегуляторну функції нирок, що супроводжується вірогідним зростанням індукованого діурезу, зменшенням швидкості клубочкової фільтрації та реабсорбції натрію (за рахунок дисфункції проксимальних каналців).

Вперше показано, що введення глутамату натрію за умов гострого десинхронозу на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної

відповіді значно погіршує показники гострого стресу та гострофазової реакції в сироватці крові щурів, вірогідно збільшує в гомогенаті нирок щурів швидкість генерації супероксидного аніон-радикала, загальну та індукцибельну активність NO-синтази, концентрацію активних форм нітрогену (пероксинітритів і S-нітрозотіолів), викликає в них декомпенсоване пероксидне окиснення ліпідів, що супроводжується більш значним зниженням швидкості клубочкової фільтрації та каналцевої реабсорбції натрію.

Вперше виявлено, що застосування екзогенного мелатоніну та кверцетину за умов експерименту суттєво зменшує показники гострого стресу та гострофазової реакції (вміст кортизолу та церулоплазміну) в сироватці крові щурів, знижує в гомогенаті нирок швидкість генерації супероксидного аніон-радикала, загальну та індукцибельну активність NOS, концентрацію активних форм нітрогену (пероксинітритів і S-нітрозотіолів), зменшує пероксидне окиснення ліпідів у тканинах нирок, істотно підвищує у них антиоксидантний потенціал, знижує концентрацію окисномодифікованих білків, нормалізує діурез і швидкість клубочкової фільтрації, зменшує екскрецію натрію та збільшує його каналцеву реабсорбцію (за рахунок функції проксимальних каналців).

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати можуть бути використані для вдосконалення профілактики та лікування метаболічних і функціональних розладів нирок, що виникають при порушеннях циркадіанного ритму та ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді.

Одержані дані свідчать про негативний вплив глутамату натрію на метаболізм і функції нирок, що вимагає перегляду використання глутамату натрію як харчової добавки у людей з порушеннями циркадіанних ритмів та системними запальними процесами. Результати

дослідження можуть бути використані для розробки рекомендацій щодо корекції харчування з метою зменшення ризику пошкодження нирок.

Результати дослідження свідчать про потенційну користь екзогенного мелатоніну та кверцетину як засобів, що обмежують системну запальну відповідь і оксидативно-нітрозативний стрес та підвищують антиоксидантний потенціал нирок. Застосування мелатоніну та кверцетину може бути рекомендовано для подальших доклінічних і клінічних досліджень з метою поліпшення функціонально-метаболічного стану нирок при патологічних станах, пов'язаних із системною запальною відповіддю та порушенням циркадіанних ритмів.

Одержано реєстраційну картку технології (РКТ) «Технологія експериментального моделювання гострого десинхронозу» (державний реєстраційний № 0624U000094).

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

Особистий внесок здобувача. Здобувачем, у співпраці з науковим керівником, була розроблена комплексна програма дослідження, чітко визначені його мета та завдання, а також підібрані відповідні методичні підходи для виконання роботи. Дисертант оволодів усіма необхідними експериментальними та аналітичними методами, самостійно провів поглиблений аналіз літературних джерел за досліджуваною темою та

особисто здійснив увесь обсяг експериментальної роботи. Крім того, здобувач самостійно провів математико-статистичний аналіз отриманих даних, що забезпечило достовірність і точність результатів. Він підготував та опублікував наукові статті, як самостійно, так і в співавторстві, в яких висвітлені основні наукові положення дисертації. Дисертант також самостійно сформулював основні висновки та узагальнив результати роботи, які стали підґрунтям для наукових рекомендацій і висновків дисертації.

Апробація результатів дослідження. Основні наукові положення і результати дисертації були представлені та обговорені на VIII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 6-8 жовтня 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.), Пленумі Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р.), XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р.), XXIII читаннях В.В. Підвисоцького (Одеса, 16-17 травня 2024 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Клінічна анатомія та патологічна фізіологія: значущість для формування клінічного мислення майбутнього лікаря» (Одеса, 4 жовтня 2024 р.).

Публікації. Результати дослідження опубліковано в 11 друкованих працях, з яких – 4 статті (1 стаття у фаховому журналі України категорії Б; 2 статті у фахових журналах України категорії А, що реферуються міжнародною наукометричною базою *Scopus*; 1 стаття у іноземному періодичному виданні, що реферується міжнародною наукометричною базою *Scopus*, віднесеному до 1-го квартилю (Q1) відповідно до класифікації *SCImago Journal and Country Rank*. Окрім

того, опубліковано 6 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, оформлено 1 технологію.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 174 сторінках комп'ютерного набору, містить 47 рисунків і 1 таблицю. 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 293 джерел – 47 кирилицею та 246 латиницею, додатків.

РОЗДІЛ 1

РОЛЬ ПОРУШЕНЬ ЦИРКАДІАННИХ РИТМІВ ТА АКТИВАЦІЇ NF-κB У ПАТОГЕНЕЗІ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ НИРОК

1.1. Системна запальна відповідь: механізми розвитку, патогенетична роль активації транскрипційних факторів і розладів біологічних ритмів, вплив на дисфункцію нирок

Провідне світове керівництво з патології “Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease” визначає запалення як «відповідь васкуляризованих тканин на інфекцію та ураження тканин, завдяки якій для знешкодження патогенів клітини і молекули імунного захисту мобілізуються з кровотоку до тих ділянок, де вони необхідні» [153]. Тобто запалення є важливим для виживання процесом, що позбавляє організм як первинних причинних чинників (первинних флогенів), так і наслідків такого ушкодження (некротизованих тканин та ін.) [75, 153, 182, 248, 266]. Таким чином, запалення є захисним механізмом, життєво важливим для здоров'я [196].

Зазвичай під час гострих запальних реакцій клітинні та молекулярні події та взаємодії ефективно зводять до мінімуму наближення травми або інфекції. За даними “Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease” [153], гостре запалення супроводжується:

- 1) розширенням дрібних судин, що зумовлює посилення кровотоку;
- 2) підвищенням проникності мікроциркуляторного русла, що дає змогу білкам плазми і лейкоцитам залишати кровоносне русло;

3) міграцією лейкоцитів із мікроциркуляторного русла, їх накопиченням у вогнищі запалення та активацією для видалення провокувального чинника.

Тобто за умов гострого запалення шкідливі наслідки можуть само обмежуватися і залишають після себе лише помірне ураження. Цей процес пом'якшення сприяє відновленню гомеостазу тканин і зникненню запальної активності після того, як загроза мине [107, 149, 252].

Однак низка біологічних, екологічних, психологічних та соціальних чинників (психоемоційний стрес, гіподинамія, ожиріння, розлади харчової поведінки, порушення циркадіанних ритмів, патогенні чинники довкілля) перешкоджає закінченню гострого запалення та, у свою чергу, сприяє розвитку низькоінтенсивного, неінфекційного (тобто «асептичного») хронічного запалення [23-26, 186, 226]. Це характеризується активацією імунних компонентів, які часто відрізняються від тих, що задіяні під час гострої імунної відповіді [67, 252].

Хронічне запалення розглядається як тривала відповідь (протягом тижнів або місяців), при якій співіснують різноманітні комбінації запалення, ушкодження тканин і репаративних процесів. Воно може виникати після гострого запалення або розвиватися первинно як процес із млявим, а інколи – і прогресивним перебігом без жодних ознак попередньої гострої реакції [153]. Навіть локалізоване запалення супроводжується загальною реакцією, яку називають гострофазовою відповіддю. Вона індукується цитокінами, синтез яких стимулюється низкою патоген-асоційованих молекулярних патернів (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs) і молекулярних патернів, що асоційовані з ушкодженням (англ. Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs) [75, 112, 293]. Цитокіни TNF, IL-1 та IL-6 є найважливішими медіаторами гострофазової реакції [153].

Порушення ендогенних протизапальних механізмів або надмірна сумарна дія первинних і вторинних флогогенів створюють умови для розвитку неконтрольованої СЗВ, яка виявляє себе як дисфункціональна система, що позбавлена протективної для організму основи [148].

Вторинне поліорганне пошкодження, у свою чергу, сприяє саморозвитку СЗВ з критичним порушенням параметрів гомеостазу (гіпоксією, гіповолемією, ацидозом та ін.), що у тяжких випадках є чинником виникнення синдрому системної запальної відповіді (англ. Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) та високої летальності [71].

Критеріями діагнозу SIRS є такі: температура тіла $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ або $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$; частота серцевих скорочень > 90 ударів у хвилину; тахіпноє з частотою > 20 вдихів за хвилину або парціальний тиск CO_2 в артеріальній крові < 32 мм рт. ст.; кількість лейкоцитів $< 4 \times 10^9/\text{л}$ або $> 12 \times 10^9/\text{л}$ або наявність $> 10\%$ незрілих нейтрофілів [112]. Для виставлення діагнозу SIRS має бути як мінімум 2 названих критерії.

Останнім часом доведено роль СЗВ не тільки у патогенезі «реанімаційних» захворювань, що супроводжуються SIRS (наприклад, септичних станів), але і хронічного дифузного запалення низької інтенсивності, що є провідним механізмом розвитку низки неінфекційних захворювань [23, 26, 76]. Клінічні наслідки СЗВ можуть бути серйозними і включають підвищений ризик розвитку метаболічного синдрому, серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2-го типу, хронічної хвороби нирок, різних видів раку, нейродегенеративних і аутоімунних хвороб, остеопорозу [6, 64, 80, 91, 105, 114, 244, 250, 258].

Зміни запальної реакції від короткочасної до довготривалої можуть спричинити порушення імунної толерантності і призвести до серйозних морфофункціональних порушень у всіх тканинах і органах,

що може супроводжуватися підвищенням ризику розвитку різних неінфекційних захворювань людей різного віку [108]. СЗВ може порушувати нормальну імунну функцію, що призводить до підвищеної сприйнятливості до інфекцій і пухлин, а також поганої реакції на вакцини [102, 180, 237, 267]. Крім того, СЗВ під час вагітності та в дитинстві може мати серйозні наслідки для розвитку, які включають підвищення ризику неінфекційних захворювань протягом усього життя [101, 185, 206, 241].

Емпіричні дані про те, що запалення відіграє роль у виникненні або прогресуванні захворювання, є найбільш доведеними у разі метаболічного синдрому, діабету 2-го типу, серцево-судинних захворювань. Дійсно, давно відомо, що пацієнти з автоімунними захворюваннями, які характеризуються СЗВ, виявляють наявність інсулінорезистентності, дисліпідемії та артеріальної гіпертензії. Крім того, їм більш притаманна така супутня патологія, як метаболічний синдром, діабету 2-го типу та серцево-судинні захворювання (особливо ішемічна хвороба серця) [56, 89, 251, 289]. Більше того, запальний біомаркер високочутливий С-реактивний білок (СРБ) є предиктором серцево-судинних подій у чоловіків і жінок [225]. У запропонованому Emerging Risk Factors Collaboration метааналізі даних, отриманих від понад 160 000 людей у 54 довгострокових проспективних дослідженнях, вищі рівні циркулюючого СРБ були пов'язані з відносним підвищенням ризику як ішемічної хвороби серця, так і смертності від серцево-судинні захворювань [92].

Так, при хронічному дифузному запаленні низької інтенсивності сироваткові рівні медіаторів запалення, включаючи СРБ та ІЛ-6, збільшуються в 2-4 рази [76]. Проте зараз відсутні чисельні граничні значення для біомаркерів СЗВ. У літературі також описано широкий спектр про- та протизапальних медіаторів, включаючи цитокіни та їх

розчинні рецептори або пов'язані з ними молекули, такі як IL-1, антагоніст рецепторів IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, IL-18, TNF- α , інтерферон- α і β ; реактанти гострої фази (СРБ, сироватковий амілоїд А, фібриноген); хемокінові ліганди 2, 3 і 5; молекули клітинної адгезії (васкулярна молекула клітинної адгезії 1, Е-селектин, молекула міжклітинної адгезії 1) [76].

На підставі наведеного вище, СЗВ є важливою ознакою хронічного дифузного запалення зі значними клінічними та біологічними наслідками у вигляді імунної дисрегуляції, вразливості до гострих інфекцій, порушення резистентності до багатьох інших хронічних захворювань.

Реалізація прозапальної дії інфекційних та неінфекційних агентів, які є джерелами PAMPs і DAMPs, як і прозапальних цитокінів, забезпечується через активацію ефektorних клітин та запуск запальних сигнальних шляхів, таких як NF- κ B, AP-1, MAPK і JAK-STAT [75].

Мікробні структури, відомі як PAMPs, можуть запускати запальну відповідь через активацію патерн-розпізнавальних рецепторів (англ. Pattern-Recognition Receptors, PRRs), що експресуються як імунними, так і неімунними клітинами [65, 115]. Деякі PRRs також розпізнають різні ендогенні сигнали, що активуються під час пошкодження тканин або клітин – DAMPs [115].

PRRs включають Toll-подібні рецептори (TLRs), рецептори лектину С-типу (CLRs), рецептори, подібні до гена ретиноєвої кислоти (RIG)-I-подібні (RLRs) і NOD-подібні рецептори (NLRs) [256]. TLRs – це сімейство висококонсервативних PRRs ссавців, які беруть участь в активації запальної відповіді [71].

Передача PAMPs і DAMPs опосередковується мієлоїдним фактором диференціювання-88 (MyD88) разом з TLRs. Передача сигналів через TLRs активує внутрішньоклітинний сигнальний каскад,

що призводить до ядерної транслокації факторів транскрипції, таких як білок-активатор-1 (AP-1) і NF- κ B або регуляторний фактор 3 інтерферону (IRF3) [51, 75, 85] (рис. 1.1). DAMPs і PAMPs мають спільні рецептори, такі як TLR4, що свідчить про схожість реалізації інфекційних і неінфекційних запальних реакцій [48, 228].

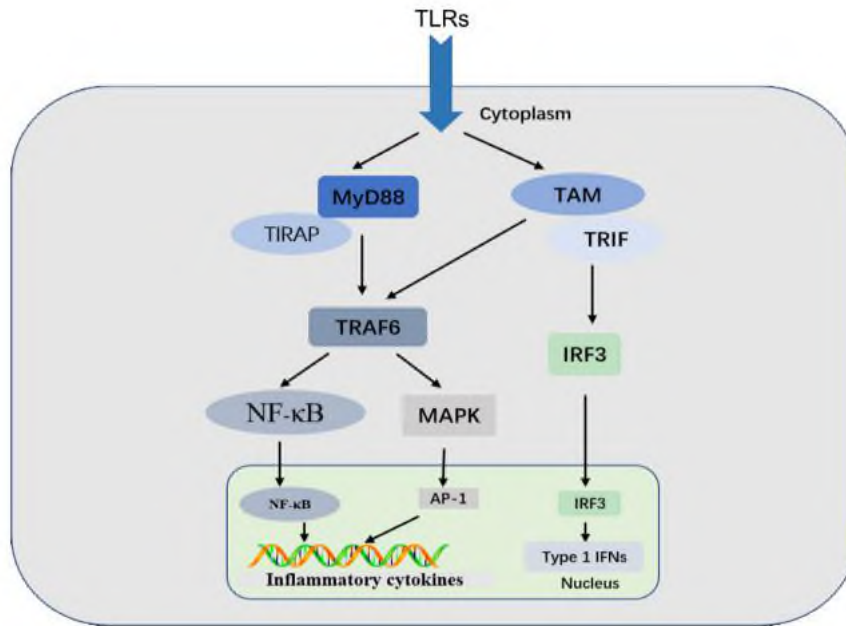


Рис. 1.1. Схема TLR-опосередкованої сигналізації при реалізації СЗВ із залученням транскрипційних факторів NF- κ B, AP-1 та IRF3 [75].

Первинні та вторинні флогени, включаючи мікробні продукти та цитокіни, такі як IL-1 β , IL-6 і TNF- α , опосередковують запалення через взаємодію з TLR, IL-1R, IL-6R і TNFR [143]. Активація зазначених рецепторів запускає найважливіші внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, включаючи NF- κ B, MAPK, JAK і STAT [126, 127, 156].

Найважливішим фактором транскрипції у механізмах СЗВ вважається NF- κ B [58, 165]. Родина NF- κ B включає 5 пов'язаних факторів транскрипції: p50, p52, RelA (p65), RelB та c-Rel [58, 88, 165]. Активність NF- κ B індукується низкою подразників, включаючи

речовини, що є компонентами патогенів, прозапальні цитокіни та багато ферментів [59, 209]. За фізіологічних умов білки ІкВ, присутні в цитоплазмі, пригнічують NF-кВ [142]. PRRs використовують подібні механізми передачі сигналу для активації ІкВ-кінази (IKK), яка складається з 2-х субодиниць кінази, ІКК α і ІКК β , і регуляторної субодиниці, такої як ІКК γ . ІКК регулює активацію NF-кВ-сигналіngu шляхом фосфорилювання ІкВ [157]. Фосфорилювання ІкВ призводить до його деградації протеасомою з подальшим вивільненням NF-кВ та його ядерної транслокації, наслідком чого є активація транскрипції низки генів [58, 75, 124, 165]. Цей шлях регулює вироблення прозапальних цитокінів і рекрутинг запальних клітин, які забезпечують процес запалення та СЗВ (рис. 1.2).

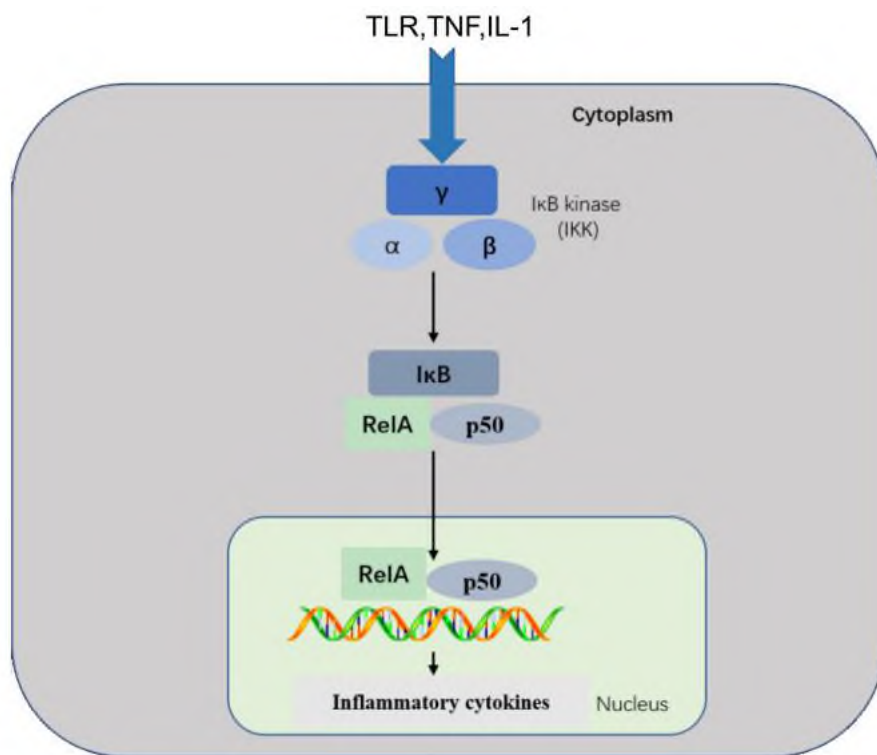


Рис. 1.2. Схема NF-кВ сигналізації при реалізації СЗВ [75].

Аномальна активація деяких NF-кВ-залежних ферментів, включаючи NADPH оксидазу (NOX), індукцибельну синтазу оксиду азоту (iNOS) і циклооксигеназу (COX)-2, відіграють ключову роль у

розвитку оксидативно-нітрозативного стресу [167, 192]. Останній індукує продукцію АФО, агресивних продуктів ПОЛ (малонового діальдегіду), 8-гідрокси-2-дезоксигуанозину та ізопростанів [192, 208], кожен з яких може активувати різні фактори транскрипції, включаючи NF- κ B, AP-1, p53 і STAT. Таким чином, цей каскад може посилити експресію генів, що кодують фактори росту, прозапальні цитокіни та хемокіни [224]. Оксидативно-нітрозативний стрес є важливою ланкою патогенезу низки захворювань, таких як серцево-судинні захворювання, рак, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, захворювання нирок тощо. Тому продукти оксидативно-нітрозативного стресу можна використовувати як маркери СЗВ [1].

Нещодавно з'явилися публікації щодо ролі циркадіанних ритмів у патогенезі СЗВ. Експериментально встановлено, що зсув робочого часу значно порушує імунологічну реактивність у відповідь на введення ЛПС з гіперпродукцією прозапальних цитокінів, зокрема, TNF- α [116]. Показано, що введення ЛПС протягом активного періоду викликає більш виражений синтез прозапальних цитокінів та артеріальну гіпертензію, ніж упродовж періоду відпочинку. Нічне введення ЛПС підвищує базальну активність нейронів супрахіазматичних ядер гіпоталамуса, що вказує на прямий вплив чинників СЗВ центральний циркадіанний осцилятор. Виявлено, що двостороннє пошкодження супрахіазматичних ядер гіпоталамуса посилює ЛПС-індуковану СЗВ [117].

Низка досліджень доводить існування реципрокних взаємин циркадіанних ритмів та імунної системи. Якщо введення мишам 5 мг/кг ЛПС не призводить до змін основних параметрів циркадіанної ритмічності, то при переведенні тварин, яким вводився ЛПС, на 6-годинний цикл світло / темрява значно змінює циркадіанну експресію гена Per2 у супрахіазматичних ядрах гіпоталамуса, а також Per1 і Per2 у гіпокампі [202].

Показано відмінності в продукції маркерів СЗВ у залежності від фотоперіоду, наприклад, їх зниження у темнову фазу [20]. Виявлено функціонування активних молекулярних годинників та резидентних запальних клітин, які є можливим джерелом ритмічних прозапальних сигналів. Вплив на мишей постійного освітлення порушує біологічний годинник у периферичних тканинах, зменшуючи нічне пригнічення місцевого запалення. Показано також, що білки CRY1 та CRY2 знижують продукцію прозапальних цитокінів фібробластоподібними синовіоцитами. Активатори білків CRY виявляють протизапальну дію [121].

Примітно, що циркадіанний механізм може контролювати тривалість імунної відповіді шляхом обмеження експресії генів, що кодують медіатори запалення [20, 69, 84, 240]. Наприклад, делеція BMAL1 або REV-ERBA істотно не впливає на пік ЛПС-індукованої СЗВ, але зменшує ступінь негативного екстремуму [111].

Порушення циркадіанних механізмів регуляції при розвитку СЗВ забезпечує виникнення нового патерну генної експресії та метаболічних ритмів [123]. Ритмічні зміни імунної системи можуть задавати 2 головних механізми: зовнішні за участю «неавтономних» для імунної системи клітин, а також внутрішні, що забезпечуються «автономними» клітинами імунної системи [173]. Наприклад, центральний осцилятор регулює ритмічне вивільнення гемопоетичних стоволових клітин через активність адренергічних нервів [183]. З іншого боку, коливання Ly6Chi моноцитів регулюються їх локальними циркадіанними годинниками через експресію BMAL1 [197].

Клітинний годинник встановлює основні коливання генної експресії та імунної відповіді, але фактори зовнішнього середовища можуть змінювати такі коливання імунних функцій 2-ма головними шляхами [20, 123, 197]:

1) через ЛПС-індуковане порушення фазності, періодичності та амплітуди клітинного циркадіанного осцилятора, призводячи до втрати ритму та зсуву у бік патоген-асоційованої відповіді;

2) через взаємодію компонентів клітинного годинника з транскрипційними факторами.

За фізіологічних умов рівень запальної відповіді у клітинах регулюється за участю циркадіанних механізмів 2-ма головними шляхами [20, 195, 197]:

1) через взаємодію між BMAL1 та PRC2 (polycomb repressor complex 2), що забезпечує коливання експресії генів цитокінів;

2) через втрату білків CRY, що є потенційними транскрипційними репресорами, внаслідок чого знижується ступінь базальної та індукованої СЗВ.

Звертає на себе увагу той факт, що ритмічна дія на експресію індукцибельних генів здатна реалізовуватися через активацію NF-κB [20]. Так, CLOCK може прямо взаємодіяти з субодиницею p65 цього транскрипційного фактора, посилюючи експресію прозапальних генів. При цьому взаємодія BMAL1 з CLOCK викликає репресію генів запальної відповіді. Відсутність BMAL1 супроводжується дерепресією внаслідок контакту CLOCK з NF-κB-регуляторними промоторами [246].

REV-ERB також здатний забезпечувати репресію низки запальних генів через пригнічення енхансер-специфічної транскрипції. Тобто циркадіані коливання REV-ERB можуть тимчасово обмежувати експресію запальних генів [90];

Рецептор глюкокортикоїдів опосередковує репресивний ефект на прозапальні цитокіни, також використовуючи механізми клітинного годинника: ритмічна дія BMAL1 бере участь у регулюванні зв'язування цього рецептора з промоторами запальних генів, наприклад, Cxcl5 [110].

З активацією NF-κB пов'язаний також вплив призначення на тлі цілодобового освітлення висококалорійного вуглеводно-ліпідного раціону. Так, введення за цих умов щурів інгібіторів активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію та кверцетину суттєво обмежує розвиток СЗВ та метаболічні наслідки (гіперінсулінемію, інсулінорезистентність, дисліпопротеїнемію, гіпо-α-ліпопротеїнемію та гіпертриацилгліцеролемію) [5, 105]. За цих умов інгібітори NF-κB значно зменшують у тканинах різних органів (печінки, головного мозку, скелетних м'язів) вироблення АФО і АФН) [42, 43, 45, 47].

Таким чином, розлади біологічних ритмів можуть бути важливими ланками патогенезу СЗВ, у тому числі через механізм активації NF-κB.

Низка публікацій присвячена ролі СЗВ у розвитку захворювань нирок. У останні роки показано, що СЗВ відіграє ключову роль у підвищенні захворюваності та смертності, пов'язаних із хронічною нефропатією [161, 262].

Багато чинників можуть сприяти імунній дисрегуляції та активації СЗВ при патології нирок. Поряд з традиційними запальними біомаркерами та порушеннями мінерального обміну серед ланок патогенезу ниркової недостатності відмічають роль оксидативно-нітрозативного стресу. Дійсно, нирка є одним з найбільш метаболічно активних органів, що робить її особливо вразливою до оксидативних ушкоджень [216].

ХХН пов'язана з гомеостатичною дисрегуляцією синтезу, вивільнення та деградації розчинних молекул, включаючи порушення імунної системи з дисбалансом цитокінів і інших медіаторів запалення та зниженням ниркового кліренсу, що пояснює більш високий рівень циркулюючих цитокінів, особливо за умов СЗВ [227].

Виявлено зворотну кореляцію між тяжким порушенням функції нирок при ХХН та збільшенням маркерів СЗВ – СРБ, фібриногену, ІЛ-

1 β , IL-6, TNF- α [129, 184, 198]. В іншому дослідженні доведено зв'язок між альбумінурією, порушеннями функцій нирок та біомаркерами СЗВ [118].

Було показано, що підвищене вивільнення медіаторів запалення пов'язане з підвищенням рівня фактора росту фібробластів (FGF)-23. Підвищені рівні IL-6, СРБ та фактора росту фібробластів (FGF)-23 є незалежними предикторами смертності, асоційованої з ХХН [191].

Додатковими критеріями СЗВ, пов'язаного з СЗВ при ХХН, вважаються оксидативний стрес та метаболічний ацидоз, що розвивається при зниженні швидкості клубочкової фільтрації) [184].

Показано, що розвиток уремії при ХХН, у свою чергу, також може посилювати СЗВ, сприяючи розвитку хронічного запалення низької інтенсивності з подальшим порушенням кальцієво-фосфорного метаболізму, як це спостерігається у хворих, що знаходяться на гемодіалізі, без цукрового діабету з кальцифікатом коронарних артерій [190, 199], гіпергомоцистеїнемією [210], уремічною саркопенією [200] та оксидативним стресом [223, 255].

Уремічні токсини також можуть сприяти дисбіозу кишечнику при ХХН, сприяючи транслокації кишкових бактерій, які, у свою чергу, можуть активувати СЗВ [54]. Показано, що під час ХХН зміни мікробіоти кишечнику супроводжуються системним підвищенням запальних біомаркерів, що негативно впливає на виживання пацієнтів [151]. Додатковою причиною СЗВ є також притаманний ХХН дефіцит вітаміну D [134].

Виявлено зв'язок між продукцією прозапальних цитокінів при ХХН та надмірною масою тіла, дисліпідемією та ожирінням [79]. Зокрема, виявлено кореляцію між підшкірною жировою клітковиною, внутрішньопечінковим жиром із маркерами СЗВ, інсуліно-резистентністю та рівнем адипокінів у пацієнтів із ХХН [79, 135].

Додатковою моделлю СЗВ є неалкогольна жирова хвороба печінки, при якій поширеність ХХН становить на рівні 25-35% [259].

Пацієнти неалкогольним стеатогепатитом мають більш високий рівень TNF- α та її мРНК порівняно зі здоровими особами. Автори припускають, що ключову роль у патогенезі як ушкодження печінки, так і ХХН, відіграє оксидативний стрес у цих органах [174].

Також описано кореляцію між інсулінорезистентністю, ознаками неалкогольного стеатогепатитому, збільшенням IL-6, синтезу сечової кислоти й адипонектину та активацією ренін-ангіотензинової системи, ендотеліальної дисфункцією та тубулоінтерстиціальним фіброзом, що призводить до ХХН [232].

Нещодавно показано, що саме з розвитком СЗВ пов'язаний перехід гострого пошкодження нирок (ГПН) у ХХН з її подальшим прогресуванням з підвищенням смертності, у тому числі від серцево-судинних захворювань [63, 73, 262, 269].

Механізми, що лежать в основі цих подій, до цього часу залишаються не повністю зрозумілими, але дослідження на тваринах висвітлюють низку причинно-наслідкових шляхів. Експерименти дослідження на тваринах висвітлюють роль порушення тубулярних клітин через дисбаланс між репаративними процесами, апоптозом, дедиференціюванням і продукцією про- та протизапальних медіаторів. Перманентне запалення з високим рівнем трансформувального фактора росту (TGF)- β , збільшенням числа макрофагів, регуляторних Т-клітин (Treg) та IL-13 автори вважають найважливішими факторами. Хронічна дисрегуляція цих чинників є відповідальною за розвиток ХХН [181].

Роль СЗВ як важливого механізму розвитку ГПН була вивчена протягом останніх кількох років при дослідженні SIRS та сепсису [265]. Значення СЗВ у патогенезі ГПН, спричиненого сепсисом, вперше було визнане при вірусних інфекціях, таких як цитомегаловірус, вірус

Епштейна-Барр та вірус грипу, а також при бактеріальних інфекціях (стрептококовій інфекції та *Pneumocystis carinii jiroveci*) [262]. У 90% пацієнтів із ГПН, викликаним сепсисом, виявляються інфекції спричинені Грампозитивними (переважно стафілококами та стрептококами) або Грамнегативними бактеріями (переважно кишковою та синьогнійною паличками та клебсіелою). SARS-CoV-2-індукована СЗВ, що виявляється у вигляді «цитокінового шторму», пов'язаному з неконтрольованою продукцією IL-2, IL-6 і TNF- α , також може супроводжуватися розвитком ГПН та іншої патології нирок, наприклад, тубулоінтерстиціальними ураженнями з протеїнурією або глюкозурією [49, 131, 164].

Примітно, що пацієнти з ГПН мають підвищений рівень медіаторів запалення, незалежно від його причини. При цьому IL-6 та TNF- α відіграють найважливішу роль у патологічних змінах, що відбуваються на рівні нирок [220]. Пристрої для діалізу крові (CytoSorb, Oxiris і Toraymuhin) демонструють високу ефективність щодо видалення медіаторів запалення, з чим автори пов'язують покращення результатів лікування та зменшення ризику смертності [172].

При ішемічній травмі нирок, що супроводжується ГПН, показано зв'язок біоенергетичної недостатності нефроцитів з пошкодженням тубулярних клітин, втратою щіткової облямівки та розмежуванням клітинних з'єднань, викликаним тривалою гіпоксією, що призводить до утворення мітохондріями АФО з подальшою дисфункцією та загибеллю клітин. Тканиноспецифічне видалення HIF-1 α (англ. Nuroxia inducible factor 1 alpha) у мишей пригнічує розвиток тубулоінтерстиціального захворювання за умов обструкції сечоводу [201].

При відтворенні такої моделі СЗВ, як опікова хвороба, в тканинах нирок виявлено розвиток оксидативно-нітрозативного стресу з суттєвим збільшенням продукції АФО різними джерелами (ендоплазматичним

ретикулумом і NOS, мітохондріальним дихальним ланцюгом, NADPH-оксидазою лейкоцитів), підвищенням активності iNOS (особливо в стадію опікового шоку) та концентрації пероксинітриту (в стадію опікового шоку та септикотоксемії), декомпенсованим ПОЛ [60].

Розвиток гіпоксії при ХХН супроводжується індукцією фіброзу через активацію позаклітинного матриксу, а також шляхом пригнічення обміну колагену та трансдиференціювання тубулярних клітин. Тому HIF, здається, відіграє важливу роль у прогресуванні ХХН [201].

Таким чином, сучасна наукова література розглядає системну запальну відповідь як дизрегуляторну патологію, що виникає через надмірну активацію певних прозапальних транскрипційних факторів, перш за все NF-κB. Роль порушення біологічних ритмів у розвитку СЗВ підтверджується можливістю взаємодії компонентів центрального та периферичних циркадіанних осциляторів з прозапальними транскрипційними чинниками з подальшою гіперекспресією генів, що кодують прозапальні та прооксидантні білки. Численні літературні джерела доводять патогенетичну роль СЗВ у патогенезі гострих і хронічних захворювань нирок та у механізмах хронізації та агресивного перебігу ренальної патології.

1.2. Роль порушень циркадіанного осцилятора та активації транскрипційних факторів у функціонально-метаболічних розладах нирок

Нирки регулюють багато життєво важливих функцій, які вимагають точного контролю протягом дня. Циркадні коливання артеріального тиску, ниркового кровотоку, швидкості клубочкової фільтрації та виділення натрію та води були задокументовані протягом десятиліть, якщо не довше. Недавні дослідження ролі білків

циркадіанного годинника в регуляції різноманітних генів ренального транспорту свідчать про те, що молекулярні годинники в нирках контролюють добові коливання функції нирок [100, 138, 140, 160, 194, 242].

Нині відомо, що різні типи клітин у нирках виконують свої фізіологічні функції згідно з циркадіанним ритмом, підтверджено уявлення про ритмічну активність функції нирок за нормальних умов [100, 138, 140, 160, 194, 242]. Основні білки циркадіанного осцилятора регулюють майже половину всіх експресованих генів і роблять це специфічним для тканини способом [290]. *Bmal1*, *Clock*, *Per1* і *Cry2* демонструють чіткі циркадіанні варіації експресії у нирках протягом 48 годин [215]. Проте в останні роки з'являються дослідження щодо ролі порушень функціонування молекулярних годинників у патогенезі захворювань нирок.

Використовуючи тваринну модель ХХН, отриману шляхом часткової (5/6) нефректомії, К. Hamamura et al. [120] припускають, що експресія clock-контрольованого гена *Dbp* (D-site albumin binding protein) зменшує дисфункцію нирок при ХХН шляхом відновлення функції печінки, зокрема її здатності метаболізувати ретинол.

С.У. Hsu et al. [130] виявили підвищені рівні експресії мРНК *Per1* і *Per2* в різний час доби в гіпоталамусі щурів, які зазнали часткову нефректомії разом зі змінами ритму сну.

Нещодавно було вивчено зв'язок між якістю сну та функцією нирок у пацієнтів із ХХН. Під час когортного дослідження хронічної ниркової недостатності було виявлено, що гірша об'єктивна якість сну корелювала зі зменшенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ і збільшенням співвідношення концентрації білка до креатиніну в сечі [147]. Крім того, менша тривалість сну та більш пізній час сну були пов'язані з меншим значенням ШКФ.

Інші дослідження також виявили зв'язок між поганою якістю сну та зниженою функцією нирок [144, 162]. Виявлено диссинхронність між центральними та периферичними годинниками в організмі пацієнтів з порушеннями сну, що перебувають на діалізі [229].

Показано, що порушення циркадіанних ритмів артеріального тиску може бути предиктором ураження нирок у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го і 2-го типів [99, 169]. Припускають, що підвищення артеріального тиску в невідповідний час може підвищувати тиск у капілярах клубочків і збільшувати ймовірність підвищеної фільтрації альбуміну, що посилює альбумінурію.

Використовуючи в експерименті на мишах стрептозотоцинову модель цукрового діабету 1-го типу, K. Oishi et al. [203] виявили у нирках підвищення *Per1* і зниження *Per2*. У мишей *db/db*, що є моделлю цукрового діабету 2-го типу, профілі експресії *Per1*, *Rev-erba* і *Dbp* були або збільшені, або знижені порівняно з контролем [254]. Обидва ці дослідження дають певне уявлення про те, які гени циркадіанного осцилятора відіграють провідну роль у регулюванні функції нирок при цукровому діабеті.

K. Solocinski et al. [243] показав, що *Per1* контролює експресію генів натрій-глюкозного котранспортера 1-го типу в проксимальних каналцях мишей *129/sv* і у клітинах проксимальних каналців людини (НК-2), що дає авторам підстави вважати, що *Per1* регулює транспорт глюкози в нирках. При наявності цукрового діабету підвищення рівня *Per1* сприяє ураженню нирок на рівні транскрипції [203, 254].

Циркадіанний осцилятор, очевидно, є важливим гравцем у регуляції клітинного циклу, а порушення молекулярного годинника пов'язують з розвитком раку [177]. Відомо, що нирково-клітинна карцинома пов'язана із залученням гіпоксичних сигнальних шляхів, і нещодавно був розкритий зв'язок між цими шляхами та циркадіанним

годинником [178]. G. Mazzocchi et al. [179] продемонстрували, що кілька основних генів осцилятора експресуються у зразках пухлини порівняно з відповідною нормальною тканиною.

Найважливішим внутрішньоклітинним шляхом розвитку запального процесу в нирках вважається каскад NF-κB [55, 272, 288]. При канонічній активації цього сигнального шляху ІКК руйнує інгібіторний білок ІκB, дозволяючи гетеродимерам (зокрема, p50/p65) переміщатися з цитозолу в ядро, де вони зв'язуються з ДНК і сприяють транскрипції низки генів, які кодують прозапальні медіатори. Роль системи NF-κB у розвитку запалення та пошкодження нирок була детально обговорена у багатьох клінічних та експериментальних дослідженнях на прикладах діабетичної нефропатії, абляції 5/6 частини нирки, перевантаження аденіном і адріаміцинової нефропатії тощо [81, 95, 96, 159, 204, 268],

Примітно, що інгібування NF-κB було запропоновано як стратегія зменшення запалення та уповільнення або стримування прогресування низки захворювань нирок [55]. Одним із шляхів пригнічення активації NF-κB є порушення деградації ІκB, наприклад, через застосування піролідіндитіокарбамату амонію (PDTC), який інгібує ІКК, таким чином запобігаючи активації NF-κB [55, 219].

При відтворенні моделі абляції 5/6 частини нирки лікування PDTC пригнічує активацію NF-κB і зменшує гломерулярне та інтерстиціальне пошкодження нирки [106]. У щурів, які отримували надлишок аденіну, PDTC значно обмежував розвиток інтерстиціального фіброзу нирок [204]. У цих дослідженнях PDTC помітно зменшував інфільтрацію нирок макрофагами, що відображає його потужну протизапальну дію.

В іншій роботі, при відтворенні експериментальної моделі ХХН при цукровому діабеті 1-го типу було виявлено активацію NF-κB в

тканинах нирок на тлі інфільтрації їх макрофагами через 1 місяць після індукції цукрового діабету. Введення PDTC значно зменшувало запальний процес у нирках, але його довгостроковий вплив на ураження нирок дослідники не оцінювали [159].

Примітно, що у щурів, які отримували PDTC під час лактації, у дорослому віку розвинулася артеріальна гіпертензія у зв'язку з ранньою активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та транспортерів натрію без структурного чи функціонального порушення нирок [68], на відміну від тяжкого ураження нирок, викликаного введенням у неонатальному періоді лозартану [170]. Цей висновок свідчить про те, що NF-κB-сигналізація є необхідною під час нефрогенезу для забезпечення адекватного ниркового контролю артеріального тиску у дорослому житті.

У іншому дослідженні V.F. Ávila et al. [57] виявили, що щури, які отримували PDTC у ранньому постатальному періоді та були піддані унінефректомії та перевантаженню сіллю у дорослому житті, демонстрували виражену активацію NF-κB з розвитком тяжкого запалення та пошкодження клубочків, інтерстиціальної тканини та артеріол.

Показано можливість фармакологічної дії інших інгібіторів активації NF-κB при захворюваннях нирок. Так, сесквітерпеновий лактон партенолід, який зустрічається в природі в деяких рослинах, здатний значно зменшувати ренальне ураження та запалення за умов ураження нирок цисплатином [103], зменшував ниркову інфільтрацію моноцитами/макрофагами при однобічній непрохідності сечоводу [93].

Хоча деякі препарати, які нині використовуються для лікування захворювань нирок, мають протизапальну дію і можуть пригнічувати активацію NF-κB (наприклад, блокатори рецепторів ангіотензину II 1-го і 2-го типів – AT1 і AT2), специфічного інгібітора активації NF-κB для

використання людиною не існує [55, 94]. Повідомляється, що системне пригнічення цього транскрипційного фактора може спричиняти значні несприятливі ефекти, оскільки NF-κB необхідний для адекватного нефрогенезу, імунної відповіді та виживання клітин [55].

Таким чином, сучасна наукова література підтверджує суттєве значення порушень циркадіанного осцилятора та активації NF-κB у функціонально-метаболічних і структурних розладах нирок. Підкреслюється, що розуміння механізмів, що лежать в основі функціонування в організмі ссавців біологічного годинника, а також активації та / або пригнічення NF-κB при захворюваннях нирок, має вирішальне значення для розробки специфічних регуляторів, що дозволяє цим системам стати важливою терапевтичною мішенню в пошуках запобігання прогресуванню захворювання нирок людини.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Експериментальний розподіл лабораторних тварин

Дослідження було проведено на 49 білих самцях щурів лінії Wistar масою (220 ± 10) г, яких утримували за стандартних умов віварію (температура $+22 \pm 2^\circ\text{C}$, вологість повітря 30–60%) з вільним доступом до води та їжі. Щурів рандомно розподіляли на 7 груп по 7 тварин (табл. 2.1).

Широке використання в експериментальних дослідженнях щурів обумовлено їх високими експериментальними можливостями та можливістю порівнювати отримані результати з клінічними даними. Білі щури, зокрема, часто використовуються для досліджень метаболізму та функцій нирок завдяки їх генетичній однорідності та добре вивченим фізіологічним характеристикам. Високий рівень метаболізму у цих тварин робить їх зручною моделлю для вивчення функцій нирок, особливо в контексті хрономедицини, оскільки дозволяє досліджувати добові ритми ниркових процесів [3, 36–38].

Таблиця 2.1

Розподіл експериментальних тварин

№ групи дослідів	Умови досліду (модель)	Режим освітлення	Введення модуляторів циркадіанного ритму або «плацебо»
1	2	3	4

Продовження табл. 2.1

1	2	3	4
1-ша	Контроль	12/12-годинний цикл «світло-темрява»	Дистильована вода, 1 мл
2-та	Моделювання ЛПС-індукованої СЗВ	12/12-годинний цикл «світло-темрява» (впродовж 8-ми тижнів)	Дистильована вода, 1 мл
3-га	Відтворення гострого десинхронозу	Зміщення циклу «світло-темрява» на 6 годин раніше (протягом 7-ми діб)	Дистильована вода, 1 мл
4-тя	Моделювання гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ	12/12-годинний цикл «світло-темрява» (впродовж 7-ми тижнів) зміщення циклу «світло-темрява» на 6 годин раніше (протягом останнього тижня експерименту)	Дистильована вода, 1 мл

Продовження табл. 2.1

1	2	3	4
5-та	Введення глутамату натрію протягом часу моделювання гострого десинхронозу на тлі ЛПС- індукованої СЗВ	12/12-годинний цикл «світло- темрява» (впродовж 7-ми тижнів) зміщення циклу «світло-темрява» на 6 годин раніше (протягом останнього тижня експерименту)	Глутамат натрію (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США) у дозі 20 мг/кг [283]
6-та	Введення мелатоніну протягом часу моделювання гострого десинхронозу на тлі ЛПС- індукованої СЗВ	12/12-годинний цикл «світло- темрява» (впродовж 7-ми тижнів) зміщення циклу «світло-темрява» на 6 годин раніше (протягом останнього тижня експерименту)	Мелатонін (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США) у дозі 5 мг/кг [97]

Закінчення табл. 2.1

1	2	3	4
7-ма	Введення кверцетину протягом часу моделювання гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ	12/12-годинний цикл «світло-темрява» (впродовж 7-ми тижнів) зміщення циклу «світло-темрява» на 6 годин раніше (протягом останнього тижня експерименту)	Препарат «Корвітин» (виробник ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) у дозі 200 мг/кг (20 мг/кг у перерахунку на кверцетин) [150]

Модулятори циркадіанного ритму або «плацебо» (дистильовану воду) вводили внутрішньошлунково (через зонд) щоденно перед ранковим годуванням протягом останнього тижня експерименту.

Функції нирок досліджували після відтворення моделі ЛПС-індукованої СЗВ та / або гострого десинхронозу за умов індукованого (форсованого) діурезу [9]. Для цього щурів після 12-годинного голодування поміщали в індивідуальні металеві клітки з піддоном для збору сечі на 2 години. Форсований діурез індукували шляхом інтрагастрального зондування підігрітою до 37°C водопровідною водою в кількості 5% маси тіла.

Після одержання сечі щурів декапітували під тіопенталовим наркозом вранці (9:00-11:00), що дає змогу мінімізувати вплив циркадіанних коливань досліджуваних показників. Тіопентал натрію (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) вводили внутрішньоочеревинно у

дозі 50 мг/кг маси тварини. Після цього шурів розтинали, отриману пункцією серця кров поміщали у флакони, що містили літій-гепарин (30 МО на 1 мл крові, «Скай Медика», Україна). Далі гепаринізовану кров центрифугували при кімнатній температурі (3000 g, 15 хв). Для подальшого аналізу використовували верхній шар сироватки.

Нирки після видалення перфузували фізіологічним розчином для відмивання крові та гомогенізували.

2.2. Біоетичні, правові та метрологічні аспекти дослідження

Проведене дослідження повністю відповідає усім необхідним етичним нормам та стандартам. Воно виконано відповідно до вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 18 березня 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 Етичних кодексів лікаря та вченого України.

Комісія з етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету на своєму засіданні (протокол № 234 від 23 січня 2025 р.) підтвердила дотримання етичних вимог під час проведення дослідження.

Метрологічне забезпечення дослідження здійснювалось шляхом використання належно каліброваного обладнання та засобів вимірювальної техніки. Це гарантує високий рівень точності та достовірності отриманих результатів.

2.3. Експериментальні моделі

Для відтворення СЗВ використовували ЛПС *Salmonella typhi* (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США), який вводили внутрішньоочеревинно по 0,4 мкг/кг маси тіла тричі протягом 1-го тижня та одноразово щотижнево впродовж наступних 7-ми тижнів [282].

Численні дослідження, що виконувалися за участю науковців кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету, підтверджують розвиток СЗВ при реалізації цієї методики, зокрема, зміни головних маркерів СЗВ: підвищення у сироватці крові концентрації прозапальних цитокінів TNF- α і IL-6, білків гострої фази – С-реактивного протеїну та церулоплазміну, зменшення протизапального цитокіну IL-10, а також ознаки декомпенсованого ПОЛ у крові щурів [18, 28, 40].

Упродовж часу моделювання СЗВ тварин, як і контрольних, утримували на 12/12-годинному циклі «світло-темрява», використовуючи для стандартизації світлової фази світлодіодні лампи, що забезпечують загальний світловий потік 820 лм та освітленість 205 лк.

Перед відтворенням гострого десинхронозу щурів протягом 3-х тижнів адаптували до нормального циклу «світло-темрява» (12 годин світло, 12 годин темрява). Потім протягом 7-ми діб моделювали зміщення циклу «світло-темрява» на 6 годин раніше згідно з оформленою за нашою участю технологією експериментального моделювання гострого десинхронозу (реєстраційна картка технології (РКТ): державний реєстраційний № 0624U000094) [11].

У разі відтворення гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ зсув циклу «світло-темрява» виконували впродовж останнього тижня моделювання СЗВ.

2.4. Біохімічні методи дослідження

Як маркер гострої відповіді на стрес оцінювали концентрацію в сироватці крові кортизолу, яку вимірювали за утворенням у реакції з нітросинім тетразолієм у метанолі в присутності тетраметилгідроксидпентагідрату аммонію хромогену червоно-помаранчевого кольору з максимальним світлопоглинанням на довжині хвилі 510 нм [264]. Як маркер СЗВ досліджували вміст у сироватці крові білка гострої фази запалення церулоплазміну за методом, що базується на окисненні *n*-фенілендіаміну [21].

Швидкість продукції супероксидного аніон-радикала у 10%-му гомогенаті нирок вимірювали у тесті з нітросинім тетразолієм. Для оцінки вироблення цієї сполуки різними джерелами (мікросомальними монооксигеназами та NOS), дихальним ланцюгом мітохондрій і НАДФН-оксидазою лейкоцитів) гомогенат преінкубували з додаванням таких сполук (“Sigma-Aldrich Inc.”, США) – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату відновленого (НАДФН), нікотинамідаденіндинуклеотиду відновленого (НАДН) і ЛПС *Salmonella typhi* відповідно [1]. Фотометрування виконували на довжині хвилі 540 нм з використанням спектрофотометру Ulab 101 (Китай).

Оцінку загальної активності NOS проводили за збільшенням концентрації нітрит-іонів (NO_2^-) після інкубації 10%-го гомогенату впродовж 30 хвилин у розчині, що складався з 2,5 мл 0,1 М тріс-буфера, 0,3 мл 320 мМ водного розчину L-аргініну та 0,1 мл 1 мМ розчину НАДФН [50]. Після змішування гомогенату з інкубаційним розчином негайно визначали утворення червоних похідних у реакції з сульфаніловою кислотою та α -нафтиламином. Інтенсивність забарвлення була пропорційна вмісту NO_2^- , вимірюваного при довжині хвилі 540 нм. Після 30-хвилинної інкубації реакцію зупиняли додаванням 0,02 мл

0,02%-го розчину азиду натрію та визначали кінцеву концентрацію NO_2^- . Для оцінки активності cNOS до проби, відібраної для початкового вимірювання NO_2^- , додавали селективний інгібітор iNOS – 0,1 мл 1%-го розчину гідрохлориду аміногуанідину (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США) [280].

Активність iNOS оцінювали через обчислення різниці між активністю cNOS та загальною активністю NOS. Індекс спряження cNOS, який вказує на здатність цього ізоферменту генерувати АФО в неспряженому стані, визначали як співвідношення між його активністю та швидкістю утворення супероксидного аніон-радикала в НАДФН-залежних електронно-транспортних ланцюгах [46].

Концентрацію пероксинітритів алкалійних та алкалоземельних металів визначали шляхом вимірювання їх вмісту у 10%-му гомогенаті нирок після реакції з йодидом калію в 0,2 М фосфатному буфері з рН 7,0. Оптичну густину фіксували на довжині хвилі 355 нм [1]. Вміст S-нітрозотіолів у нирковому гомогенаті визначали спектрофотометрично за допомогою реактиву Griess, порівнюючи концентрації нітрит-іонів до та після окиснення S-нітрозотіолів (SNO) розчином хлориду ртуті (HgCl_2) [109].

Рівень ПОЛ у гомогенаті нирок оцінювали за утворенням забарвленого триметінового комплексу в реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-реактантами [21]. Активність антиоксидантної системи визначали за приростом концентрації ТБК-реактантів після 1,5-годинної інкубації гомогенату нирок у прооксидантному залізоаскорбатному буферному розчині.

Окисну модифікацію протеїнів визначали шляхом спектрофотометричного аналізу карбонільних груп, які утворюються при взаємодії АФО із залишками амінокислот, із використанням 2,4-динітрофенілгідразину [17].

2.5. Методи дослідження функції нирок

Вміст креатиніну у сироватці крові та сечі визначали за методом Поппера, а концентрацію натрію – колориметричним методом із застосуванням фосфоназо III та реактивів «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна). На основі отриманих даних розраховували швидкість клубочкової фільтрації за кліренсом ендogenous креатиніну, екскрецію натрію, абсолютну реабсорбцію натрію, а також його реабсорбцію в проксимальних та дистальних канальцях нирок [9, 32, 36].

2.6. Математико-статистичні методи

Результати дослідження піддавали статистичному аналізу за допомогою програмного забезпечення Microsoft Office Excel та додатку Real Statistics 2019. Перевірку відповідності варіаційних рядів Гаусовій дисперсії (нормальному розподілу) проводили згідно з міжнародним стандартом ISO 5479:1997, використовуючи тест Шапіро-Уїлка. Розраховували середнє арифметичне значення (M) та його стандартну похибку (m). Результати представлені у вигляді $M \pm m$. За умов нормального розподілу варіант у всіх групах дослідів проводили параметричний аналіз дисперсії (ANOVA), наступну перевірку (post-hoc analysis) статистичної значущості відмінностей між окремими групами проводили із використанням тесту Тьюкі.

У випадках, коли результати не відповідали нормальному розподілу, статистичну обробку даних проводили за допомогою непараметричного методу – U-критерію Мана-Уїтні.

Для уникнення феномену багатократних порівнянь проводили корекцію значень P за допомогою поправки Дана-Шідака, а при

розподілі, який відрізняється від нормального, використовували критерій Краскела-Уоліса.

Різницю між показниками окремих груп вважали статистично значущою при $P < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ В ТКАНИНАХ НИРОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ДЕСИНХРОНОЗУ ТА ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

3.1. Маркери гострого стресу та реакції гострої фази в сироватці крові щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Як маркер гострої відповіді на стрес оцінювали концентрацію кортизолу в сироватці крові. Вміст цього гормону в сироватці крові інтактних тварин становила $19,21 \pm 1,51$ нмоль/л (рис. 3.1).

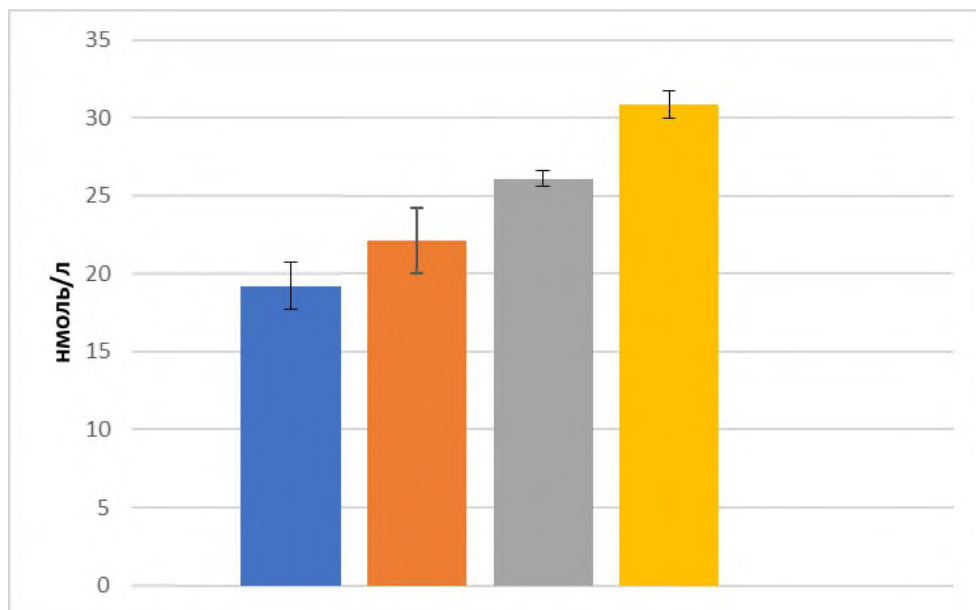


Рис. 3.1. Концентрація кортизолу (нмоль/л) у сироватці крові контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов ЛПС-індукованої СЗВ (2-га група) – стовпчик 2; гострого десинхронозу (3-тя група) – стовпчик 3; гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 4.

Моделювання ЛПС-індукованої СЗВ суттєво не впливало на концентрацію кортизолу ($22,12 \pm 2,1$ нмоль/л) в сироватці крові. Водночас значення цього показника за умов гострого десинхронозу збільшувалося до $26,11 \pm 0,51$ нмоль/л, що на 35,9% ($P < 0,001$) перевищувало контроль.

За умов відтворення гострого десинхронозу на тлі СЗВ, спричиненої ЛПС, спостерігалось зростання концентрації кортизолу в сироватці крові до $30,89 \pm 0,86$ нмоль/л. Це свідчить про те, що поєднання десинхронізації циркадіанних ритмів і СЗВ викликає більш виразну реакцію кортикостероїдів, ніж це відбувається при дії кожного з цих чинників окремо. Так, за цих умов вміст кортизолу у сироватці крові підвищувався на 60,8% ($P < 0,001$) порівняно з результатами 1-ї групи, на 39,6% ($P < 0,01$) – 2-ї групи, та на 18,3% ($P < 0,001$) – 3-ї групи.

Як маркер СЗВ досліджували концентрацію у сироватці крові білка гострої фази запалення церулоплазміну. Вміст цього білка в сироватці крові інтактних тварин становила $274,8 \pm 13,7$ мг/л (рис. 3.2).

Моделювання ЛПС-індукованої СЗВ викликало вірогідне зростання цього показника до $361,9 \pm 5,1$ мг/л, що на 31,7% ($P < 0,001$) було вищим за значення контрольної групи.

Проте гострий десинхроноз істотно не позначався на концентрації церулоплазміну в сироватці крові, що становила $328,0 \pm 20,8$ мг/л.

Під час відтворення гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ спостерігалось істотне підвищення вмісту гострофазового білка церулоплазміну у сироватці крові до $405,9 \pm 5,7$ мг/л, що на 47,7% ($P < 0,001$) перевищувало значення 1-ї групи, на 12,2% ($P < 0,001$) – 2-ї групи, та на 23,7% ($P < 0,01$) – 3-ї групи.

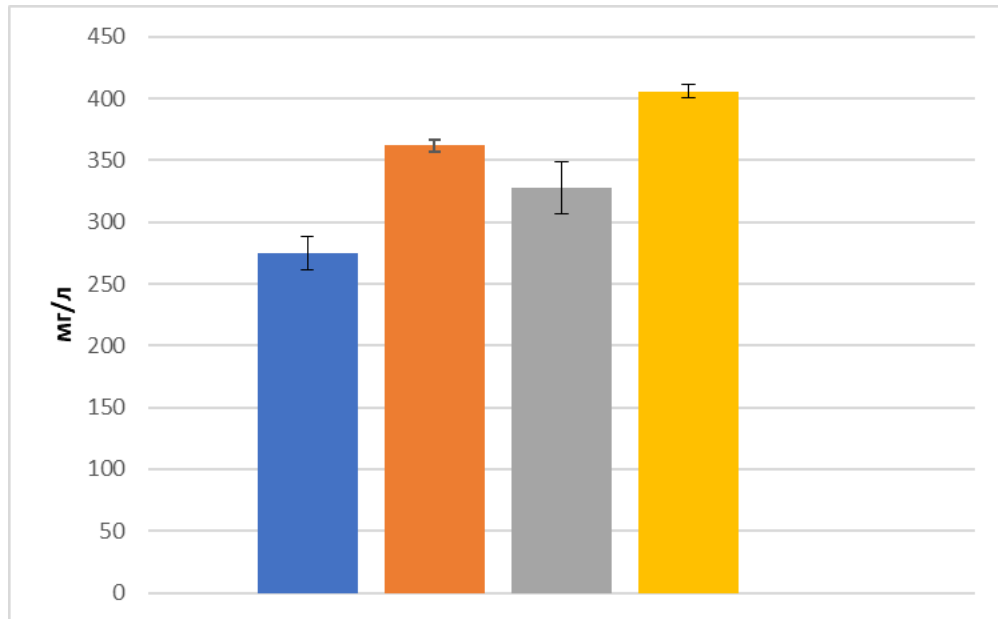


Рис. 3.2. Концентрація церулоплазміну (мг/л) у сироватці крові контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов ЛПС-індукованої СЗВ (2-га група) – стовпчик 2; гострого десинхронозу (3-тя група) – стовпчик 3; гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 4.

Висновок до п. 3.1:

Відтворення гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ виявляє суттєвий вплив на маркери гострого стресу та реакції гострої фази в сироватці крові щурів, істотно збільшуючи вміст кортизолу та церулоплазміну, що перевищує відповідні значення при окремій дії цих чинників.

3.2. Генерування активних форм кисню в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

НАДФН-індуковане продукування супероксидного аніон-радикала мітросомальними монооксигеназами та NO-синтазою у тканинах нирок інтактних тварин становила $17,81 \pm 0,61$ нмоль/с·г (рис. 3.3).

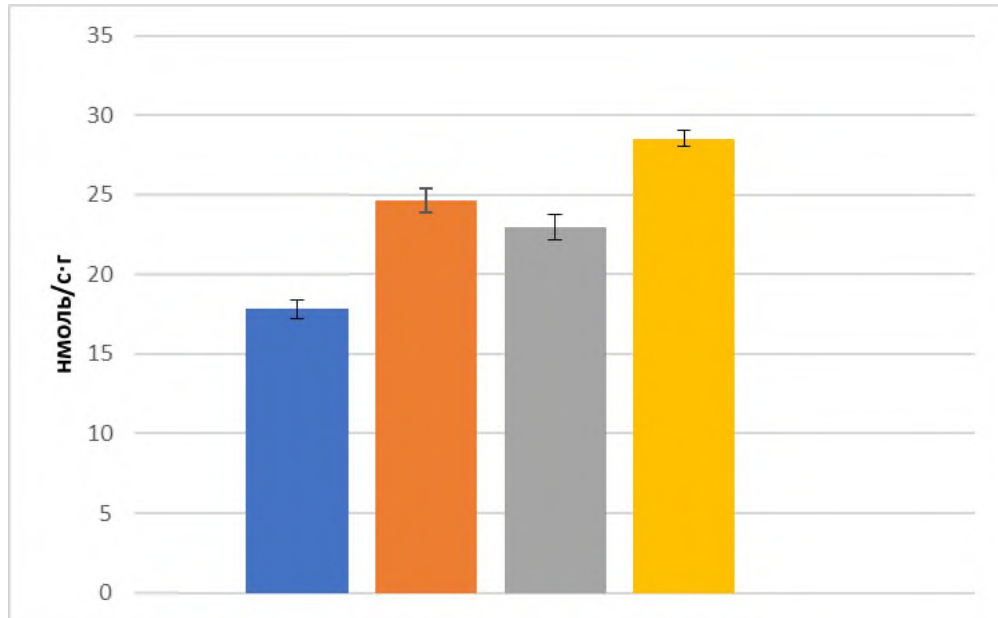


Рис. 3.3. НАДФН-індуковане продукування супероксидного аніон-радикала мітросомальними монооксигеназами та NO-синтазою (нмоль/с·г) у тканинах нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов ЛПС-індукованої СЗВ (2-га група) – стовпчик 2; гострого десинхронозу (3-тя група) – стовпчик 3; гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 4.

Моделювання ЛПС-індукованої СЗВ суттєво стимулювало НАДФН-залежне утворення цього радикала в гомогенаті нирок. Так, генерування супероксидного аніон-радикала мітросомальними монооксигеназами та NOS зростала до $24,65 \pm 0,61$ нмоль/с·г (на 38,4%, $P < 0,001$).

Відтворення гострого десинхронозу також супроводжувалося зростанням генерування супероксидного аніон-радикала у гомогенаті нирок мітросомальними монооксигеназами та NOS до $22,96 \pm 0,59$ нмоль/с·г (на 28,9%, $P < 0,001$) порівняно з контролем.

Водночас моделювання гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ виявило підвищення швидкості вироблення цієї АФО мітросомальними монооксигеназами та NOS у гомогенаті нирок до $28,56 \pm 0,51$ нмоль/с·г. Генерування цієї сполуки цим джерелом вірогідно перевищувало результат контролю на 60,4% ($P < 0,001$), 2-ї групи – на 15,9% ($P < 0,001$), 3-ї групи – на 24,4% ($P < 0,001$).

НАДН-індуковане продукування супероксидного аніон-радикала дихальним ланцюгом мітохондрій у тканинах нирок інтактних тварин становила $23,19 \pm 0,77$ нмоль/с·г (рис. 3.4).

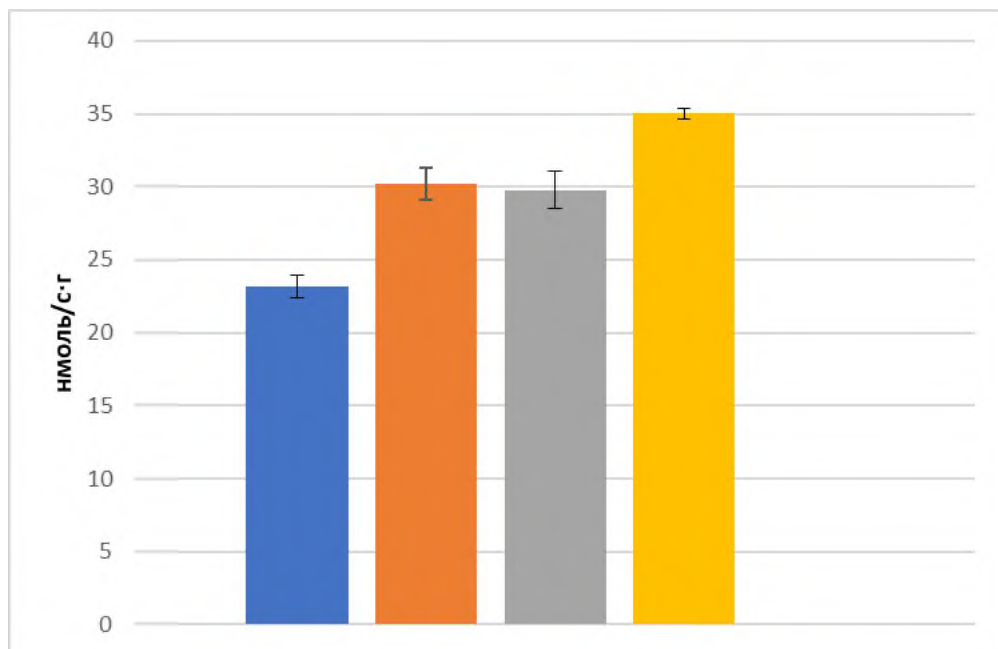


Рис. 3.4. НАДН-індукована продукція супероксидного аніон-радикала дихальним ланцюгом мітохондрій (нмоль/с·г) у тканинах нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов ЛПС-індукованої СЗВ (2-га група) – стовпчик 2; гострого десинхронозу (3-тя група) – стовпчик 3; гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 4.

Моделювання ЛПС-індукованої СЗВ справляло значний активуючий вплив на НАДН-залежне утворення цього радикала в гомогенаті нирок. Так, генерування супероксидного аніон-радикала мітохондріями збільшувалося до $30,18 \pm 1,08$ нмоль/с·г (на 30,1%, $P < 0,001$).

Відтворення гострого десинхронозу також супроводжувалося зростанням генерування супероксидного аніон-радикала у гомогенаті нирок дихальним ланцюгом мітохондрій до $29,79 \pm 1,26$ нмоль/с·г (на 28,5%, $P < 0,001$) порівняно з контролем.

Водночас моделювання гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ виявило підвищення швидкості вироблення цієї АФО мітохондріями у гомогенаті нирок до $35,01 \pm 0,34$ нмоль/с·г. Генерування цієї сполуки цим джерелом вірогідно перевищувало результат контролю на 51,0% ($P < 0,001$), 2-ї групи – на 16,0% ($P < 0,01$), 3-ї групи – на 17,5% ($P < 0,01$).

У здорових тварин НАДФН-оксидаза лейкоцитів в нирках (рис. 3.5) виробляла певну кількість супероксидного аніон-радикала ($1,15 \pm 0,04$ нмоль/с·г).

Після моделювання СЗВ або гострого порушення біологічних ритмів (десинхронозу) генерування цього радикала значно зростало. За умов ЛПС-індукованої СЗВ генерування супероксидного аніон-радикала НАДФН-оксидазою лейкоцитів у гомогенаті нирок визначалося на рівні $1,79 \pm 0,13$ нмоль/с·г, що на 55,7% ($P < 0,001$) перевищувало контроль. При відтворенні гострого десинхронозу значення цього показника становило $1,42 \pm 0,08$, що на 23,5% ($P < 0,02$) було вищим за результат 1-ї групи, але на 20,7% ($P < 0,05$) було меншим за значення 2-ї групи.

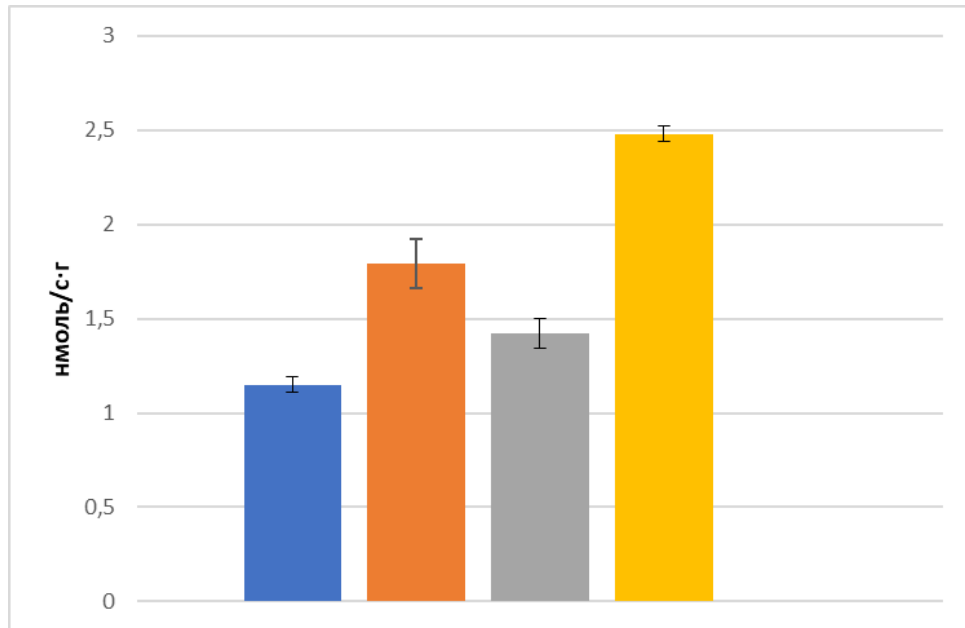


Рис. 3.5. ЛПС-індукована продукція супероксидного аніон-радикала НАДФН-оксидазою лейкоцитів (нмоль/с·г) у тканинах нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов ЛПС-індукованої СЗВ (2-га група) – стовпчик 2; гострого десинхронозу (3-тя група) – стовпчик 3; гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 4.

Найвищий рівень вироблення супероксидного аніон-радикала НАДФН-оксидазою лейкоцитів в нирках був зафіксований при поєднанні ЛПС-індукованої СЗВ і гострого десинхронозу ($2,48 \pm 0,01$ нмоль/с·г), що свідчить про посилення окисного стресу в нирках за умов експерименту. Продукування цього радикала цим джерелом істотно перевищувало результат контролю на 115,0% ($P < 0,001$), 2-ї групи – на 38,5% ($P < 0,001$), 3-ї групи – на 74,6% ($P < 0,001$).

Висновки до п. 3.2:

1. Окреме відтворення ЛПС-індукованої СЗВ та гострого десинхронозу вірогідно підвищує швидкість генерування

супероксидного аніон-радикала мікросомальними монооксигеназами та NOS, дихальним ланцюгом мітохондрій і НАДФН-оксидазою лейкоцитів у гомогенаті нирок щурів. При моделюванні гострого десинхронозу швидкість вироблення цього радикала НАДФН-оксидазою лейкоцитів у гомогенаті нирок є значно меншою за результат групи з відтворенням СЗВ.

2. За умов моделювання гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ швидкість продукування супероксидного аніон-радикала мікросомальними монооксигеназами та NOS, дихальним ланцюгом мітохондрій і НАДФН-оксидазою лейкоцитів у гомогенаті нирок щурів істотно перевищує їх значення за умов окремої дії названих патогенних чинників.

3.3. Генерування активних форм нітрогену в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Загальна активність NOS у гомогенаті нирок інтактних тварин становила $1,16 \pm 0,06$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{г} \cdot \text{хв}$ (рис. 3.6).

Моделювання ЛПС-індукованої СЗВ значно збільшувало загальну активність NOS в гомогенаті нирок до $2,07 \pm 0,05$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{г} \cdot \text{хв}$ (на 78,4%, $P < 0,001$).

Відтворення гострого десинхронозу також супроводжувалося зростанням загальної активності NOS у гомогенаті нирок до $1,39 \pm 0,08$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{г} \cdot \text{хв}$ (на 19,8%, $P < 0,05$) порівняно з контролем, але це значення на 32,9% ($P < 0,001$) було меншим порівняно з відповідним результатом 2-ї групи.

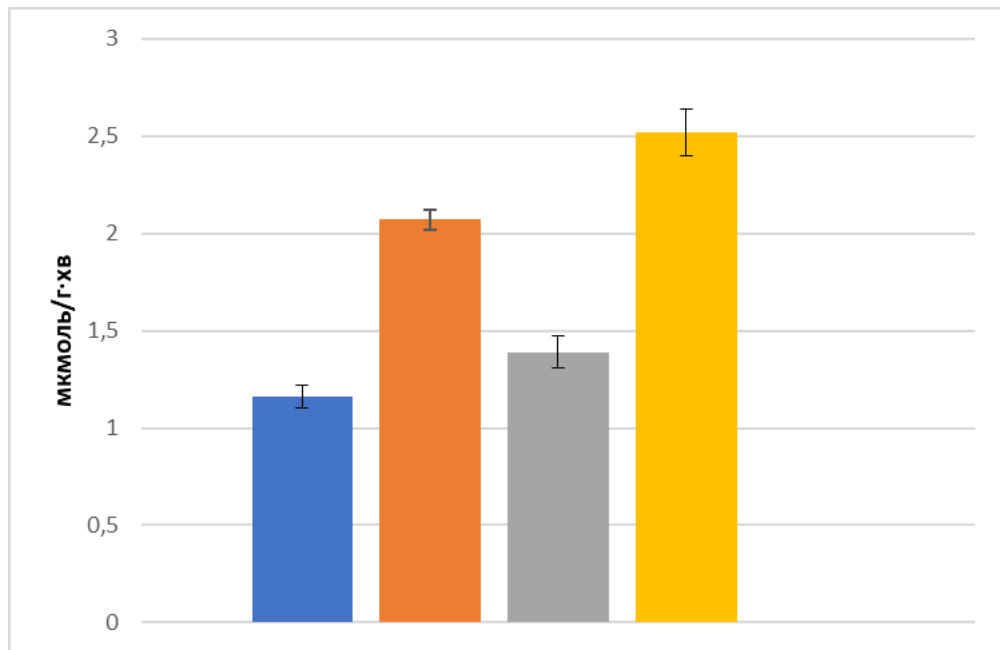


Рис. 3.6. Загальна активність NOS (мкмоль NO₂⁻/г·хв) у тканинах нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов ЛПС-індукованої СЗВ (2-га група) – стовпчик 2; гострого десинхронозу (3-тя група) – стовпчик 3; гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 4.

Моделювання гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ виявило підвищення загальної активності NOS у гомогенаті нирок до $2,52 \pm 0,12$ мкмоль NO₂⁻/г·хв. За цих умов значення цього показника вірогідно перевищувало результат контролю на 117,0% ($P < 0,001$), 2-ї групи – на 21,7% ($P < 0,01$), 3-ї групи – на 81,3% ($P < 0,001$).

Активність cNOS у гомогенаті нирок інтактних тварин становила $0,27 \pm 0,01$ мкмоль NO₂⁻/г·хв (рис. 3.7).

Окреме моделювання ЛПС-індукованої СЗВ і гострого десинхронозу вірогідно зменшувало активність cNOS у гомогенаті нирок до $0,15 \pm 0,02$ та $0,17 \pm 0,01$ мкмоль NO₂⁻/г·хв відповідно, що на 44,4% ($P < 0,001$) і 37,0% ($P < 0,001$) було меншим за значення 1-ї групи.

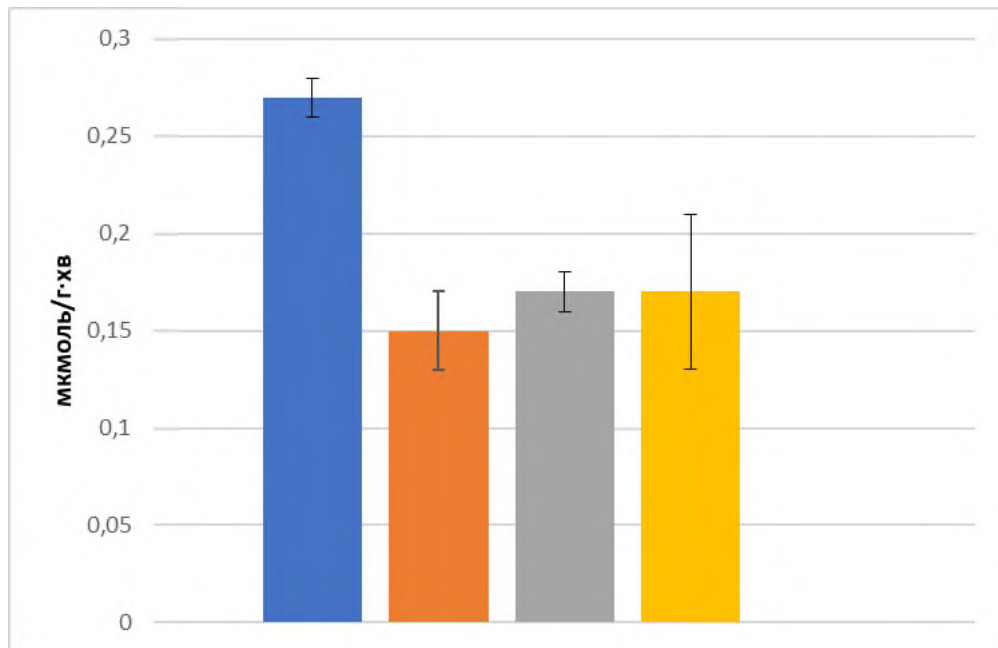


Рис. 3.7. Активність sNOS (мкмоль NO₂⁻/г·хв) у тканинах нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов ЛПС-індукованої СЗВ (2-га група) – стовпчик 2; гострого десинхронозу (3-тя група) – стовпчик 3; гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 4.

За умов відтворення гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ активність sNOS у гомогенаті нирок становила $0,17 \pm 0,04$ мкмоль NO₂⁻/г·хв, що на 37,0% ($P < 0,05$) було меншим за результат дослідження інтактних тварин, але вірогідно на відрізнялося від значень 2-ї та 3-ї груп.

Активність iNOS у гомогенаті нирок інтактних тварин становила $0,89 \pm 0,06$ мкмоль NO₂⁻/г·хв (рис. 3.8).

Моделювання ЛПС-індукованої СЗВ значно збільшувало активність iNOS в гомогенаті нирок до $1,92 \pm 0,06$ мкмоль NO₂⁻/г·хв (на 115,0%, $P < 0,001$).

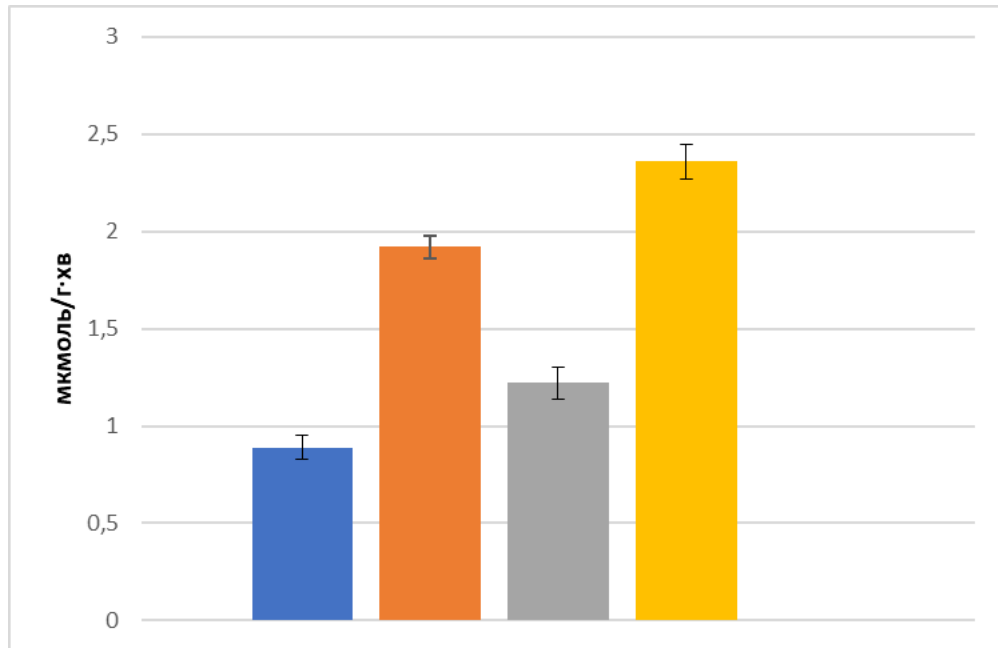


Рис. 3.8. Активність iNOS (мкмоль NO₂⁻/г·хв) у тканинах нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов ЛПС-індукованої СЗВ (2-га група) – стовпчик 2; гострого десинхронозу (3-тя група) – стовпчик 3; гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 4.

Відтворення гострого десинхронозу також супроводжувалося зростанням активності iNOS у гомогенаті нирок до $1,22 \pm 0,08$ мкмоль NO₂⁻/г·хв (на 37,1%, $P < 0,01$) порівняно з контролем, але це значення на 36,5% ($P < 0,001$) було меншим порівняно з відповідним результатом 2-ї групи.

Моделювання гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ виявило підвищення активності iNOS у гомогенаті нирок до $2,36 \pm 0,09$ мкмоль NO₂⁻/г·хв. За цих умов значення цього показника вірогідно перевищувало результат контролю на 165,0% ($P < 0,001$), 2-ї групи – на 22,9% ($P < 0,01$), 3-ї групи – на 93,4% ($P < 0,001$).

У разі окремого відтворення ЛПС-індукованої СЗВ і гострого десинхронозу значно зростала неспряженість cNOS, коли замість NO

виробляється супероксидний аніон-радикал. Підтвердженням цього було зменшення індексу спряження cNOS до $0,006 \pm 0,001$ та $0,007 \pm 0,001$, що на 60,0% ($P < 0,001$) і 53,3% ($P < 0,001$) було меншим за значення контролю – $0,015 \pm 0,001$ (рис. 3.9).

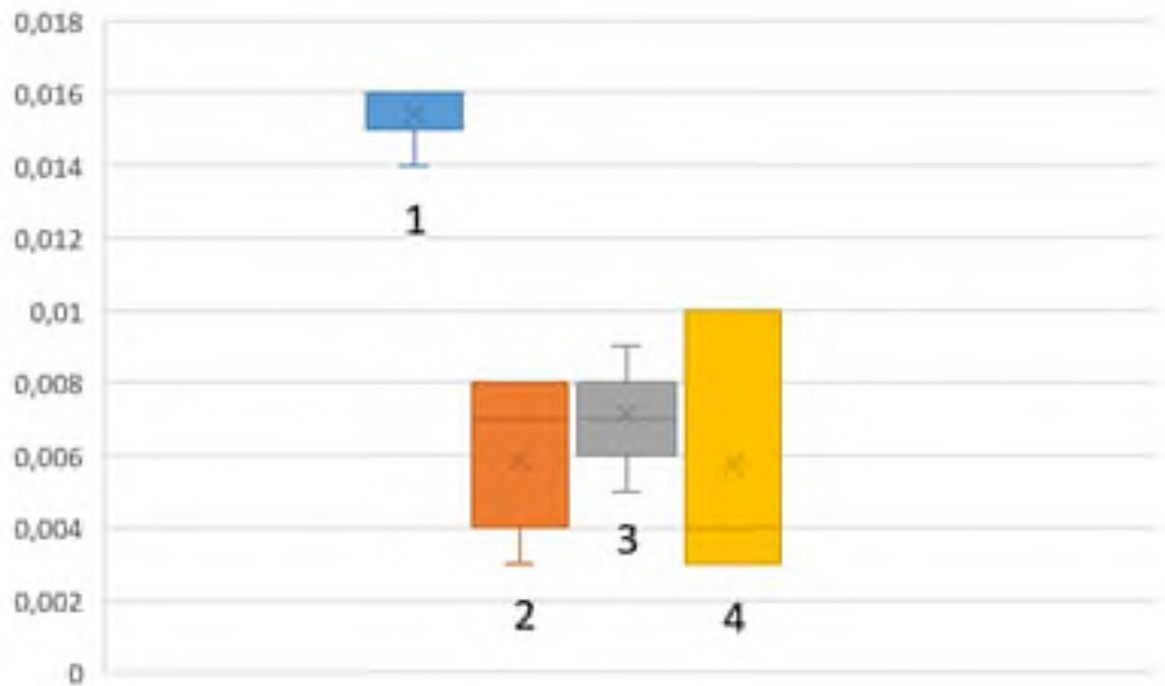


Рис. 3.9. Індекс спряження cNOS в гомогенаті нирок контрольних тварин (1), після моделювання ЛПС-індукованої СЗВ (2), гострого десинхронозу (3), гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4).

За умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ індекс спряження cNOS в гомогенаті нирок становив $0,006 \pm 0,001$, що на 60,0% ($P < 0,001$) було меншим за результат 1-ї групи, але вірогідно не відрізнялося від значень 2-ї та 3-ї груп.

Надмірне утворення супероксидного аніон-радикала та NO закономірно підвищує концентрацію пероксинітриту. Вміст пероксинітритів алкалійних та алкалоземельних металів у гомогенаті нирок підвищувався до $1,55 \pm 0,04$ мкмоль/г при моделювання ЛПС-

індукованої СЗВ, що на 38,4% ($P<0,001$) перевищувало результат контрольної групи – $1,12\pm0,05$ мкмоль/г (рис. 3.10).

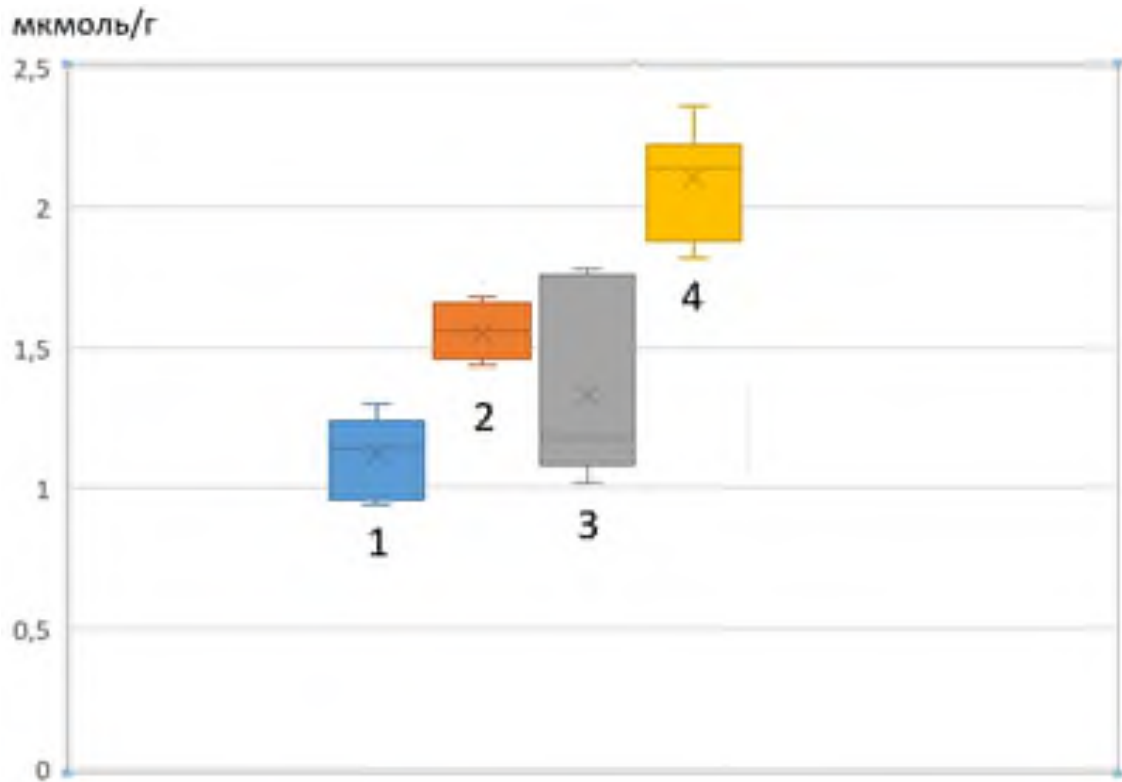


Рис. 3.10. Концентрація пероксинітритів алкалійних та алкалоземельних металів (мкмоль/г) у гомогенаті нирок контрольних тварин (1), після моделювання ЛПС-індукованої СЗВ (2), гострого десинхронозу (3), гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4).

Але значення цього показника суттєво не відрізнялося від контролю у разі відтворення гострого десинхронозу ($1,33\pm0,12$ мкмоль/г).

Водночас при моделюванні гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ концентрація пероксинітритів алкалійних та алкалоземельних металів у гомогенаті нирок збільшувалася до $2,10\pm0,07$

мкмоль/г, що було більшим на 87,5% ($P<0,001$) за результат 1-ї групи, на 35,5% – 2-ї групи ($P<0,001$), та на 57,9% ($P<0,001$) – 3-ї групи.

Токсичність NO на клітинному рівні обумовлена, зокрема, утворенням S-нітрозотіолів – стабільних продуктів реакції NO з тіоловими групами амінокислот, пептидів і білків. У разі моделювання ЛПС-індукованої СЗВ вміст S-нітрозотіолів у гомогенаті нирок підвищувався до $1,10\pm0,04$ мкмоль/г, що на 29,4% ($P<0,001$) перевищувало результат контрольної групи – $0,85\pm0,02$ мкмоль/г (рис. 3.11).

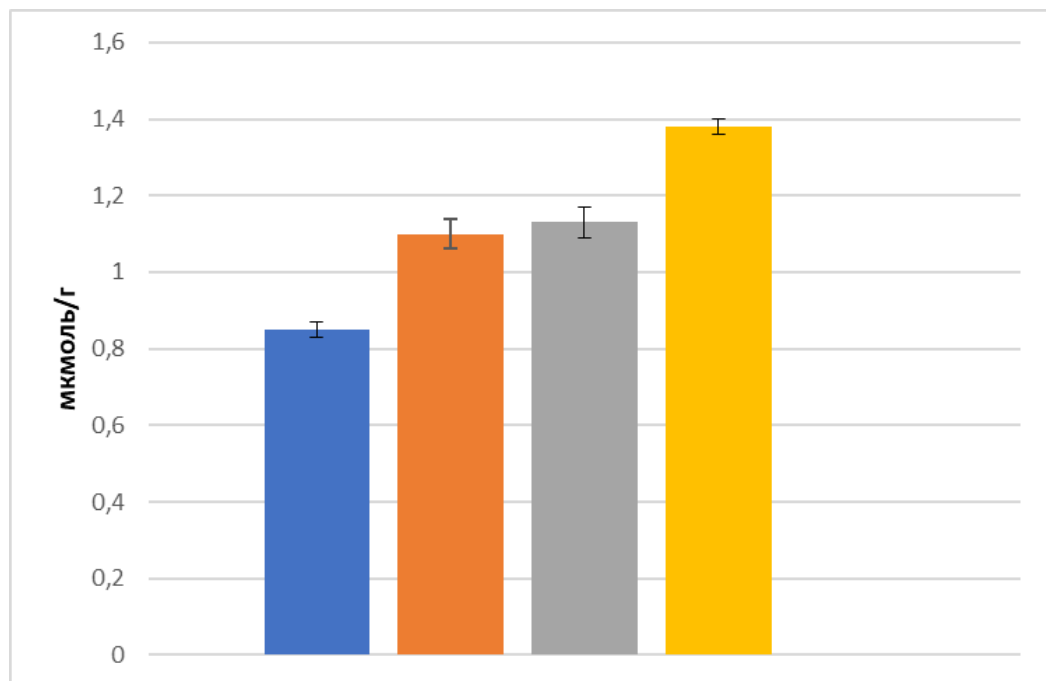


Рис. 3.11. Концентрація S-нітрозотіолів (мкмоль/г) у тканинах нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов ЛПС-індукованої СЗВ (2-га група) – стовпчик 2; гострого десинхронозу (3-тя група) – стовпчик 3; гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 4.

Відтворення гострого десинхронозу також супроводжувалося зростанням концентрації S-нітрозотіолів у гомогенаті нирок до $1,13 \pm 0,04$ мкмоль/г (на 32,9%, $P < 0,001$) порівняно з контролем.

При моделюванні гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ вміст S-нітрозотіолів у гомогенаті нирок збільшувалася до $1,38 \pm 0,02$ мкмоль/г, що було більшим на 62,4% ($P < 0,001$) за результат 1-ї групи, на 25,5% – 2-ї групи ($P < 0,001$), та на 22,1% ($P < 0,001$) – 3-ї групи.

Висновки до п. 3.3:

1. Окреме відтворення ЛПС-індукованої СЗВ та гострого десинхронозу вірогідно підвищує загальну та індукцибельну активність NOS, вміст S-нітрозотіолів, зменшує активність cNOS та її спряження у гомогенаті нирок щурів. За умов відтворення гострого десинхронозу загальна та індукцибельна активність NOS у гомогенаті нирок була вірогідно меншою порівняно з відповідними результатами ЛПС-індукованої СЗВ.

2. У разі моделювання гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ загальна та індукцибельна активність NOS, концентрація пероксинітритів і S-нітрозотіолів у гомогенаті нирок щурів істотно перевищує їх значення за умов окремої дії названих патогенних чинників.

3.4. Показники вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів і білків в тканинах нирок щурів та їх антиоксидантний потенціал за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Концентрація вторинних продуктів ПОЛ ТБК-реактантів у гомогенаті нирок інтактних тварин становила $48,3 \pm 7,9$ мкмоль/кг (рис. 3.12).

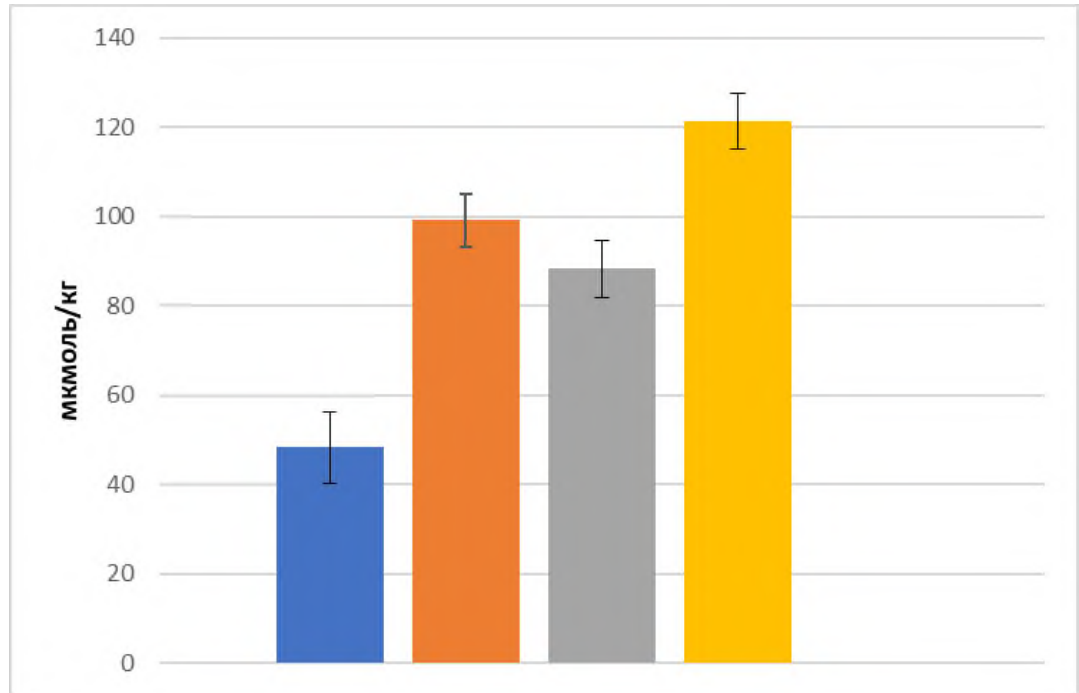


Рис. 3.12. Концентрація ТБК-реактантів (мкмоль/кг) у тканинах нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов ЛПС-індукованої СЗВ (2-га група) – стовпчик 2; гострого десинхронозу (3-тя група) – стовпчик 3; гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 4.

У разі моделювання ЛПС-індукованої СЗВ вміст ТБК-реактантів у гомогенаті нирок підвищувався до $99,2 \pm 5,7$ мкмоль/кг, що на 105,0% ($P < 0,001$) перевищувало результат контрольної групи.

Відтворення гострого десинхронозу також супроводжувалося зростанням концентрації ТБК-реактантів у гомогенаті нирок до $88,3 \pm 6,4$ мкмоль/кг (на 82,8%, $P < 0,01$) порівняно з контролем.

При моделюванні гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ вміст ТБК-реактантів у гомогенаті нирок збільшувалася до

121,5±6,1 мкмоль/кг, що було більшим на 151,0% ($P<0,001$) за результат 1-ї групи, на 22,5% – 2-ї групи ($P<0,05$), та на 37,6% ($P<0,01$) – 3-ї групи.

Концентрація вторинних продуктів ПОЛ ТБК-реактантів у гомогенаті нирок інтактних тварин після його 1,5-годинної інкубації в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині становила 91,6±5,6 мкмоль/кг (рис. 3.13).

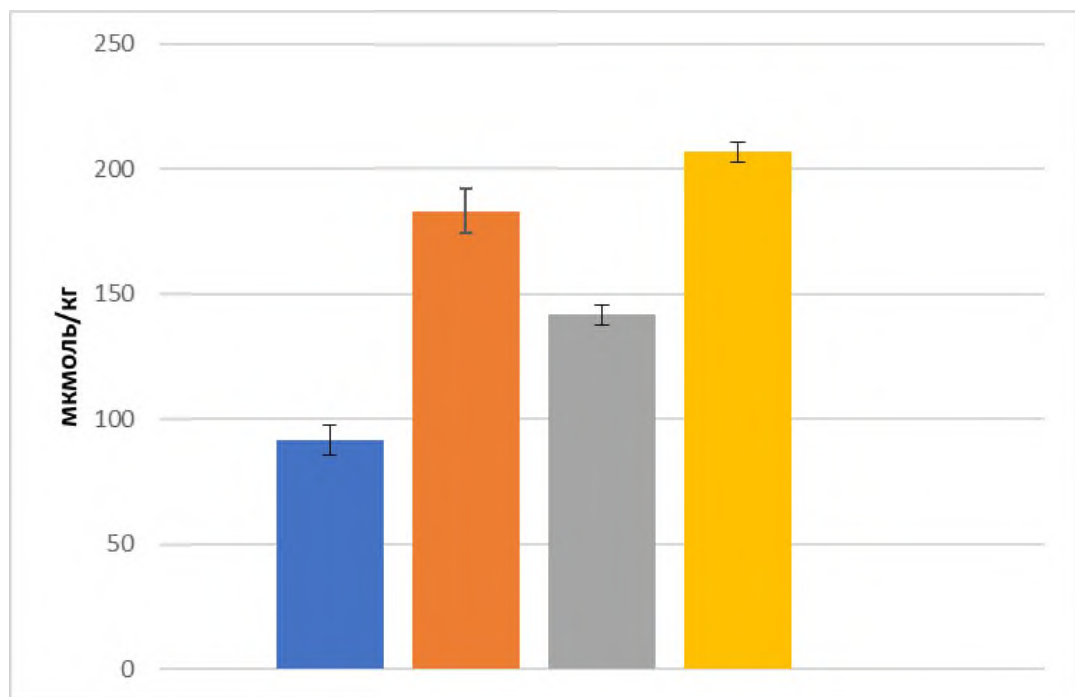


Рис. 3.13. Концентрація ТБК-реактантів після інкубації гомогенату нирок у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині (мкмоль/кг) у контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов ЛПС-індукованої СЗВ (2-га група) – стовпчик 2; гострого десинхронозу (3-тя група) – стовпчик 3; гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 4.

У разі моделювання ЛПС-індукованої СЗВ вміст ТБК-реактантів у гомогенаті нирок інтактних тварин після його 1,5-годинної інкубації в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині підвищувався

до $183,2 \pm 9,0$ мкмоль/кг, що вдвічі ($P < 0,001$) перевищувало результат контрольної групи.

Відтворення гострого десинхронозу також супроводжувалося зростанням концентрації ТБК-реактивів у гомогенаті нирок після його 1,5-годинної інкубації до $141,7 \pm 3,5$ мкмоль/кг, що на 54,7% ($P < 0,001$) було вищим за значення 1-ї групи, але на 22,7% ($P < 0,01$) було меншим за значення 2-ї групи.

При моделюванні гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ вміст ТБК-реактивів у гомогенаті нирок щурів після його 1,5-годинної інкубації в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині збільшувався до $206,8 \pm 3,5$ мкмоль/кг, що було більшим на 125,0% ($P < 0,001$) за результат 1-ї групи, на 12,9% – 2-ї групи ($P < 0,05$), та на 45,9% ($P < 0,001$) – 3-ї групи.

Приріст концентрації ТБК-реактивів за час 1,5-годинної інкубації гомогенату нирок інтактних тварин у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині становив $43,3 \pm 3,3$ мкмоль/кг (рис. 3.14).

У разі моделювання ЛПС-індукованої СЗВ приріст концентрації ТБК-реактивів за час 1,5-годинної інкубації гомогенату нирок у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині підвищувався до $84,0 \pm 6,1$ мкмоль/кг, що на 94,0% ($P < 0,001$) перевищувало результат контрольної групи.

Відтворення гострого десинхронозу також супроводжувалося зростанням приросту вмісту ТБК-реактивів до $53,3 \pm 8,1$ мкмоль/кг, що вірогідно не відрізнялося від відповідного значення 1-ї групи, але на 36,5%, ($P < 0,02$) було меншим за значення 2-ї групи.

При моделюванні гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ приріст концентрації ТБК-реактивів за час 1,5-годинної інкубації гомогенату нирок у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному

розчині збільшувався до $85,3 \pm 5,0$ мкмоль/кг, що було більшим на 97,0% ($P < 0,001$) за результат 1-ї групи та на 60,0% ($P < 0,01$) – 3-ї групи, але вірогідно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

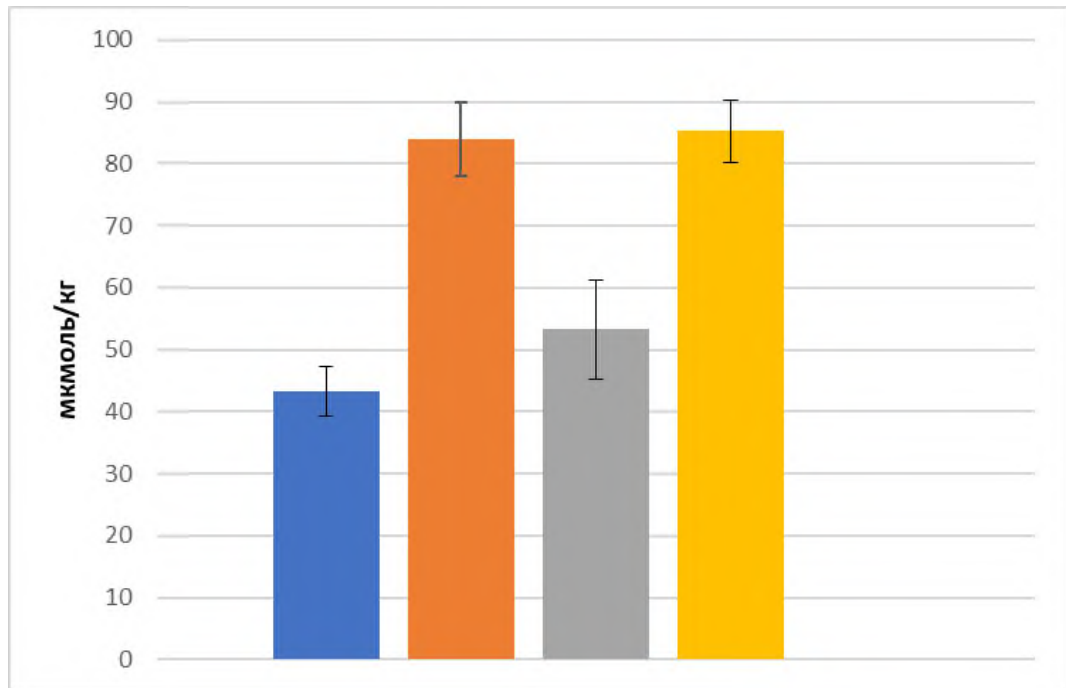


Рис. 3.14. Приріст концентрації ТБК-реактивів за час 1,5-годинної інкубації гомогенату нирок у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині (мкмоль/кг) у контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов ЛПС-індукованої СЗВ (2-га група) – стовпчик 2; гострого десинхронозу (3-тя група) – стовпчик 3; гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 4.

Вміст окисномодифікованих білків у гомогенаті нирок інтактних тварин становила $0,20 \pm 0,01$ у.о. (рис. 3.15). У разі моделювання ЛПС-індукованої СЗВ концентрація окисномодифікованих білків у гомогенаті нирок підвищувався до $0,41 \pm 0,02$ у.о., що на 105,0% ($P < 0,001$) перевищувало результат контрольної групи.

Відтворення гострого десинхронозу також супроводжувалося зростанням вмісту окисномодифікованих білків у гомогенаті нирок до

0,32±0,01 у.о., що на 60,0% ($P<0,001$) було більшим за значення 1-ї групи, але на 22,0% ($P<0,01$) було меншим за значення 2-ї групи.

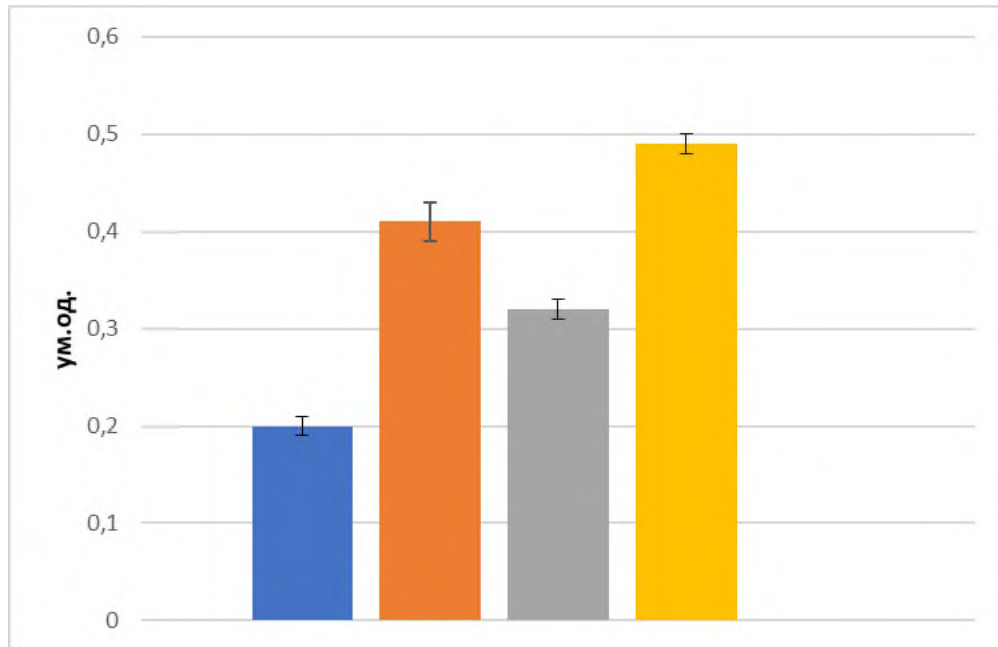


Рис. 3.15. Концентрація окисномодифікованих білків у гомогенаті нирок (ум. од.) у контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов ЛПС-індукованої СЗВ (2-га група) – стовпчик 2; гострого десинхронозу (3-тя група) – стовпчик 3; гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 4.

При моделюванні гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ вміст ТБК-реактивів у гомогенаті нирок збільшувалася до 0,49±0,01 у.о., що було більшим на 145,0% ($P<0,001$) за результат 1-ї групи, на 19,5% ($P<0,01$) – 2-ї групи, та на 53,1% ($P<0,001$) – 3-ї групи.

Висновки до п. 3.4:

1. Окреме відтворення ЛПС-індукованої СЗВ та гострого десинхронозу активує вільнорадикальне ПОЛ і білків у гомогенаті нирок щурів, що підтверджується збільшенням концентрації вторинних продуктів ПОЛ (ТБК-активних сполук) і окисномодифікованих білків.

Перебіг ЛПС-індукованої СЗВ, на відміну від гострого десинхронозу, супроводжується вірогідно меншим антиоксидантним потенціалом у тканинах нирок (за приростом концентрації ТБК-реактантів за час 1,5-годинної інкубації їх гомогенату) та збільшенням вмісту окисномодифікованих білків.

2. При моделюванні гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ значно посилюються процеси пероксидного окиснення ліпідів і білків у нирках щурів, що підтверджується суттєвим перевищенням у їх гомогенаті концентрації вторинних продуктів ПОЛ (ТБК-реактантів) і окисномодифікованих білків порівняно з дією кожного з цих патогенних факторів окремо.

3.5. Порушення екскреторної та іонорегуляторної функцій нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Величина індукованого діурезу (рис. 3.16) у контрольних щурів становила $2,9 \pm 0,1$ мл/2 год $\times$ 100 г, при відтворенні гострого десинхронозу – $3,1 \pm 0,1$ мл/2 год $\times$ 100 г. У разі ЛПС-індукованої СЗВ та моделювання на її тлі індукованого діурезу індукований діурез збільшувався до $3,3 \pm 0,1$ і $3,6 \pm 0,1$ мл/2 год $\times$ 100 г відповідно, що на 13,8% ($P < 0,02$) і 24,1% ($P < 0,001$) перевищувало контроль.

Для дослідження азотовидільної функції нирок вимірювали концентрацію креатиніну в сироватці крові та сечі, розраховували кліренс ендogenous креатиніну. Окреме відтворення ЛПС-індукованої СЗВ та гострого десинхронозу супроводжувалося зростанням концентрації креатиніну в сироватці крові (рис. 3.17) до $40,3 \pm 1,4$ і $39,2 \pm 0,5$ мкмоль/л відповідно, що на 11,0% ($P < 0,05$) і 8,0% ($P < 0,01$) перевищувало відповідні значення 1-ї групи ($36,3 \pm 0,6$ мкмоль/л).

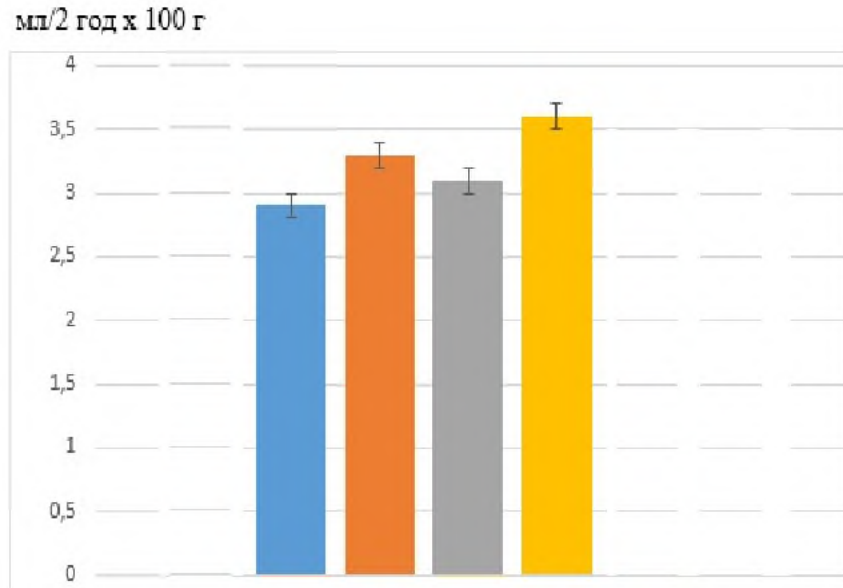


Рис. 3.16. Значення індукованого діурезу (мл/2 год x 100 г) у контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов ЛПС-індукованої СЗВ (2-га група) – стовпчик 2; гострого десинхронозу (3-тя група) – стовпчик 3; гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 4.

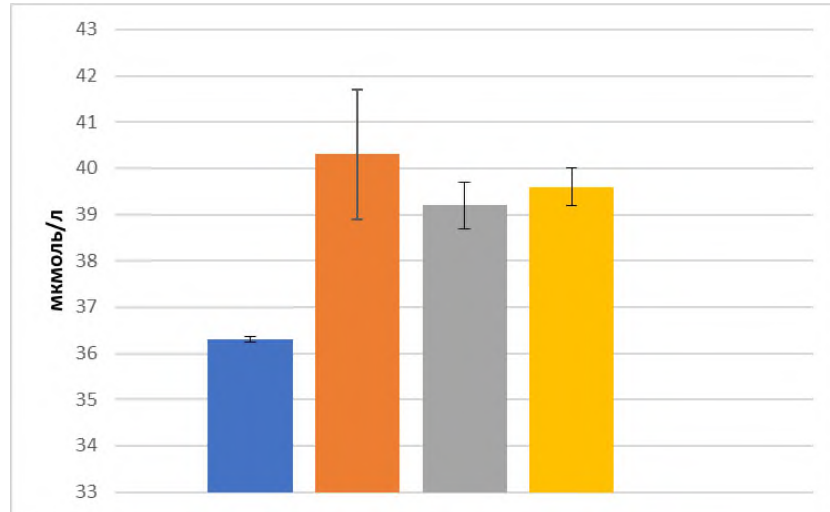


Рис. 3.17. Концентрація креатиніну в сироватці крові (мкмоль/л) у контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов ЛПС-індукованої СЗВ (2-га група) – стовпчик 2; гострого десинхронозу (3-тя група) – стовпчик 3; гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 4.

У разі окремого моделювання ЛПС-індукованої СЗВ та гострого десинхронозу швидкість клубочкової фільтрації (рис. 3.18), розрахована за кліренсом ендogenous креатиніну, становила $0,43 \pm 0,02$ і $0,41 \pm 0,01$ мл/хв/100 г відповідно, що вірогідно не відрізнялося від результату 1-ї групи ($0,48 \pm 0,05$ мл/хв/100 г).

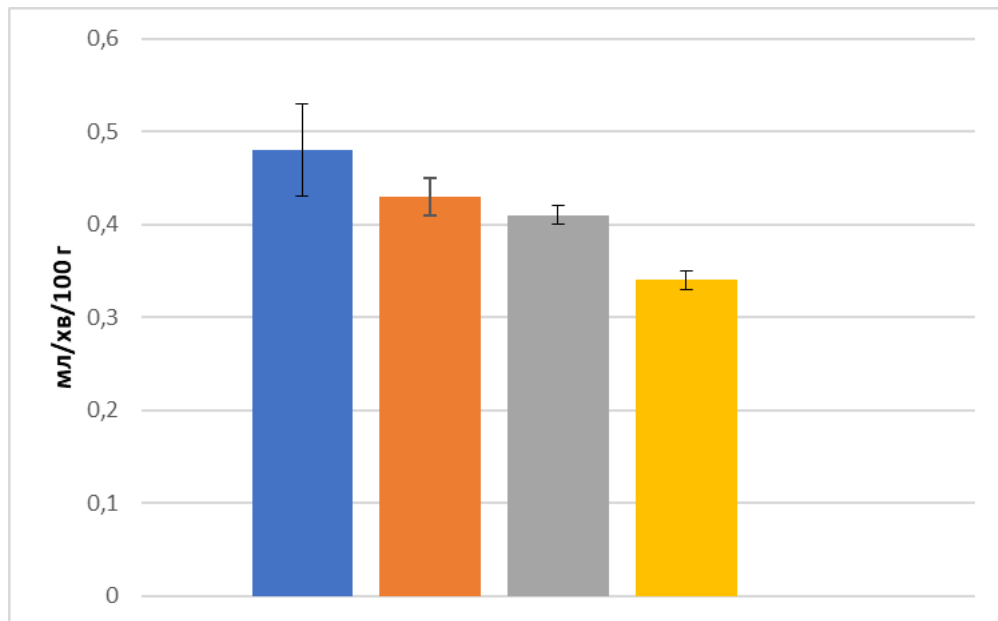


Рис. 3.18. Кліренс ендogenous креатиніну (мл/хв/100 г) у контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов ЛПС-індукованої СЗВ (2-га група) – стовпчик 2; гострого десинхронозу (3-тя група) – стовпчик 3; гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 4.

При відтворенні гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ швидкість клубочкової фільтрації вірогідно зменшувалася до $0,34 \pm 0,01$ мл/хв/100 г, що на 29,2% ($P < 0,02$) було меншим за контроль, а також на 20,9% ($P < 0,01$) і 17,1% ($P < 0,001$) порівняно зі значеннями 2-ї та 3-ї групи.

Екскреція натрію (рис. 3.19) у контрольних щурів становила $0,55 \pm 0,08$ мкмоль/хв/100 г, при відтворенні ЛПС-індукованої СЗВ і

гострого десинхронозу – $0,72 \pm 0,07$ і $0,59 \pm 0,09$ мкмоль/хв/100 г відповідно, що не відрізнялося від результату 1-ї групи.

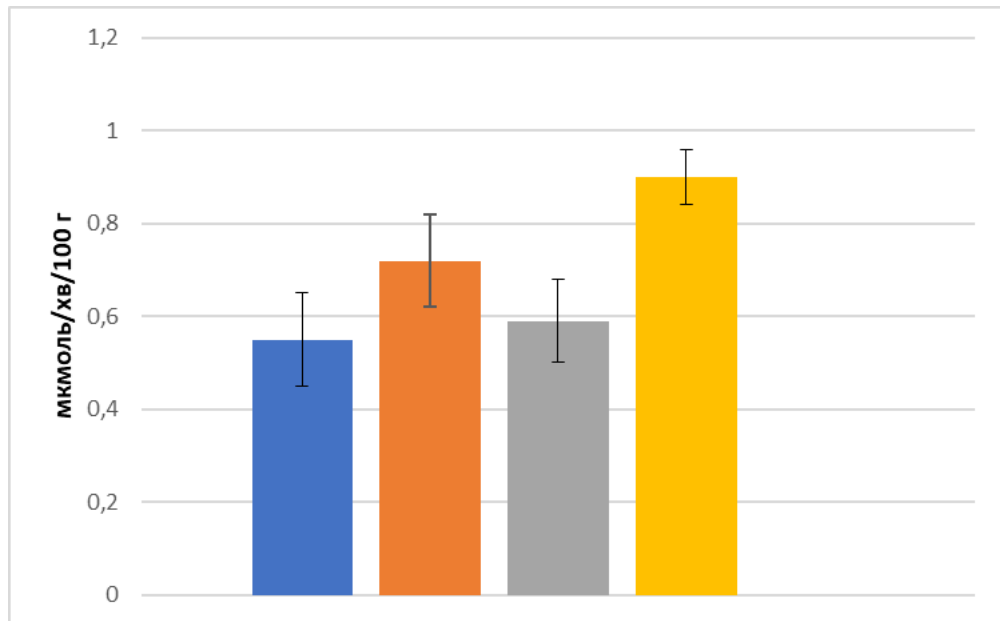


Рис. 3.19. Екскреція натрію (мкмоль/хв/100 г) у контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов ЛПС-індукованої СЗВ (2-га група) – стовпчик 2; гострого десинхронозу (3-тя група) – стовпчик 3; гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 4.

Розвиток гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ екскреції натрію ($0,90 \pm 0,06$ мкмоль/хв/100 г) перевищувала на 63,6% ($P < 0,01$) значення контролю та на 52,5% ($P < 0,02$) – результат 3-ї групи.

Абсолютна реабсорбція натрію (рис. 3.20) у контрольних щурів становила $74,8 \pm 7,8$ мкмоль/хв/100 г, при відтворенні ЛПС-індукованої СЗВ і гострого десинхронозу – $67,7 \pm 2,6$ і $67,0 \pm 2,7$ мкмоль/хв/100 г відповідно, що не відрізнялося від результату 1-ї групи.

У разі гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ абсолютна реабсорбція натрію ($51,3 \pm 1,7$ мкмоль/хв/100 г) зменшувалася на 31,4% ($P < 0,02$) порівняно зі значенням контролю, на 24,2% ($P < 0,001$) – щодо результату 2-ї групи, та на 23,4% ($P < 0,001$) – щодо значення 3-ї групи.

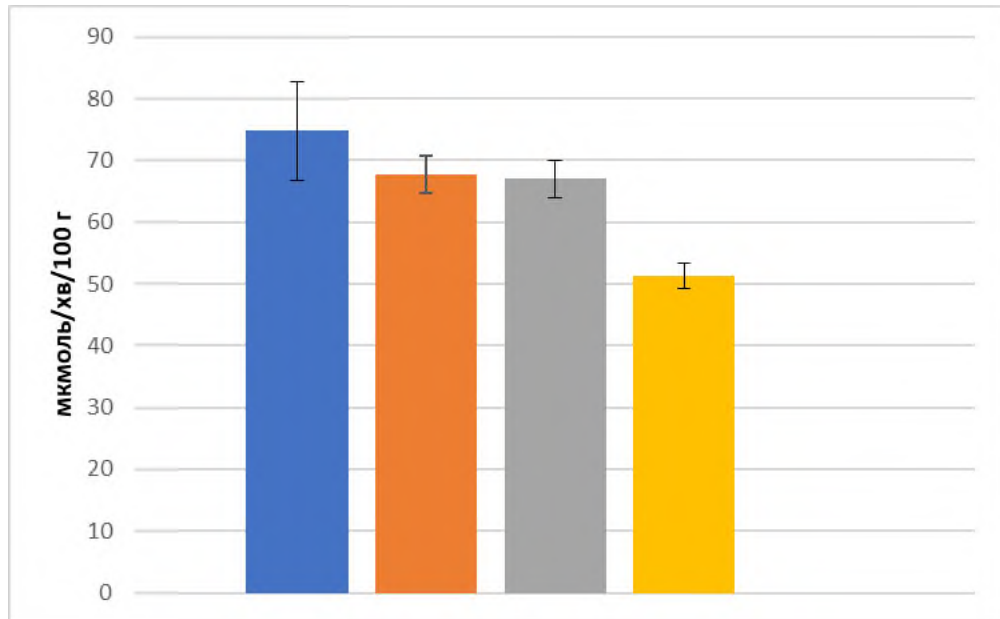


Рис. 3.20. Абсолютна реабсорбція натрію (мкмоль/хв/100 г) у контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов ЛПС-індукованої СЗВ (2-га група) – стовпчик 2; гострого десинхронозу (3-тя група) – стовпчик 3; гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 4.

Проксимальна реабсорбція натрію (рис. 3.21) у контрольних щурів становила $71,2 \pm 7,7$ мкмоль/хв/100 г, при відтворенні ЛПС-індукованої СЗВ і гострого десинхронозу – $63,3 \pm 2,5$ і $62,8 \pm 2,5$ мкмоль/хв/100 г відповідно, що не відрізнялося від результату 1-ї групи.

За умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ проксимальна реабсорбція натрію ($46,8 \pm 1,7$ мкмоль/хв/100 г) зменшувалася на 31,3% ($P < 0,01$) порівняно зі значенням контролю, на 26,1% ($P < 0,001$) – щодо результату 2-ї групи, та на 25,5% ($P < 0,001$) – щодо значення 3-ї групи.

Дистальна реабсорбція натрію (рис. 3.22) у контрольних щурів становила $3,7 \pm 0,1$ мкмоль/хв/100 г, при відтворенні ЛПС-індукованої СЗВ і гострого десинхронозу – $4,3 \pm 0,2$ і $4,2 \pm 0,2$ мкмоль/хв/100 г відповідно.

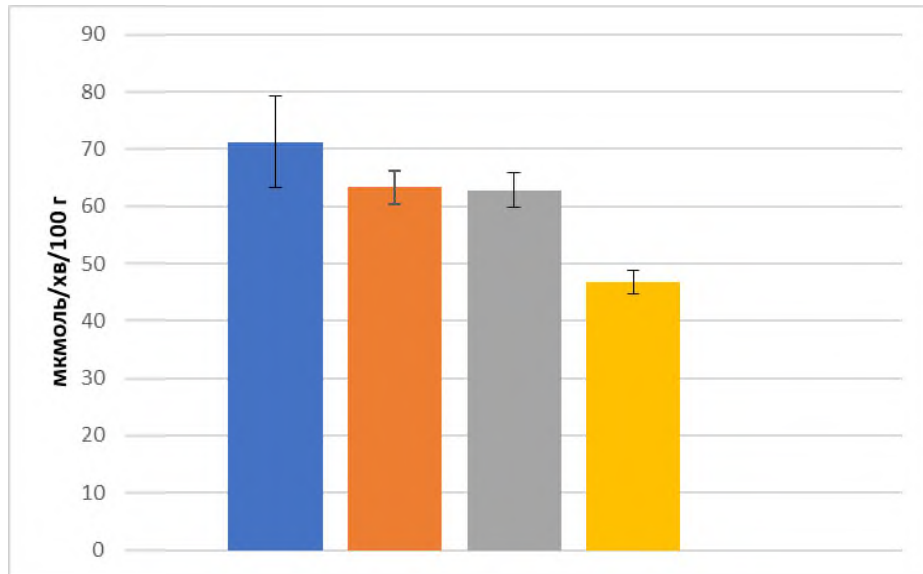


Рис. 3.21. Проксимальна реабсорбція натрію (мкмоль/хв/100 г) у контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов ЛПС-індукованої СЗВ (2-га група) – стовпчик 2; гострого десинхронозу (3-тя група) – стовпчик 3; гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 4.

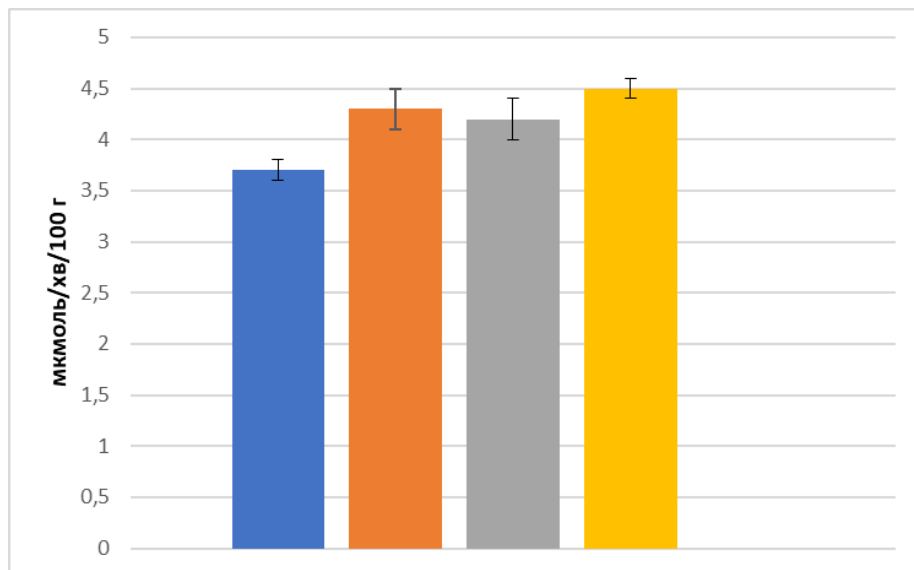


Рис. 3.22. Дистальна реабсорбція натрію (мкмоль/хв/100 г) у контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов ЛПС-індукованої СЗВ (2-га група) – стовпчик 2; гострого десинхронозу (3-тя група) – стовпчик 3; гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 4.

Це на 16.2% ($P<0,02$) і 13.5% ($P<0,05$) перевищувало відповідні результати 1-ї групи.

У разі гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ дистальна реабсорбція натрію ($4,5\pm0,1$ мкмоль/хв/100 г) також вірогідно не відрізнялася від значення контрольної групи.

Висновки до п. 3.5:

1. Окреме відтворення ЛПС-індукованої СЗВ та гострого десинхронозу вірогідно підвищує концентрацію креатиніну в сироватці крові щурів.

2. Відтворення гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ суттєво порушує екскреторну та іонорегуляторну функції нирок, що супроводжується вірогідним зростанням індукованого діурезу, зменшенням швидкості клубочкової фільтрації та реабсорбції натрію (за рахунок дисфункції проксимальних канальців).

Матеріали цього розділу оприлюдненні в статтях [13, 15] і тезах [29, 31].

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ЦИРКАДІАННОГО РИТМУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНІ ЗМІНИ В ТКАНИНАХ НИРОК ЩУРІВ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ДЕСИНХРОНОЗУ ТА ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

4.1. Вплив модуляторів циркадіанного ритму на маркери гострого стресу та реакції гострої фази в сироватці крові щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Додаткове введення глютамату натрію під час відтворення гострого десинхронозу на тлі СЗВ, індукованої ЛПС, спричиняло значне збільшення вмісту маркера гострого стресу – кортизолу в сироватці крові до $33,74 \pm 0,43$ нмоль/л (рис. 4.1). Це значення на 9,2% ($P < 0,02$) перевищувало результат 4-ї групи.

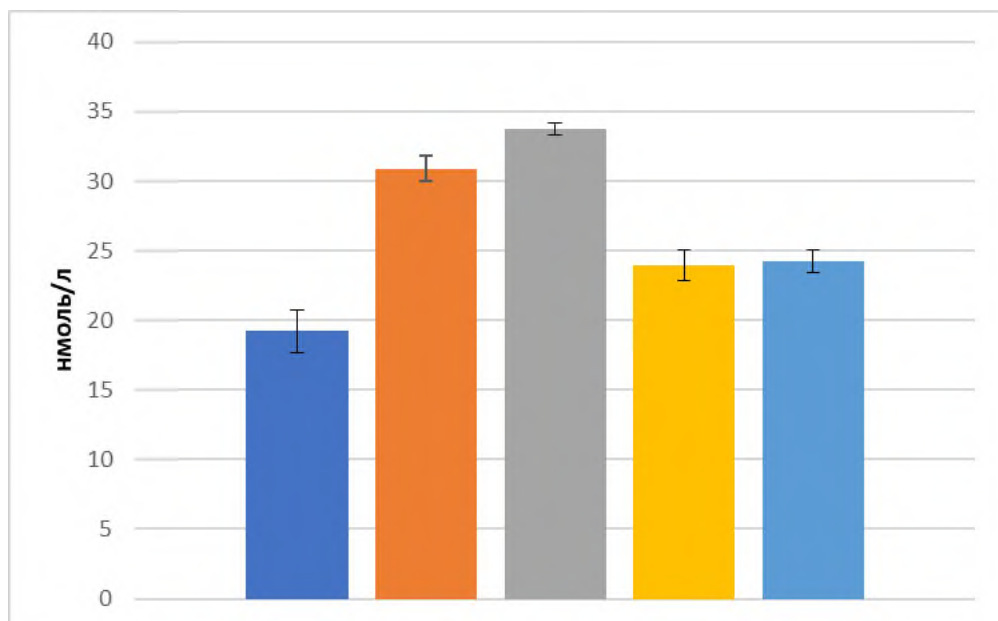


Рис. 4.1. Концентрація кортизолу (нмоль/л) у сироватці крові контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого

десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глутамату натрію (5-та група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

У разі застосування екзогенного мелатоніну за умов експерименту концентрація кортизолу в сироватці крові знижувалася до $23,94 \pm 1,10$ нмоль/л, що було на 22,5% ($P < 0,001$) меншим за результат 4-ї групи.

Аналогічні тенденції спостерігалися при введенні за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ кверцетину: зниження рівня кортизолу в сироватці крові до $24,22 \pm 0,83$ нмоль/л, що було на 21,6% ($P < 0,05$) меншим порівняно з результатом 4-ї групи.

Застосування глутамату натрію під час відтворення гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ спричиняло суттєве підвищення вмісту маркера СЗВ – церулоплазміну в сироватці крові до $429,0 \pm 3,3$ мг/л, що на 5,7% ($P < 0,01$) перевищувало значення 4-ї групи (рис. 4.2).

При введенні екзогенного мелатоніну за умов експерименту концентрація церулоплазміну в сироватці крові знижувалася до $244,8 \pm 18,2$ мг/л, що було на 39,7% ($P < 0,001$) меншим за результат 4-ї групи.

Аналогічні тенденції спостерігалися при введенні за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ кверцетину: зниження рівня кортизолу в сироватці крові до $261,4 \pm 29,7$ мг/л, що було на 35,6% ($P < 0,001$) меншим порівняно зі значенням 4-ї групи.

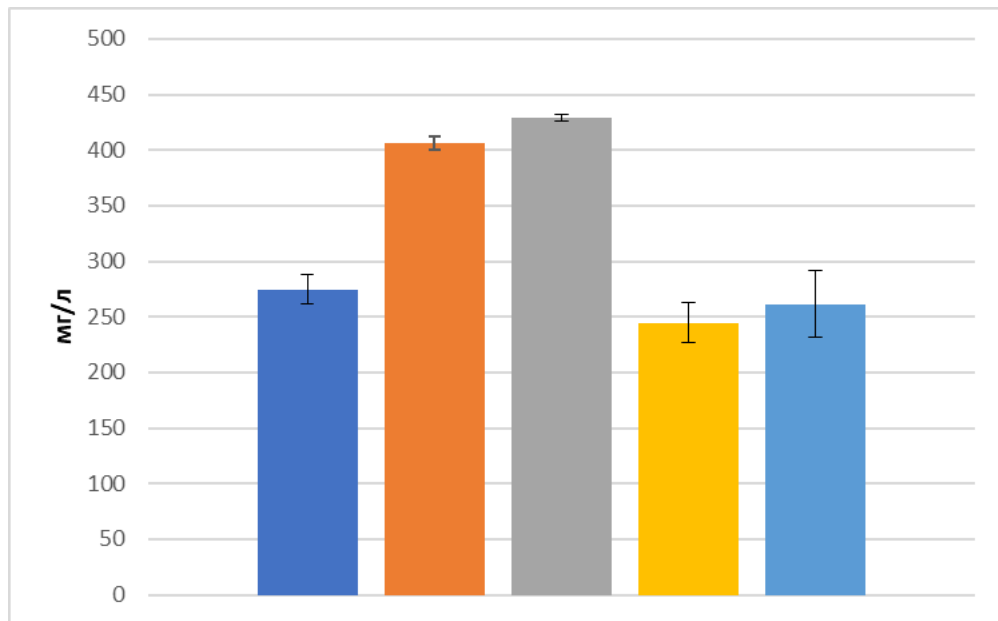


Рис. 4.2. Концентрація церулоплазміну (мг/л) у сироватці крові контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глютамату натрію (5-та група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

Висновки до п. 4.1:

1. Введення глютамату натрію за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ значно погіршує показники гострого стресу та гострофазової реакції.

2. Застосування екзогенного мелатоніну та кверцетину за умов експерименту суттєво зменшує в сироватці крові концентрацію кортизолу та церулоплазміну.

4.2. Вплив модуляторів циркадіанного ритму на генерування активних форм оксигену в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Введення глютамату натрію під час відтворення гострого десинхронозу на тлі СЗВ, індукованої ЛПС, спричиняло значне підвищення швидкості НАДФН-індукованого продукування супероксидного аніон-радикала мікросомальними монооксигеназами та NO-синтазою у тканинах нирок до $32,50 \pm 0,31$ нмоль/с·г (рис. 4.3). Це значення на 13,8% ($P < 0,001$) перевищувало результат 4-ї групи.

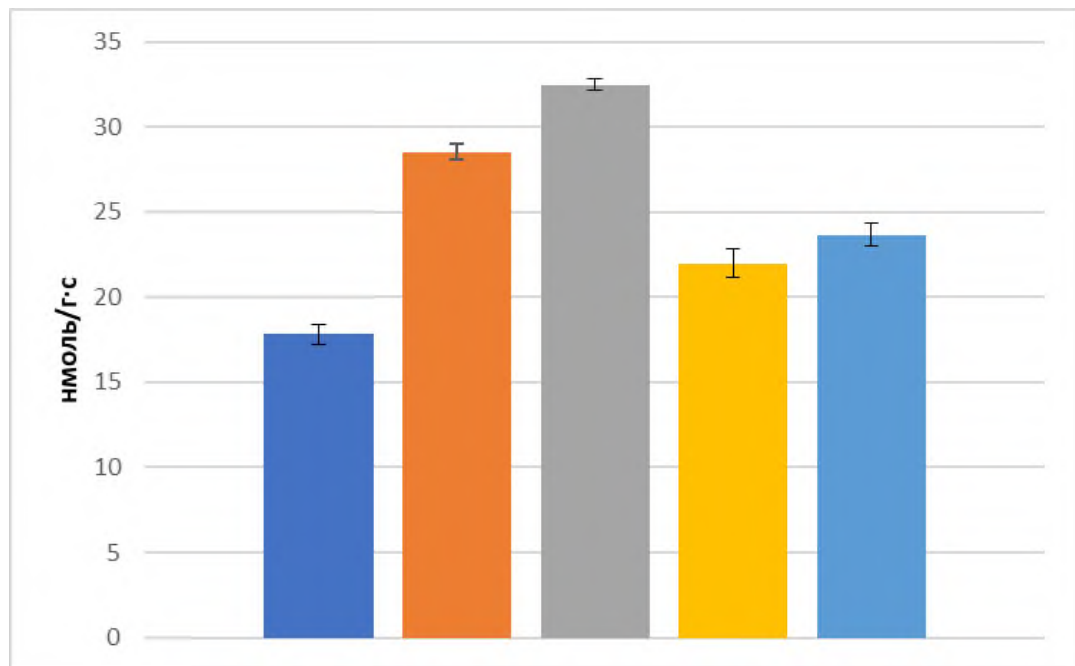


Рис. 4.3. НАДФН-індуковане продукування супероксидного аніон-радикала мікросомальними монооксигеназами та NO-синтазою (нмоль/с·г) у тканинах нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глютамату натрію (5-та

група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

У разі застосування екзогенного мелатоніну за умов експерименту генерування супероксидного аніон-радикала мікросомальними монооксигеназами та NO-синтазою у тканинах нирок знижувалася до $21,99 \pm 0,84$ нмоль/с·г, що було на 23,0% ($P < 0,001$) меншим за результат 4-ї групи.

Подібна тенденція спостерігалася при введенні кверцетину за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ: зниження продукування супероксидного аніон-радикала мікросомальними монооксигеназами та NO-синтазою у тканинах нирок до $23,67 \pm 0,67$ нмоль/с·г, що було на 17,1% ($P < 0,001$) меншим порівняно з результатом 4-ї групи.

Застосування глютамату натрію за умов відтворення гострого десинхронозу на тлі СЗВ, індукованої ЛПС, спричиняло також значне підвищення швидкості НАДН-індукованої продукції супероксидного аніон-радикала дихальним ланцюгом мітохондрій у тканинах нирок до $38,05 \pm 0,49$ нмоль/с·г (рис. 4.4). Це значення на 8,7% ($P < 0,001$) перевищувало результат 4-ї групи.

При призначенні екзогенного мелатоніну за умов експерименту генерування супероксидного аніон-радикала дихальним ланцюгом мітохондрій у тканинах нирок знижувалася до $24,40 \pm 0,40$ нмоль/с·г, що було на 30,3% ($P < 0,001$) меншим за результат 4-ї групи.

Введення кверцетину за умов експерименту значно пригнічувало НАДН-залежне утворення цього радикала в гомогенаті нирок. Так, генерування супероксидного аніон-радикала мітохондріями знижувалося до $24,10 \pm 0,67$ нмоль/с·г, що було на 31,2% ($P < 0,001$) меншим за відповідне значення 4-ї групи.

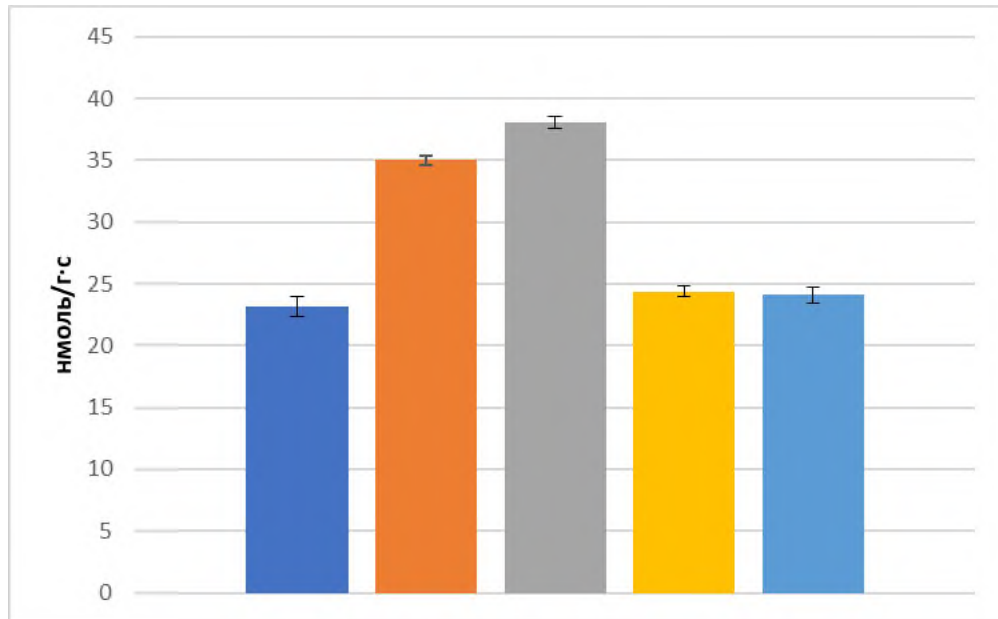


Рис. 4.4. НАДН-індукована продукція супероксидного аніон-радикала дихальним ланцюгом мітохондрій (нмоль/с·г) у тканинах нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глютамату натрію (5-та група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

Застосування глютамату натрію за умов відтворення гострого десинхронозу на тлі СЗВ, індукованої ЛПС, спричиняло значне підвищення швидкості ЛПС-індукованої продукції супероксидного аніон-радикала НАДФН-оксидазою лейкоцитів у тканинах нирок до $2,67 \pm 0,03$ нмоль/с·г (рис. 4.5). Це значення на 7,7% ($P < 0,001$) перевищувало результат 4-ї групи.

У разі застосування екзогенного мелатоніну за умов експерименту генерування супероксидного аніон-радикала НАДФН-оксидази лейкоцитів у тканинах нирок знижувалася до $1,81 \pm 0,15$ нмоль/с·г, що було на 27,0% ($P < 0,001$) меншим за результат 4-ї групи.

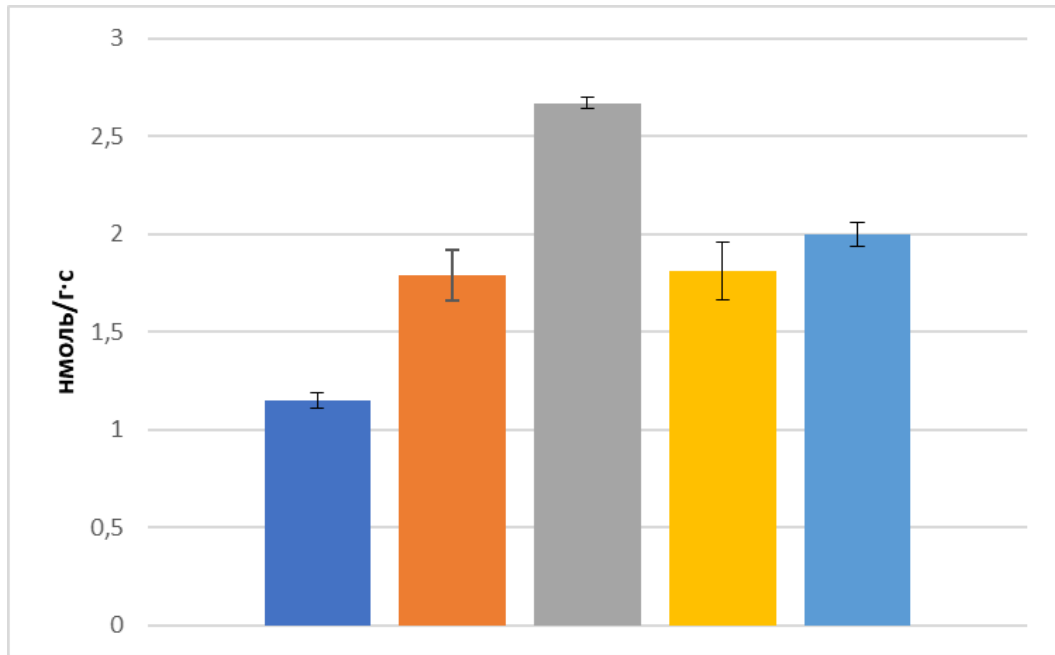


Рис. 4.5. ЛПС-індукована продукція супероксидного аніон-радикала НАДФН-оксидазою лейкоцитів (нмоль/с·г) у тканинах нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронізму на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глутамату натрію (5-та група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

Подібна тенденція спостерігалася при введенні кверцетину за умов гострого десинхронізму на тлі ЛПС-індукованої СЗВ: зниження продукування супероксидного аніон-радикала НАДФН-оксидази лейкоцитів у тканинах нирок до $2,00 \pm 0,06$ нмоль/с·г, що було на 19,4% ($P < 0,001$) меншим порівняно з результатом 4-ї групи.

Висновки до п. 4.2:

1. Введення глутамату натрію за умов гострого десинхронізму на тлі ЛПС-індукованої СЗВ значно збільшує в гомогенаті нирок щурів швидкість генерації супероксидного аніон-радикала мітосомальними

монооксигеназами, дихальним ланцюгом мітохондрій і НАДФН-оксидазою лейкоцитів.

2. Введення екзогенного мелатоніну та кверцетину під час моделювання гострого десинхронозу на тлі СЗВ, індукованої ЛПС, вірогідно зменшує в гомогенаті нирок щурів швидкість генерації супероксидного аніон-радикала мікросомальними монооксигеназами, дихальним ланцюгом мітохондрій і НАДФН-оксидазою лейкоцитів.

4.3. Вплив модуляторів циркадіанного ритму на генерування активних форм нітрогену в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Введення глютамату натрію під час відтворення гострого десинхронозу на тлі СЗВ, індукованої ЛПС, спричиняло значне підвищення загальної активності NOS у тканинах нирок до $2,59 \pm 0,11$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{г} \cdot \text{хв}$ (рис. 4.6). Це значення на 123% ($P < 0,001$) перевищувало результат 1-ї групи, але вірогідно не відрізнялося від значень 4-ї групи.

У разі застосування екзогенного мелатоніну за умов експерименту загальна активність NOS у тканинах нирок знижувалася до $1,64 \pm 0,12$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{г} \cdot \text{хв}$, що було на 34,9% ($P < 0,001$) меншим за результат 4-ї групи.

Аналогічна тенденція спостерігалася при введенні кверцетину за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ: зниження загальної активності NOS у тканинах нирок до $1,25 \pm 0,04$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{г} \cdot \text{хв}$, що було на 50,4% ($P < 0,001$) меншим порівняно з результатом 4-ї групи.

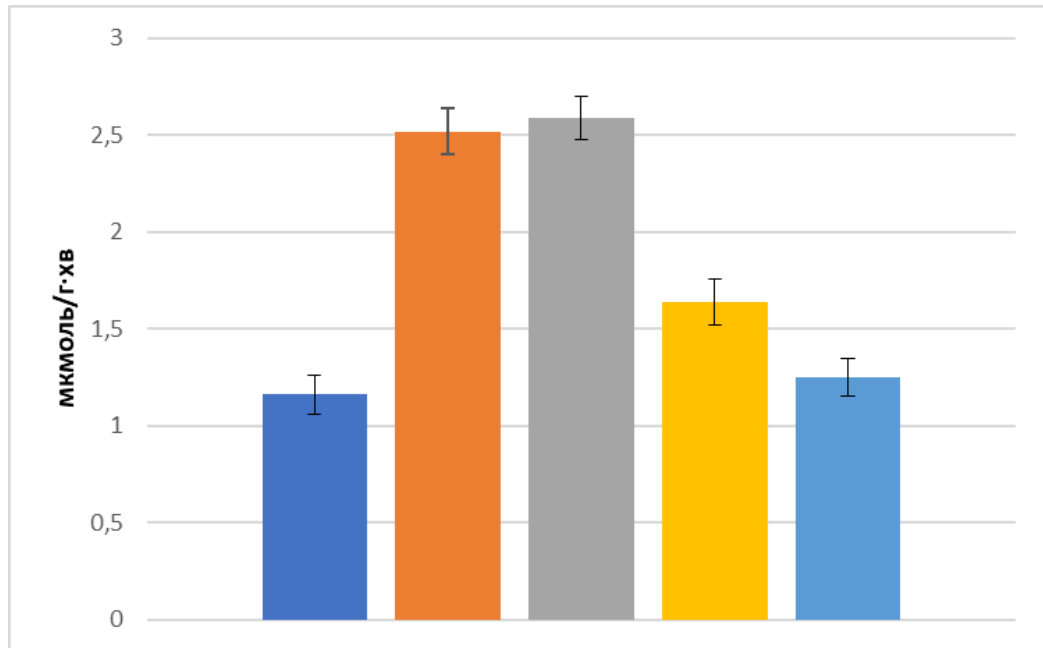


Рис. 4.6. Загальна активність NOS (мкмоль NO₂⁻/г·хв) у тканинах нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глютамату натрію (5-та група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

При застосуванні під час відтворення гострого десинхронозу на тлі СЗВ, індукованої ЛПС, глютамату натрію, мелатоніну та кверцетину активність cNOS становила $0,18 \pm 0,04$, $0,21 \pm 0,02$ і $0,20 \pm 0,02$ мкмоль NO₂⁻/г·хв (рис. 4.7). Однак ці значення вірогідно не відрізнялися від відповідних результатів 4-ї групи.

Введення глютамату натрію під час відтворення гострого десинхронозу на тлі СЗВ, індукованої ЛПС, спричиняло значне підвищення активності iNOS у тканинах нирок до $2,42 \pm 0,08$ мкмоль NO₂⁻/г·хв (рис. 4.8). Це значення на 171% ($P < 0,001$) перевищувало результат 1-ї групи, але вірогідно не відрізнялося від значень 4-ї групи.

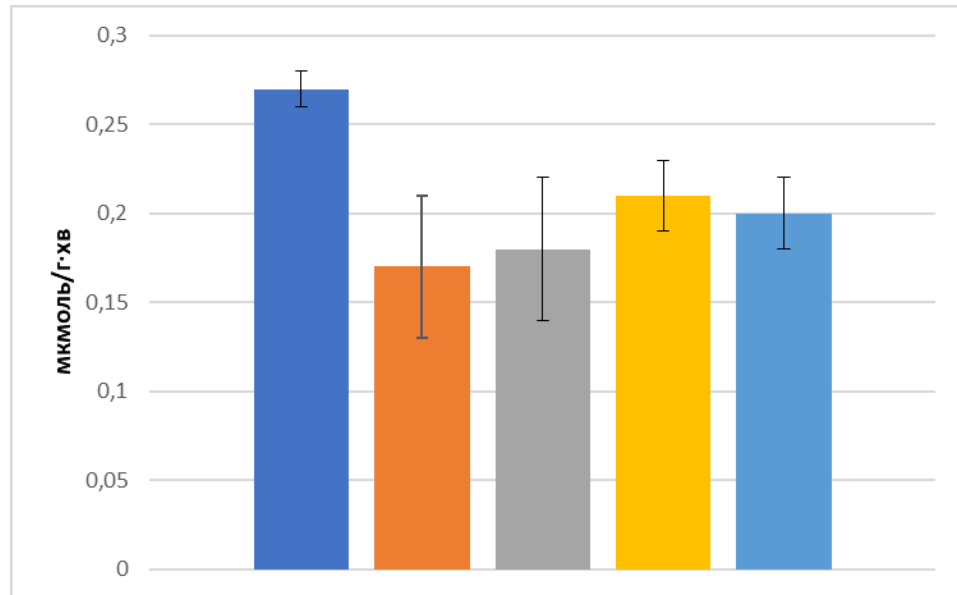


Рис. 4.7. Активність sNOS (мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{г}\cdot\text{хв}$) у тканинах нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глутамату натрію (5-та група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

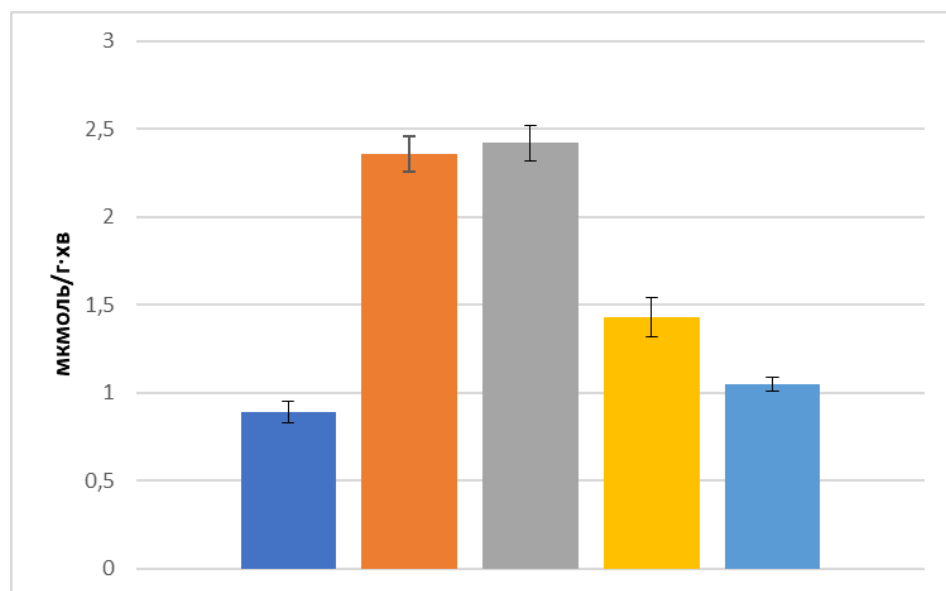


Рис. 4.8. Активність iNOS (мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{г}\cdot\text{хв}$) у тканинах нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глутамату натрію (5-та група) – стовпчик 3;

мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

У разі застосування екзогенного мелатоніну за умов експерименту активність iNOS у тканинах нирок знижувалася до $1,43 \pm 0,11$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{г} \cdot \text{хв}$, що було на 39,4% ($P < 0,001$) меншим за результат 4-ї групи.

При введенні кверцетину за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ також супроводжується зниженням активності iNOS у тканинах нирок до $1,05 \pm 0,04$ мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{г} \cdot \text{хв}$, що було на 55,5% ($P < 0,001$) меншим щодо результату 4-ї групи.

Застосування глютамату натрію під час відтворення гострого десинхронозу на тлі СЗВ, індукованої ЛПС, істотно не змінювало індекс спряження cNOS у тканинах нирок ($0,006 \pm 0,001$) порівняно зі значенням 4-ї групи (рис. 4.9).

У разі застосування екзогенного мелатоніну за умов експерименту індекс спряження cNOS у тканинах нирок зростав до $0,010 \pm 0,001$, що на 66,7% ($P < 0,02$) перевищувало результат 4-ї групи.

При введенні кверцетину за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ індекс спряження cNOS у тканинах нирок ($0,008 \pm 0,001$) вірогідно не відрізнявся від значення 4-ї групи.

Призначення глютамату натрію під час відтворення гострого десинхронозу на тлі СЗВ, індукованої ЛПС, спричиняло значне підвищення концентрації пероксинітритів алкалійних та алкалоземельних металів у тканинах нирок до $2,53 \pm 0,03$ мкмоль/г (рис. 4.10). Це значення на 20,5% ($P < 0,001$) перевищувало результат 4-ї групи.

У разі застосування екзогенного мелатоніну за умов експерименту вміст пероксинітритів алкалійних та алкалоземельних металів у тканинах нирок знижувалася до $1,27 \pm 0,05$ мкмоль/г, що було на 39,5% ($P < 0,001$) меншим за результат 4-ї групи.

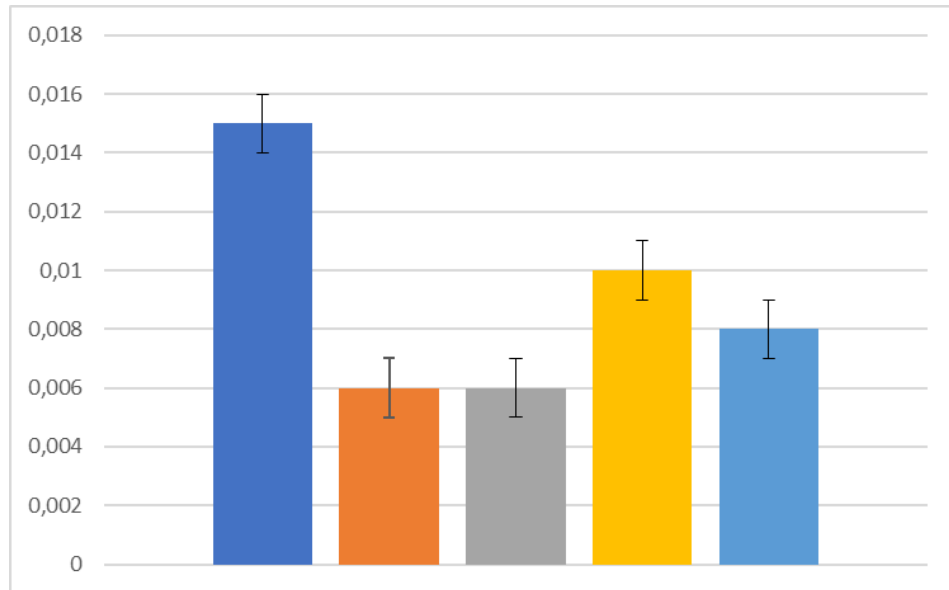


Рис. 4.9. Індекс спряження sNOS в гомогенаті нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глютамату натрію (5-та група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

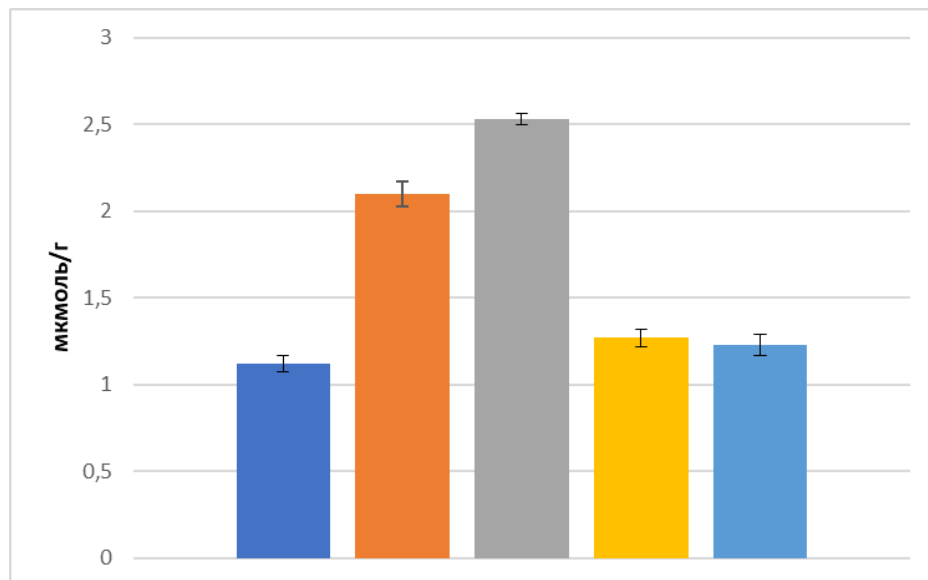


Рис. 4.10. Концентрація пероксинітритів алкалійних та алкалоземельних металів (мкмоль/г) у тканинах нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов

глутамату натрію (5-та група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

Введення кверцетину за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ також супроводжується зниженням концентрації пероксинітритів алкалійних та алкалоземельних металів у тканинах нирок до $1,23 \pm 0,06$ мкмоль/г, що було на 41,4 % ($P < 0,001$) меншим щодо результату 4-ї групи.

Застосування глутамату натрію під час відтворення гострого десинхронозу на тлі СЗВ, індукованої ЛПС, супроводжувалося вірогідним підвищенням концентрації S-нітрозотіолів у тканинах нирок до $1,54 \pm 0,03$ мкмоль/г (рис. 4.11). Це значення на 11,6% ($P < 0,001$) перевищувало результат 4-ї групи.

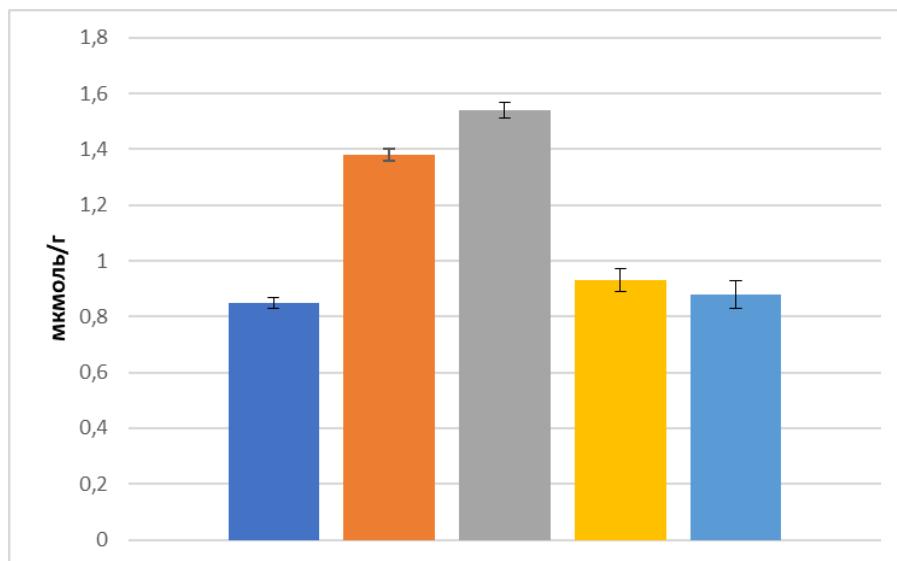


Рис. 4.11. Концентрація S-нітрозотіолів (мкмоль/г) у тканинах нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глутамату натрію (5-та група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

Призначення екзогенного мелатоніну за умов експерименту зменшувало вміст S-нітрозотіолів у тканинах нирок до $0,93 \pm 0,04$ мкмоль/г, що було на 32,6% ($P < 0,001$) меншим за значення 4-ї групи.

При введенні кверцетину за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ також виявлено зниження концентрації S-нітрозотіолів у тканинах нирок до $0,88 \pm 0,05$ мкмоль/г, що було на 36,2% ($P < 0,001$) меншим за результат 4-ї групи.

Висновки до п. 4.3:

1. Введення глютаму натрію за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ значно збільшує концентрацію пероксинітритів алкалійних та алкалоземельних металів, вміст S-нітрозотіолів у гомогенаті нирок щурів.

2. Введення екзогенного мелатоніну та кверцетину під час моделювання гострого десинхронозу на тлі СЗВ, індукованої ЛПС, вірогідно зменшує загальну та індукційну активність NOS, концентрацію пероксинітритів алкалійних та алкалоземельних металів, вміст S-нітрозотіолів у гомогенаті нирок щурів, окрім того екзогенний мелатонін підвищує у ньому індекс спряження cNOS.

4.4. Вплив модуляторів циркадіанного ритму на показники вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів і білків в тканинах нирок щурів та їх антиоксидантний потенціал за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Введення глютаму натрію під час відтворення гострого десинхронозу на тлі СЗВ, індукованої ЛПС, призводило до значного підвищення концентрації ТБК-реактивних у гомогенаті нирок до

121,4±3,8 мкмоль/кг (рис. 4.12). Це значення на 151% ($P<0,001$) перевищувало результат 1-ї групи, але вірогідно не відрізнялося від значень 4-ї групи.

У разі застосування екзогенного мелатоніну за умов експерименту вміст ТБК-реактивів у гомогенаті нирок знижувався до 64,0±8,1 мкмоль/кг, що на 47,3% ($P<0,001$) було меншим за результат 4-ї групи.

При введенні кверцетину за умов гострого десинхронізму на тлі ЛПС-індукованої СЗВ концентрація ТБК-реактивів у гомогенаті нирок зменшувалася до 47,7±9,2 мкмоль/кг, що було на 60,7% ($P<0,001$) меншим щодо значення 4-ї групи.

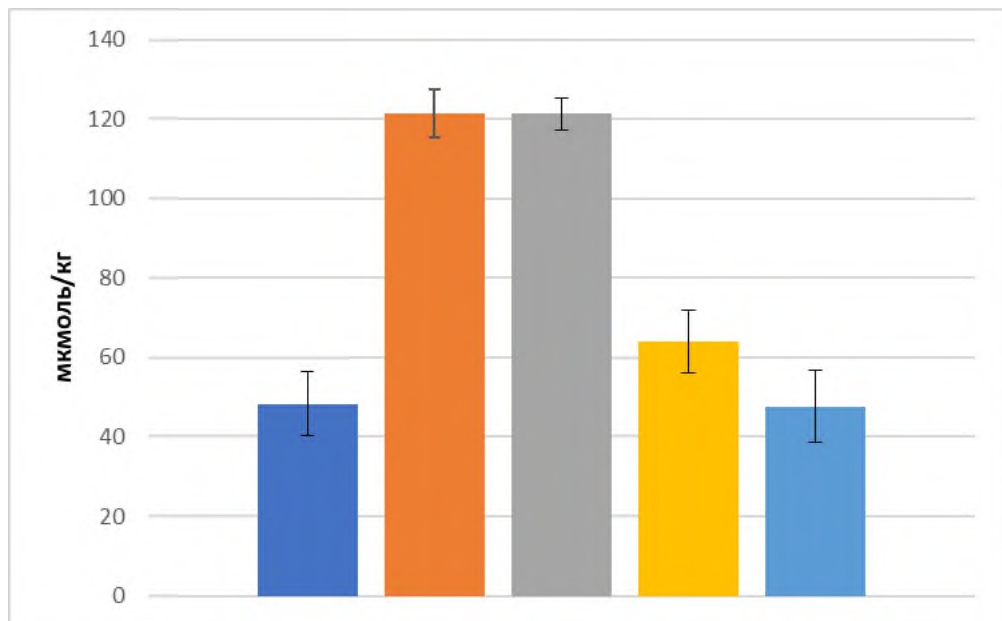


Рис. 4.12. Концентрація ТБК-реактивів (мкмоль/кг) у тканинах нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронізму на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глютамату натрію (5-та група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

Застосування глутамату натрію під час відтворення гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ призводило до значного підвищення концентрації ТБК-реактивів у гомогенаті нирок до $224,6 \pm 4,5$ мкмоль/кг (рис. 4.13). Це значення на 8,6% ($P < 0,01$) перевищувало результат 4-ї групи.

У разі застосування екзогенного мелатоніну за умов експерименту вміст ТБК-реактивів у гомогенаті нирок знижувався до $119,3 \pm 12,3$ мкмоль/кг, що на 42,3% ($P < 0,001$) було меншим за результат 4-ї групи.

При введенні кверцетину за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ концентрація ТБК-реактивів у гомогенаті нирок зменшувалася до $95,2 \pm 12,4$ мкмоль/кг, що було на 54,0% ($P < 0,001$) меншим щодо значення 4-ї групи.

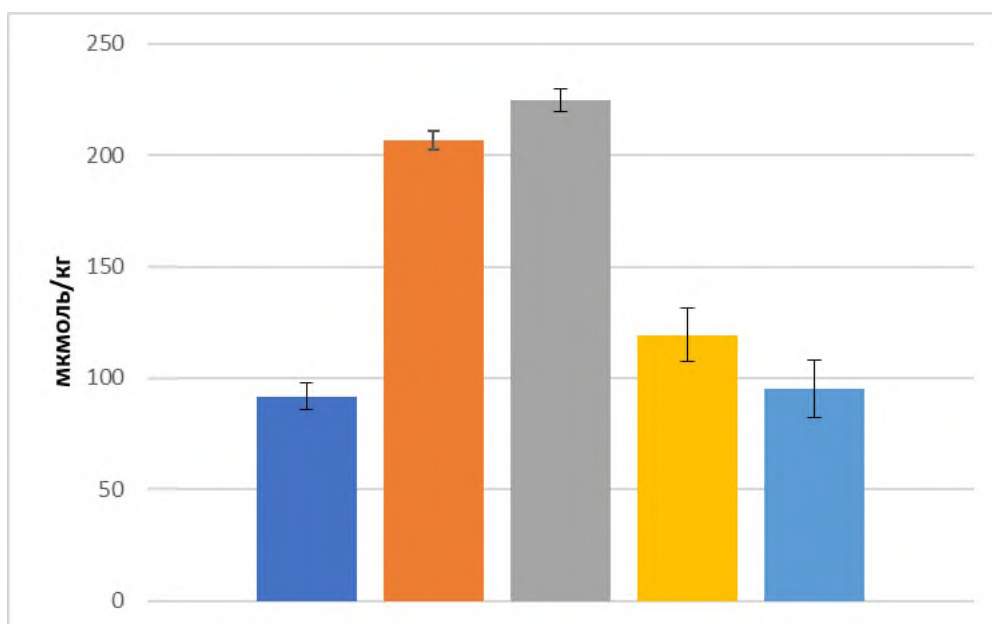


Рис. 4.13. Концентрація ТБК-реактивів після інкубації гомогенату нирок у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині (мкмоль/кг) у тканинах нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глутамату натрію (5-та група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

За умов введення глютамату натрію під час відтворення гострого десинхронозу на тлі СЗВ, індукованої ЛПС, значно зростає приріст концентрації ТБК-реактивів за час 1,5-годинної інкубації гомогенату нирок у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині до $103,2 \pm 4,4$ мкмоль/кг (рис. 4.14). Це значення на 21,0% ($P < 0,02$) перевищувало результат 4-ї групи.

У разі застосування екзогенного мелатоніну за умов експерименту вміст ТБК-реактивів у гомогенаті нирок знижувався до $55,3 \pm 7,1$ мкмоль/кг, що на 35,2% ($P < 0,01$) було меншим за результат 4-ї групи.

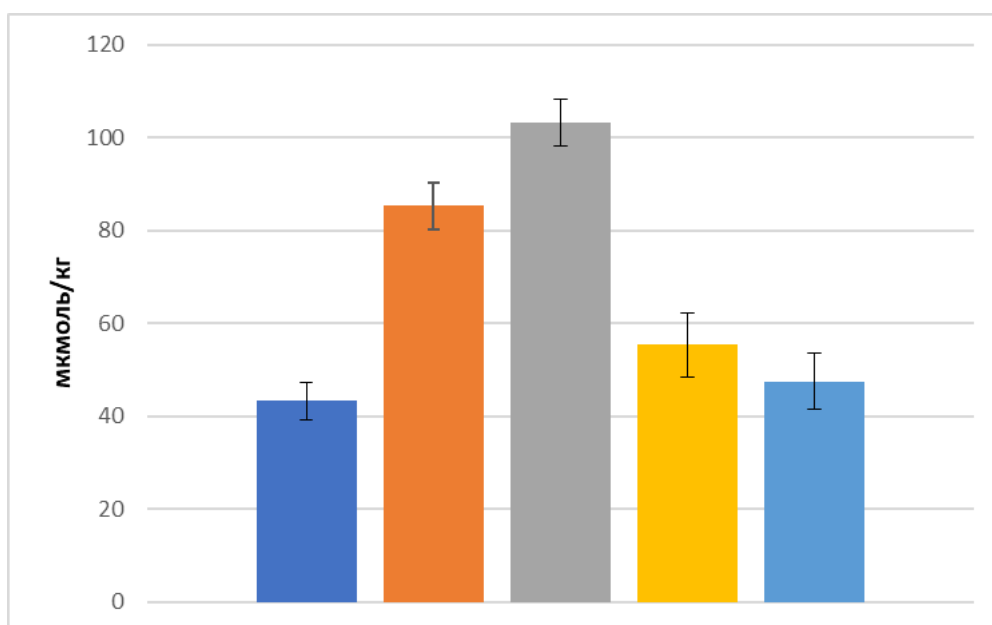


Рис. 4.14. Приріст концентрації ТБК-реактивів за час 1,5-годинної інкубації гомогенату нирок у прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині (мкмоль/кг) у тканинах нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глютамату натрію (5-та група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

При введенні кверцетину за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ концентрація ТБК-реактивів у гомогенаті нирок зменшувалася до $47,5 \pm 5,8$ мкмоль/кг, що було на 44.3% ($P < 0,001$) меншим щодо значення 4-ї групи.

Застосування глютаму натрію під час відтворення гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ призводило до вірогідного підвищення концентрації окисномодифікованих білків у гомогенаті нирок до $0,50 \pm 0,01$ ум. од. (рис. 4.15). Це значення на 150% ($P < 0,001$) перевищувало результат 1-ї групи, але вірогідно не відрізнялося від значень 4-ї групи.

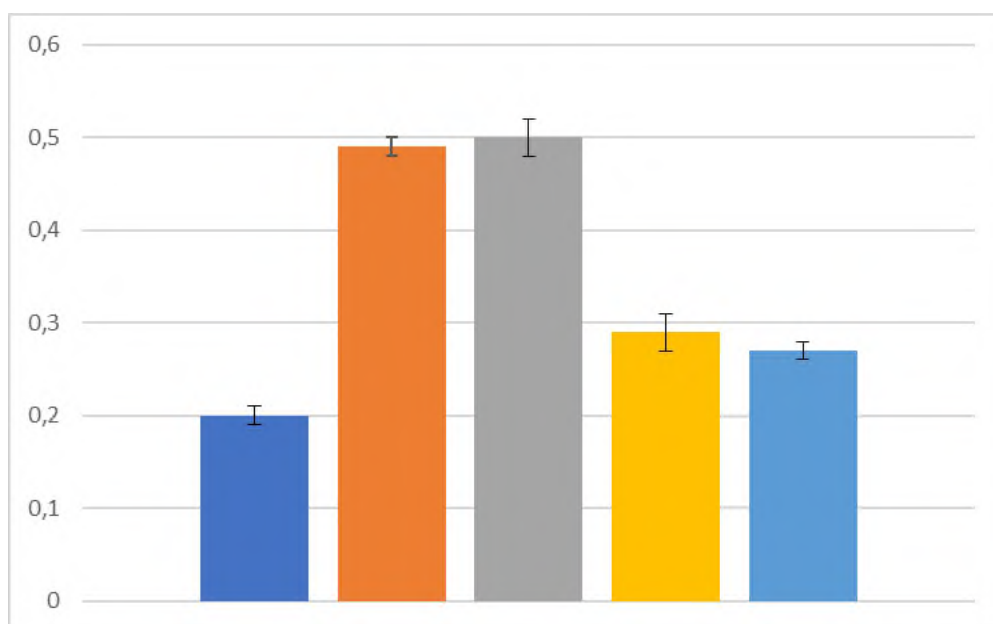


Рис. 4.15. Концентрація окисномодифікованих білків у гомогенаті нирок (ум. од.) у тканинах нирок контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глютаму натрію (5-та група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

У разі застосування екзогенного мелатоніну за умов експерименту вміст окисномодифікованих білків у гомогенаті нирок знижувався до $0,29 \pm 0,02$ ум. од., що на 40,8% ($P < 0,001$) було меншим за результат 4-ї групи.

При введенні кверцетину за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ концентрація окисномодифікованих білків у гомогенаті нирок зменшувалася до $0,27 \pm 0,02$ ум. од., що було на 44,9% ($P < 0,001$) меншим щодо значення 4-ї групи.

Висновки до п. 4.4:

1. Введення глютамату натрію за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ викликає у тканинах нирок декомпенсоване ПОЛ, що супроводжується суттєвим зменшенням антиоксидантного потенціалу та зростанням вмісту окисномодифікованих білків.

2. Введення екзогенного мелатоніну та кверцетину під час моделювання гострого десинхронозу на тлі СЗВ, індукованої ЛПС, вірогідно зменшує у тканинах нирок ПОЛ, істотно підвищує у них антиоксидантний потенціал і знижує концентрацію окисномодифікованих білків.

4.5. Вплив модуляторів циркадіанного ритму на показники екскреторної та іонорегуляторної функцій нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

Введення глютамату натрію під час відтворення гострого десинхронозу на тлі СЗВ, індукованої ЛПС, підвищувало індукований діурез до $3,4 \pm 0,1$ мл/2 год $\times$ 100 г (рис. 4.16).

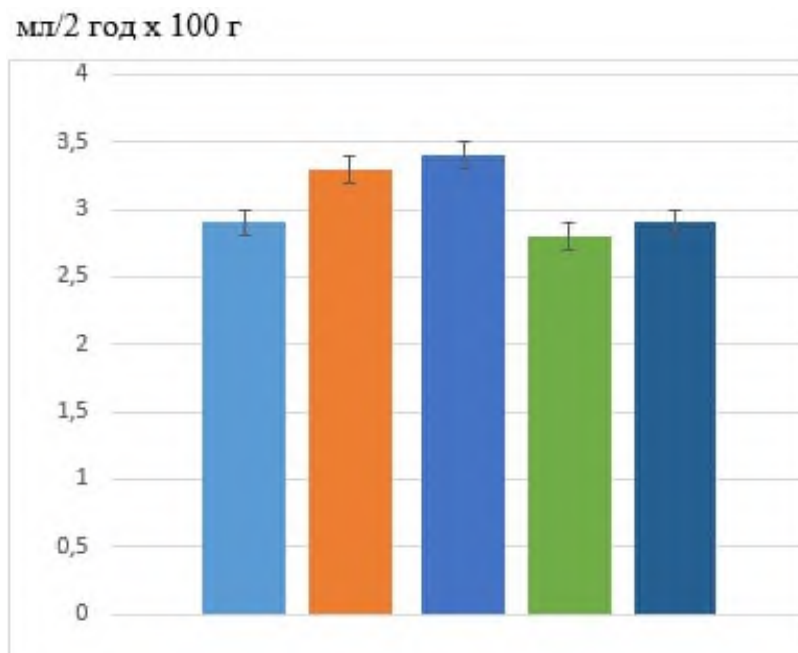


Рис. 4.16. Значення індукованого діурезу (мл/2 год х 100 г) у контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глютамату натрію (5-та група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

Це значення на 17,2% ($P < 0,01$) перевищувало результат 1-ї групи, але вірогідно не відрізнялося від значень 4-ї групи.

У разі застосування екзогенного мелатоніну за умов експерименту індукований діурез знижувався до $2,8 \pm 0,1$ мл/2 год х 100 г, що на 22,2% ($P < 0,001$) було меншим за результат 4-ї групи.

При введенні кверцетину за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ значення індукованого діурезу зменшувалося до $2,9 \pm 0,1$ мл/2 год х 100 г, що було на 19,4% ($P < 0,001$) меншим порівняно з результатом 4-ї групи.

При введенні глютамату натрію за умов експерименту концентрація креатиніну в сироватці крові становила $43,0 \pm 0,5$ мкмоль/л, тобто на 8,6% ($P < 0,001$) перевищувала значення 4-ї групи (рис. 4.17).

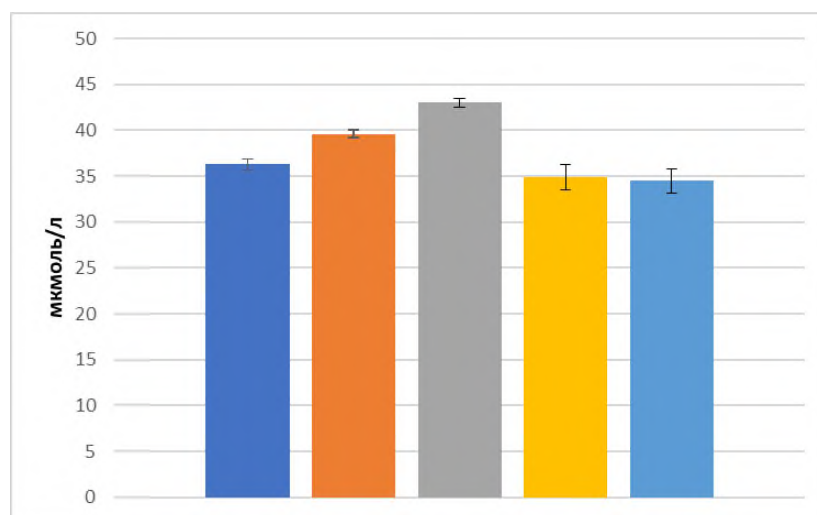


Рис. 4.17. Концентрація креатиніну в сироватці крові (мкмоль/л) у контрольних тварин у контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глютамату натрію (5-та група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

Мелатонін і кверцетин, навпаки, знижували вміст креатиніну в сироватці крові до $34,9 \pm 1,4$ і $34,5 \pm 1,3$ мкмоль/л відповідно, що на 11,9% ($P < 0,01$) і 12,9% ($P < 0,01$) було меншим за результати 4-ї групи.

При введенні глютамату натрію за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ швидкість клубочкової фільтрації (рис. 4.18), розрахована за кліренсом ендogenous креатиніну ($0,28 \pm 0,01$ мл/хв/100 г), на 17,6% ($P < 0,01$) була меншою за значення 4-ї групи

Мелатонін і кверцетин, навпаки, збільшували швидкість клубочкової фільтрації до $0,44 \pm 0,03$ і $0,47 \pm 0,02$ мл/хв/100 г відповідно,

що на 29,4% ($P<0,01$) і 38,2% ($P<0,001$) перевищувало відповідні результати 4-ї групи.

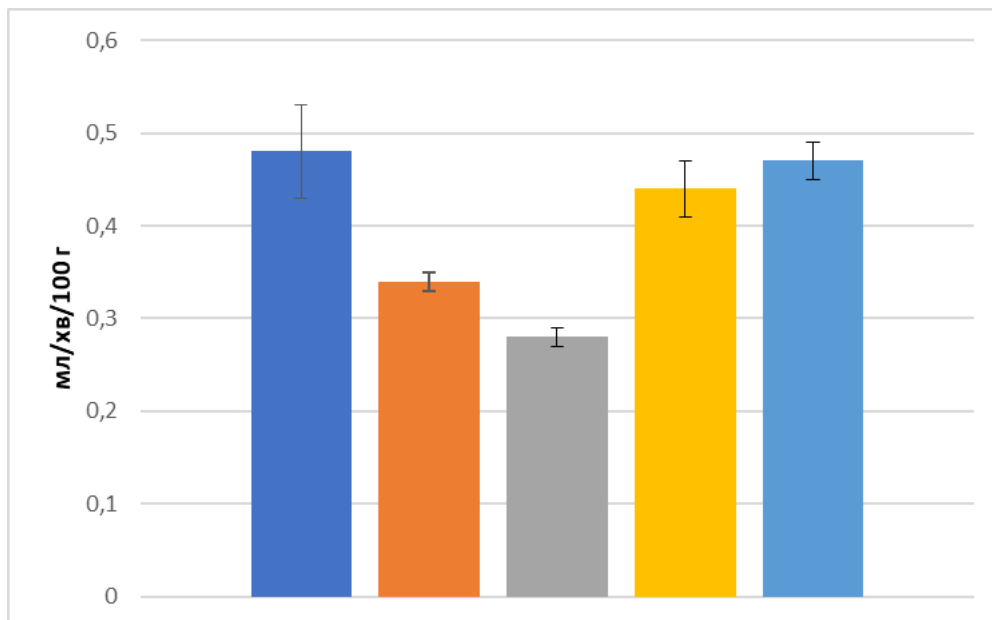


Рис. 4.18. Кліренс ендogenous креатиніну (мл/хв/100 г) у контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глютамату натрію (5-та група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

Застосування глютамату натрію за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ істотно погіршувало натрій-регулювальну функцію нирок. Це, зокрема, проявлялося у збільшенні екскреції натрію до $1,10 \pm 0,06$ мкмоль/хв/100 г (на 22,2%, $P<0,05$) (рис. 4.19), зниженні абсолютної реабсорбції цього іону до $41,2 \pm 1,5$ мкмоль/хв/100 г (на 19,7%, $P<0,001$) (рис. 4.20), а також у зменшенні його реабсорбції проксимальними каналцями до $37,0 \pm 1,5$ мкмоль/хв/100 г (на 20,9%, $P<0,001$) (рис. 4.21) порівняно зі значеннями 4-ї групи.

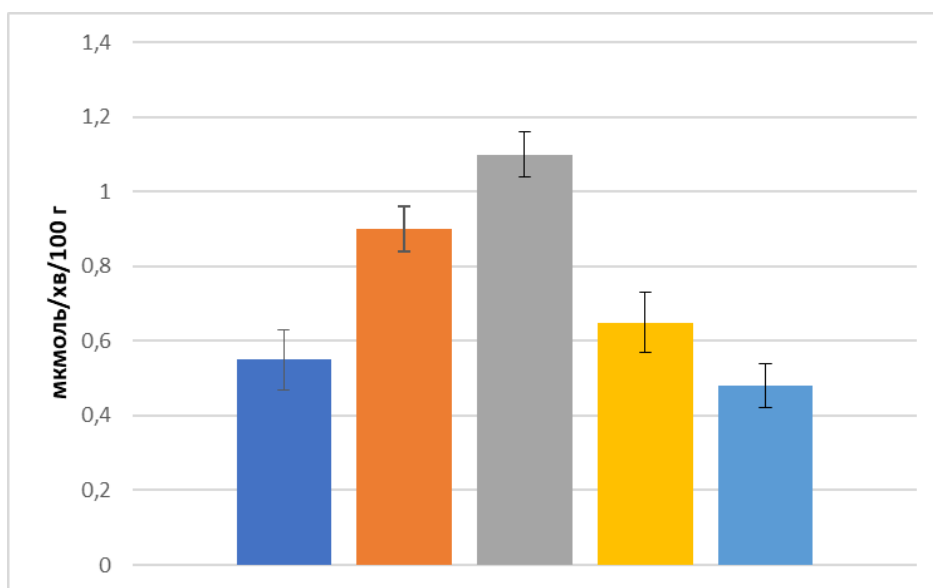


Рис. 4.19. Екскреція натрію (мкмоль/хв/100 г) у контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глутамату натрію (5-та група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

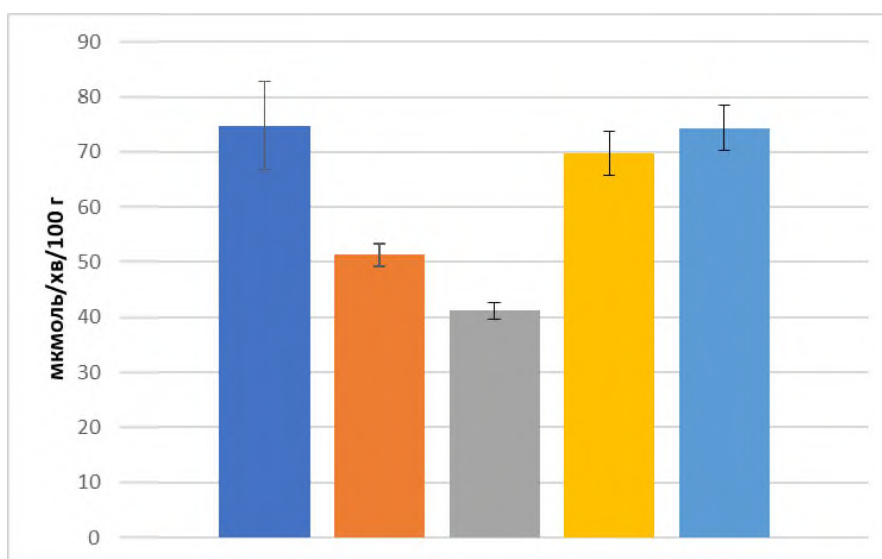


Рис. 4.20. Абсолютна реабсорбція натрію (мкмоль/хв/100 г) у контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глутамату натрію (5-та група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

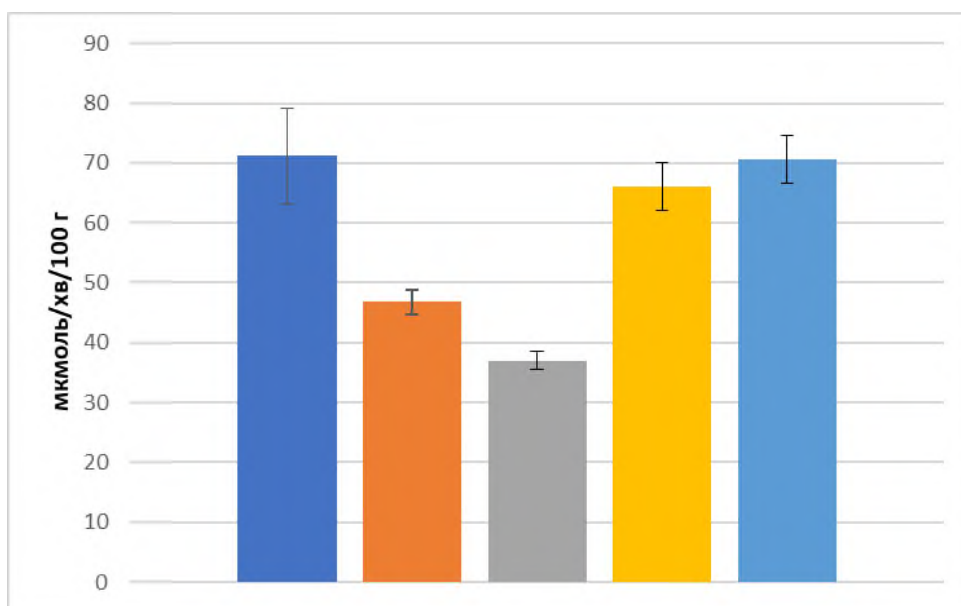


Рис. 4.21. Проксимальна реабсорбція натрію (мкмоль/хв/100 г) у контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глютамату натрію (5-та група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

Мелатонін, навпаки, істотно зменшував екскрецію натрію до $0,65 \pm 0,08$ мкмоль/хв/100 г (на 27,8%, $P < 0,05$) (див. рис. 4.19), підвищував абсолютну реабсорбцію цього іону до $69,7 \pm 3,8$ мкмоль/хв/100 г (на 35,9%, $P < 0,001$) (див. рис. 4.20), а також збільшував його реабсорбцію проксимальними канальцями до $66,0 \pm 3,8$ мкмоль/хв/100 г (на 41,0%, $P < 0,001$) (див. рис. 4.21) порівняно зі значеннями 4-ї групи.

Кверцетин також вірогідно зменшував екскрецію натрію до $0,48 \pm 0,06$ мкмоль/хв/100 г (на 46,7%, $P < 0,001$) (див. рис. 4.19), підвищував абсолютну реабсорбцію цього іону до $74,4 \pm 4,2$ мкмоль/хв/100 г (на 45,0%, $P < 0,001$) (див. рис. 4.20), а також збільшував його реабсорбцію проксимальними канальцями до $70,6 \pm 4,1$

мкмоль/хв/100 г (на 50,9%, $P<0,001$) (див. рис. 4.21) порівняно зі значеннями 4-ї групи.

За умов введення глютамату натрію протягом часу моделювання ГД на тлі ЛПС-індукованої СЗВ дистальна реабсорбція натрію (рис. 4.22) становила $4,2\pm0,1$ мкмоль/хв/100 г, що перевищувало на 13,5% ($P<0,01$) значення 1-ї групи, але істотно не відрізнялося від результату 4-ї групи.

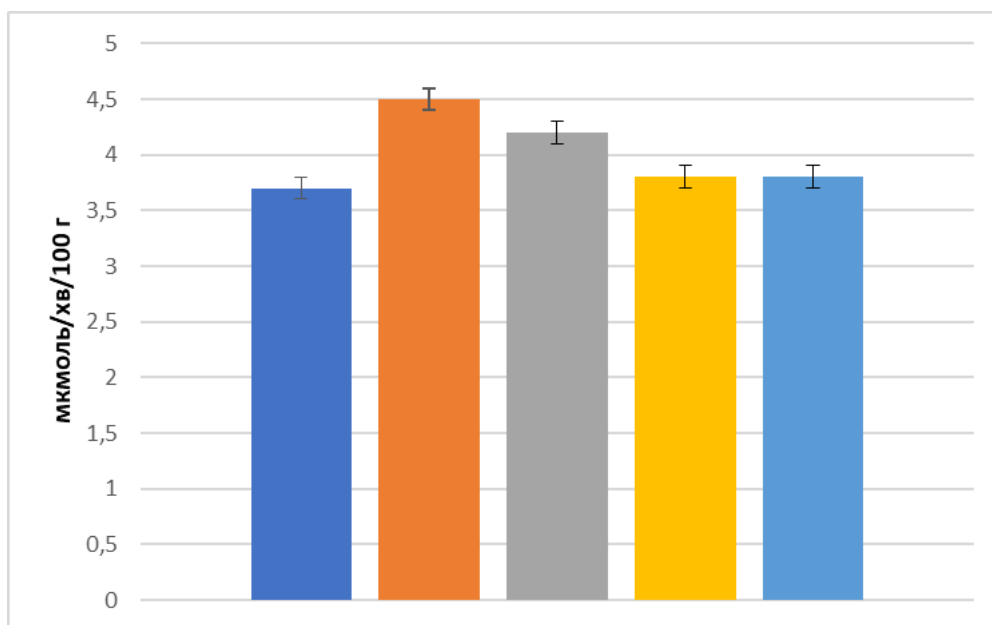


Рис. 4.22. Дистальна реабсорбція натрію (мкмоль/хв/100 г) у контрольних тварин (1-ша група) – стовпчик 1; за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ (4-та група) – стовпчик 2; введення за цих умов глютамату натрію (5-та група) – стовпчик 3; мелатоніну (6-та група) – стовпчик 4; кверцетину (7-ма група) – стовпчик 5.

При застосуванні мелатоніну та кверцетину дистальна реабсорбція натрію становила $3,8\pm0,1$ мкмоль/хв/100 г (для обох), що на 15,6% ($P<0,001$) було меншим за значення 4-ї групи.

Висновки до п. 4.5:

1. Введення глутамату натрію за умов експерименту значно погіршує екскреторну та іонорегуляторну функцію нирок, що супроводжується більш значним зниженням швидкості клубочкової фільтрації та реабсорбції натрію порівняно з відтворенням гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ.

2. Застосування екзогенного мелатоніну та кверцетину за умов експерименту нормалізує індукований діурез і швидкість клубочкової фільтрації, знижує екскрецію натрію, збільшує його реабсорбцію за рахунок функції проксимальних канальців.

Матеріали цього розділу оприлюдненні в статтях [12, 13, 15, 148] і тезах [14, 30, 39, 41].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Порушення функцій нирок є серйозною медичною проблемою у сучасному світі. Вони зазвичай пов'язані з розладами обміну речовин і СЗВ, залежними від змін циркадіанних ритмів [137, 222]. Останнім часом наголошується на значному підвищенні частоти ХХН у зв'язку зі збільшенням випадків метаболічних захворювань, таких як цукровий діабет 2-го типу, метаболічний синдром і ожиріння, а також системних запальних станів [152, 234, 275]. Ці порушення тісно пов'язані з дисфункцією циркадіанних ритмів [122, 211, 214, 287, 292], що вказує на важливу роль середньочастотних коливань у регуляції обміну речовин і запалення. Тому, вивчення впливу модуляторів циркадіанних ритмів у розвитку ренальної дисфункції за умов СЗВ може сприяти розробці нових стратегій лікування та профілактики патології нирок.

Стандартною моделлю СЗВ є її індукція введенням ЛПС *S. typhi* [28, 40, 193, 281, 282]. Одержані нами результати свідчать, що відтворення ЛПС-індукованої СЗВ демонструє значний негативний вплив на метаболізм і функції нирок. Раніше подібні результати були отримані у дослідженнях, які виявили ЛПС-індукований розвиток ГПН і ХХН [74, 83, 285].

Цікаво відзначити, що декілька нових досліджень вказують на потенціал терапевтичного впливу через модулювання циркадіанних ритмів для запобігання або лікування ниркових порушень, пов'язаних із запальними процесами [187, 222, 276]. Наші результати підкріплюють ці висновки і показують, що терапевтичне регулювання циркадіанних осциляторів може мати значний вплив на перебіг запальних ниркових патологій, що є перспективним напрямом подальших досліджень.

Наше дослідження показало, що відтворення гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ значно збільшує у сироватці крові вміст кортизолу та церулоплазміну. Кортизол вважається важливим гравцем циркадіанної системи, який впливає майже на всі тканини та органи організму [132, 188, 207], а також контролює фізіологічні циклічні процеси, включаючи функції нирок [230]. За умов дії світлового подразника його концентрація зворотно корелює з вмістом мелатоніну [221]. Кортизоловий статус вважається об'єктивним біологічним маркером стресової реакції [253], тоді як зростання концентрації церулоплазміну розглядається як чутливий тест на формування низькоінтенсивного фенотипу СЗВ [166, 189].

Останнім часом стало відомо, що розлади, асоційовані зі стресом (зокрема, посттравматичний стресовий розлад), збільшують ризик ГПН і ХХН, що обґрунтовує доцільність одночасного моніторингу маркерів як стресу (концентрації кортизолу), так і функції нирок [253]. Дослідження церулоплазміну в сироватці крові хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів розглядається як повноцінний маркер хронічного низькоступеневого запалення [189].

За нашими даними, окреме відтворення ЛПС-індукованої СЗВ і гострого десинхронозу призводить до суттєвого збільшення показників оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах нирок. Зокрема, було продемонстровано зростання швидкості генерування супероксидного аніон-радикала мікросомальними монооксигеназами та NOS, дихальним ланцюгом мітохондрій і НАДФН-оксидазою лейкоцитів, підвищення загальної та індукцибельної активності NOS, збільшення вмісту S-нітрозотіолів у тканинах нирок, активація у них вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів і білків, що підтверджувалося підвищенням концентрації ТБК-активних сполук і окисномодифікованих білків.

Важливо відзначити, що ЛПС-індукована СЗВ супроводжується значно нижчим антиоксидантним потенціалом, що було виявлено за приростом ТБК-реактантів протягом часу інкубації гомогенату нирок у прооксидантному буферному розчині. Це відповідає результатам дослідження Yin et al. [284], де було показано, що запалення, викликане ЛПС, значно знижує антиоксидантний захист і підвищує рівень окисного пошкодження білків і ліпідів.

Раніше було з'ясовано, що порушення циркадіанних ритмів викликають підвищення активності iNOS, що призводить до надмірного генерування оксиду азоту (NO) та АФН [273]. Серед АФО / АФН найвищу токсичність має пероксинітрит, здатний модифікувати білки шляхом нітрування або окиснення амінокислот, ініціювати реакції ПОЛ і хімічного розщеплення ДНК, індукувати загибель клітин через апоптоз або некроз [33, 139].

Одержані нами результати узгоджуються з даними, представленими у дослідженнях О.А. Волкової [7, 8], де було продемонстровано підвищення генерування АФО / АФН у великих півкулях головного мозку щурів під впливом ЛПС і порушень циклу «світло – темрява». Наші результати підтверджують слушність цього висновку щодо патофізіології нирок і підкреслюють ключову роль ЛПС та циркадіанних порушень у розвитку оксидативно-нітрозативного стресу.

Проте цікаво, що при моделюванні окремого гострого десинхронозу швидкість генерування супероксидного радикала НАДФН-оксидазою лейкоцитів була значно меншою порівняно з моделлю ЛПС-індукованої СЗВ.

Наші результати підтверджують дані літератури щодо збільшення швидкості вироблення АФО / АФН при введенні ЛПС *S. typhi* у різних органах (крові, слюзових і слинних залозах, пародонті) [28, 40, 193,

281]. Раніше було виявлено, що ЛПС, як представник PAMPs, у разі взаємодії з TLR4 може спричиняти генерування АФО / АФН та індукувати прозапальні цитокіни, що опосередковується через активацію редокс-чутливих факторів транскрипції, наприклад, NF- κ B і AP-1. Надмірна продукція супероксидного аніон-радикала викликає зміни окисно-відновного стану клітин, що призводить до активації цих та інших редокс-чутливих сигнальних шляхів (STAT3, Wnt/ β -катенін, MAPKs та ін.) [148, 154]. Ці обставини ще більше посилюють розвиток оксидативно-нітрозативного стресу за механізмом «порочного кола».

У нашій роботі було виявлено, що комбінована дія ЛПС-індукованої СЗВ і гострого десинхронозу значно підвищує швидкість генерування супероксидного аніон-радикала всіма дослідженими системами – мікросомальними монооксигеназами і NOS, дихальним ланцюгом мітохондрій та НАДФН-оксидазою лейкоцитів, збільшує загальну та індукцибельну активність NOS, концентрацію пероксинітритів і S-нітрозотіолів у тканинах нирок. Числові значення цих показників вірогідно перевищують результати окремої дії патогенних чинників. Нами встановлено, що саме за умов відтворення гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ виявляється вірогідне підвищення маркерів гострого стресу та реакції гострої фази, а саме істотно збільшується вміст кортизолу та церулоплазміну в сироватці крові щурів, що перевищує відповідні значення при окремій дії патогенних чинників. Концентрація ТБК-реактантів та окисномодифікованих білків у гомогенаті нирок також була вищою за значення, що фіксувалися при впливі окремих патогенних чинників.

Ці результати корелюють з даними інших дослідників щодо синергічної дії чинників СЗВ і гострого десинхронозу щодо збільшення оксидативного стресу, наслідком чого є пошкодження клітинних структур і порушення метаболічних процесів [7].

Таким чином, оксидативно-нітрозативний стрес і СЗВ можна розглядати як взаємопов'язані процеси, які можуть впливати та посилювати один одного, сприяючи розвитку та прогресуванню різних захворювань, включаючи хвороби нирок [72]. АФО / АФН активують імунні клітини, такі як моноцити / макрофаги та нейтрофіли. Ці клітини, у свою чергу, також генерують АФО / АФН через активацію прозапальних редокс-чутливих факторів транскрипції й асоційованих з ними сигнальних шляхів, таких як NF- κ B, STAT3, AP-1 і каскад MAPKs [148]. Тобто, між СЗВ і оксидативно-нітрозативним стресом виникає позитивний зворотний зв'язок. У тканинах нирок ця петля причинно-наслідкових відносин підтримує хронічне запалення, що призводить до пошкодження нефроцитів, активації сигнальних шляхів, які сприяють прогресуванню запалення та інтерстиціального фіброзу, зниженню швидкості гломерулярної фільтрації, розвитку ГПН і ХХН [87, 213]. Цьому сприяє здатність АФО / АФН ініціювати різні види програмованої клітинної смерті, такі як апоптоз, піроптоз, фероптоз, партанатоз, нетоз та автофагія [270, 271].

За умов дискоординації біологічних ритмів організму активація прозапальних редокс-чутливих факторів транскрипції здійснюється внаслідок зміни в білках ROR α , REV-ERB α , кіназах, фосфатазах та убіквітинових лігазах, спричиненими порушеннями експресії генів Bmal1, Clock, Cry та Per, залежними від фоторежиму [128]. При цьому білки циркадіанного годинника діють як транскрипційні фактори, що контролюють гени імунної системи, а також беруть участь у прямій фізичній взаємодії з медіаторами запалення [98, 128, 137, 238].

Отримані нами результати підкреслюють значний вплив комбінованого впливу ЛПС і гострого десинхронозу на показники гострого стресу та СЗВ, підвищення оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах нирок, що може бути ключовим фактором розвитку

ренальних та інших метаболічних порушень за умов СЗВ і дискоординації біологічних ритмів.

Наші дані підтверджують відому негативну дію ЛПС та десинхронозу на нирки, демонструючи посилення цього ефекту при їх комбінованій дії. Це дозволяє зробити висновок про важливість комплексного підходу до лікування патологічних станів, пов'язаних із розвитком СЗВ та порушенням циркадіанних ритмів, що може мати вагоме клінічне значення.

Наше дослідження показало, що окреме відтворення ЛПС-індукованої СЗВ і гострого десинхронозу призводить до вірогідного підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові щурів, що свідчить про порушення функції нирок. Це узгоджується з даними літератури, де підвищення вмісту креатиніну описується як наслідок ГПН за умов СЗВ і інтоксикацій [2, 35]. Подібний ефект також відмічено у роботі Wuerzner et al. [274], у якій повідомляється, що порушення циркадіанних ритмів може призводити до погіршення функції нирок з креатинінемією через зниження клубочкової фільтрації.

Багато фізіологічних функцій нирок, включаючи нирковий кровотік, швидкість клубочкової фільтрації, нирковий кортико-медулярний осмотичний градієнт, каналцевий транспорт води та електролітів, демонструють циркадіанні ритми і керуються, принаймні частково, внутрішнім нирковим осцилятором [82]. Десинхронізація у роботі центрального та периферичного годинників, зокрема, через порушення секреції мелатоніну, закономірно викликає дисфункцію нирок. Цьому також сприяє пошкодження клітин АФО / АФН, рівень яких значно зростає при СЗВ [42]. АФО / АФН відіграють ключову роль у пошкодженні білків нефроцитів, зокрема аквапоринів та систем іонного транспорту [113, 257].

При моделюванні гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ було виявлено значне порушення екскреторної та іонорегуляторної функцій нирок. Це супроводжувалося вірогідним зростанням діурезу, зменшенням швидкості клубочкової фільтрації та реабсорбції натрію через дисфункцію проксимальних каналців.

Отримані результати також підтверджуються даними дослідження Я.О. Басараба [3], які вказують, що підвищений оксидативно-нітрозативний стрес істотно порушує функціональний стан нирок, знижуючи їх здатність до нормальної фільтрації та реабсорбції натрію. Ці порушення можуть стати критичними для розвитку захворювань нирок [86, 119].

Таким чином, ми можемо зробити висновок, що комбінована дія ЛПС і гострого десинхронозу має значно більший негативний вплив на ниркові функції порівняно з їх окремою дією. Це свідчить про синергічний ефект цих двох чинників, що суттєво посилює порушення екскреторної та іонорегуляторної функцій нирок.

Дослідники виявили, що на роботу циркадіанних осциляторів значно впливають світловий режим і характер харчування, а також пов'язана з цим продукція мелатоніну епіфізом [104]. Крім того, споживання певних продуктів (глутамату, кофеїну, алкоголю тощо) також відіграє роль [125, 212]. Сьогодні відомо, що біофлавоноїд кверцетин здатний підвищувати експресію генів, регульованих циркадіанним годинником (*Sirt1* і *NR1D1*), у молодих фібробластах [288], впливати на гени осцилятора (*Bmal1*, *Clock* і *Cry1*) та гальмувати циркадіанну десинхронізацію у печінці мишей [163].

Проте до цього часу залишається недостатньо з'ясованим вплив цих сполук на показники окисного метаболізму в тканинах нирок та їх функції за умов гострого десинхронозу та СЗВ.

Тому нами було вивчено вплив за умов експерименту модуляторів циркадіанного ритму (мелатоніну, глутамату натрію та кверцетину) на показники оксидативно-нітрозативного стресу в гомогенаті нирок щурів та екскреторну та натрійрегулювальну функцію цих органів за умов гострого десинхронозу та ЛПС-індукованої СЗВ.

Глутамат натрію був обраний як модулятор циркадіанного осцилятора з декількох причин. З одного боку, він є широко поширеною харчовою добавкою, яка впливає на різні фізіологічні процеси, включаючи нейрональну активність і метаболізм [10, 19, 22, 146, 277, 278, 283]. У зв'язку з тим, що глутамат є важливим нейротрансмітером у центральній нервовій системі, його введення може порушувати регуляцію циркадіанних ритмів через вплив на нейрональну збудливість і сигнальні шляхи, що контролюють внутрішній біологічний годинник [78, 145, 245]. Глутаматергічна нейротрансмісія з ретиногіпоталамічного тракту забезпечує зсув фаз у СХЯ. Per1 і Ca^{2+} /сАМР-зв'язуючий білок (CREB) є невід'ємними компонентами шляху, що трансформує світло-стимульовану нейротрансмісію глутамату у фазове просування циркадіанного годинника [263]. На клітинному рівні пригнічення CREB призводило до значного зниження експресії як білків циркадного годинника Per1 і Per2, так і вихідних гормонів годинника аргінін-вазопресину та вазоактивного інтестинального пептиду [158]. Два гени циркадіанного осцилятора, Per1 і Per2, відіграють важливу роль у фазових зрушеннях, спричинених світлом і пов'язаних з дією глутамату [231]. Крім того, є докази того, що глутамат гальмує секрецію мелатоніну в шишкоподібній залозі [279]. Дослідження показали, що високі концентрації глутамату можуть посилювати порушення циркадіанних ритмів, що робить його цікавим об'єктом для вивчення в контексті гострого десинхронозу.

Таким чином, вибір глутамату натрію як модулятора циркадіанного осцилятора обґрунтований його впливом на білки циркадіанного осцилятора, нейрональну збудливість і метаболізм, що дозволяє дослідити його потенційну роль у порушеннях біологічних ритмів.

Наше дослідження показало, що введення глутамату натрію після відтворення гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ значно погіршує маркери гострого стресу та СЗВ: збільшує у сироватці крові вміст кортизолу та церулоплазміну. Ці зміни узгоджуються з даними літератури щодо здатності глутамату індукувати експресію генів циркадіанного осцилятора *Per1* та *Per2* [231], які впливають на імунну систему та розвиток СЗВ [128]. Примітно, що дія глутамату на циркадіанні ритми електричної активності нейронів СХЯ гіпоталамусу імітує їх фазовий зсув, характерний для дії світлового чинника [247].

Нами показано, що введення глутамату натрію за умов експерименту посилює вільнорадикальні процеси у тканинах нирок, зокрема генерації супероксидного аніон-радикала, активацією iNOS, збільшенням концентрацію пероксинітритів і S-нітрозотіолів, що призводить до декомпенсованого ПОЛ і зниження антиоксидантного потенціалу.

Ці зміни узгоджуються з результатами О.А. Волкової та співавт. [7], які виявили, що введення глутамату натрію при поєднанні гострого десинхронозу і СЗВ призводить до посилення оксидативно-нітрозативного стресу в великих півкулях головного мозку щурів, пригнічення у них антиоксидантного захисту, спричиняє активацію загальної активності NOS та iNOS, пригнічує активність cNOS. Відповідно до літератури, глутамат може посилювати оксидативний стрес та сприяти запальним процесам, що підтверджується підвищенням концентрації пероксинітритів [233]. Хронічне споживання глутамату

натрію викликає пошкодження нирок внаслідок окиснювального стресу, чому сприяє активація α -кетоглутаратдегідрогенази, глутаматних рецепторів і цистин-глутаматного антипортеру [236]. Введення екзогенного мелатоніну, за даними дослідників, сприяє зменшенню у серці щурів інтенсивності ПОЛ, індукованого дією глутамату натрію, що супроводжується активацією ферментативної ланки антиоксидантної системи [34].

Введення щурам глутамату натрію, який змінює експресію генів центрального осцилятора та активує прозапальні фактори транскрипції (зокрема, NF- κ B) [52, 247], відповідно до наших даних, призводило до значно більшого зниження швидкості клубочкової фільтрації та реабсорбції натрію, ніж це спостерігалось після відтворення гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ. За даними інших дослідників, за умов природного освітлення щурів лише довготривале споживання глутамату натрію у значно вищій дозі (320 мг/кг маси тіла) виявляє суттєве порушення екскреторної функції нирок, що автори пов'язують з розвитком оксидативного стресу [261]. В іншій роботі глутамат натрію виявляв негативний вплив на функції нирок, підвищуючи концентрацію сечовини та креатиніну у сироватці крові [260]. Патоморфологічні дослідження доводять, що наслідком введення мишам глутамату натрію у тканинах нирок є звуження порожнини клубочків, застійні явища в них, зморщування, крововиливи і набряк більшості каналців [53]. Крім того, у більшості ділянок ниркової тканини було виявлено великі зони деструкції з крововиливами.

Мелатонін і кверцетин були обрані завдяки їх здатності нормалізувати циркадіанні ритми, зменшувати запальні та стресові реакції, а також захищати організм від негативних наслідків десинхронозу. Ці сполуки, на відміну від глутамату натрію, є ефективними засобами корекції порушень функціонального стану нирок,

що вочевидь пов'язано як з їх зданістю впливати на гени центрального та периферичного годинника [187, 205], пригнічувати прозапальні та прооксидантні транскрипційні фактори [148, 176], так і безпосередньо усувати наслідки оксидативно-нітрозативного стресу в біологічних системах [155, 218].

Наше дослідження показало, що застосування екзогенного мелатоніну та кверцетину за умов експерименту суттєво знижує рівень кортизолу та церулоплазміну, зменшує оксидативно-нітрозативний стрес у нирках і підвищує антиоксидантний потенціал.

Відновлення концентрації мелатоніну, за нашими даними, позитивно впливає на вміст кортизолу та церулоплазміну за умов експерименту, що підтверджує функціональний зв'язок між епіфізом і наднирковими залозами [221] та оборотний характер осі «імунна система – епіфіз» [176].

Раніше повідомлялося, що поліфеноли здатні підвищувати концентрацію мелатоніну за умов цілодобового освітлення щурів і призначення їм висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти, що супроводжується розвитком СЗВ [104]. Таку дію поліфенолів пов'язують з їх здатністю пригнічувати активацію NF-κB та обмежувати його негативний вплив на біосинтез мелатоніну. Важливо зауважити, що кверцетин стимулює експресію генів SIRT1 та NR1D1, які є регуляторами центрального годинника [205]. Підвищення експресії гена SIRT1 зменшує активність низки прозапальних та прооксидантних факторів транскрипції, таких як NF-κB, FOXO, STAT3 і p53, тим самим стримуючи розвиток СЗВ [217].

Раніше було показано, що розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в скелетних м'язах щурів у разі їх цілодобового освітлення на тлі вуглеводно-ліпідної дієти пов'язаний зі зростанням швидкості генерації супероксидного аніон-радикала мітохондріями та саркоплазматичним

ретикулумом, збільшенням активності iNOS та концентрації пероксинітриду, що коригувалося інгібітором NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію та індуктора сигнальної системи Nrf2 – антиоксидант респонсивний елемент (ARE) диметилфумарату [44].

Отримані нами результати узгоджуються з висновками інших досліджень щодо здатності кверцетину обмежувати вироблення АФО / АФН у різних тканинах (сльозових і слинних залозах, пародонті) за умов відтворення ЛПС-індукованої СЗВ [193, 281] та у печінці в разі цілодобового освітлення щурів на тлі вуглеводно-ліпідної дієти [42]. Останнім часом доведено, що кверцетин насамперед діє як інгібітор прозапальних сигнальних шляхів (NF-κB і MAPK) та індуктор системи Nrf2 – ARE і дещо меншою мірою його дія спрямована на інші молекулярні мішені (пригнічення 5-ліпоксигенази, циклооксигенази-2 та ксантиноксидази тощо) [239, 286].

За нашими даними, застосування екзогенного мелатоніну та кверцетину за умов експерименту нормалізує індукований діурез і швидкість клубочкової фільтрації, знижує екскрецію натрію, збільшує його реабсорбцію за рахунок функції проксимальних каналців.

Раніше було показано, що введення мелатоніну в дозі 10 мг/кг маси тіла протягом 7 діб після відтворення щурам цукрового діабету 2-го типу нормалізує екскреторну функцію нирок, запобігає хронічному розвитку в них оксидативного стресу [235]. Застосування кверцетину у дозі 100 мг/кг значно покращує маркери ренальної функції та обмежує пошкодження нирок, спричинене диклофенаком, що дослідники також пов'язують з модуляцією оксидативного стресу та зменшенням запальної реакції [136]. Отримані в цьому дослідженні результати узгоджуються також з даними інших науковців, які обґрунтовують нефропротективну дію мелатоніну [175] та кверцетину [77].

Отримані результати показують, що введення глутамату натрію за умов гострого десинхронозу на тлі ЛПС-індукованої СЗВ значно погіршує оксидативний стрес, запалення та функцію нирок.

Застосування екзогенного мелатоніну та кверцетину за умов експерименту виявляє позитивний ефект щодо зменшення оксидативно-нітрозативного стресу, покращення антиоксидантного потенціалу та нормалізації функції нирок.

Здатність кверцетину модулювати сигнальні шляхи, асоційовані з редокс-чутливими транскрипційними факторами та системою циркадіанного осцилятора, разом з його прямою антиоксидантною дією відкриває нові стратегії щодо використання цього флавоноїду як нефропротективного засобу за умов СЗВ та розладів циркадіанних ритмів, що дозволить значно обмежити пошкодження клітин нирок, пов'язане з розвитком у них оксидативно-нітрозативного стресу.

Обмеження дослідження. Моделі, використані в дослідженні, не можуть бути визнані повноцінним відтворенням патологічних процесів у пацієнтів із системним запаленням та порушеннями біологічного годинника, пов'язаними з впливом світла. Тому для підтвердження висновків потрібні додаткові клінічні дані. Оскільки у цьому дослідженні аналізували вплив модуляторів циркадіанного ритму в умовах одночасного гострого десинхронозу та ЛПС-індукованого СЗВ, для окремого дослідження ефектів глутамату натрію, мелатоніну та кверцетину необхідний спеціальний експериментальний підхід із додатковими контрольними групами.

Схематично роль порушень циркадіанного осцилятора у метаболічних і функціональних розладах нирок при ЛПС-індукованій СЗВ згідно з результатами нашого дослідження та даними літератури наведено на рис. 5.1.

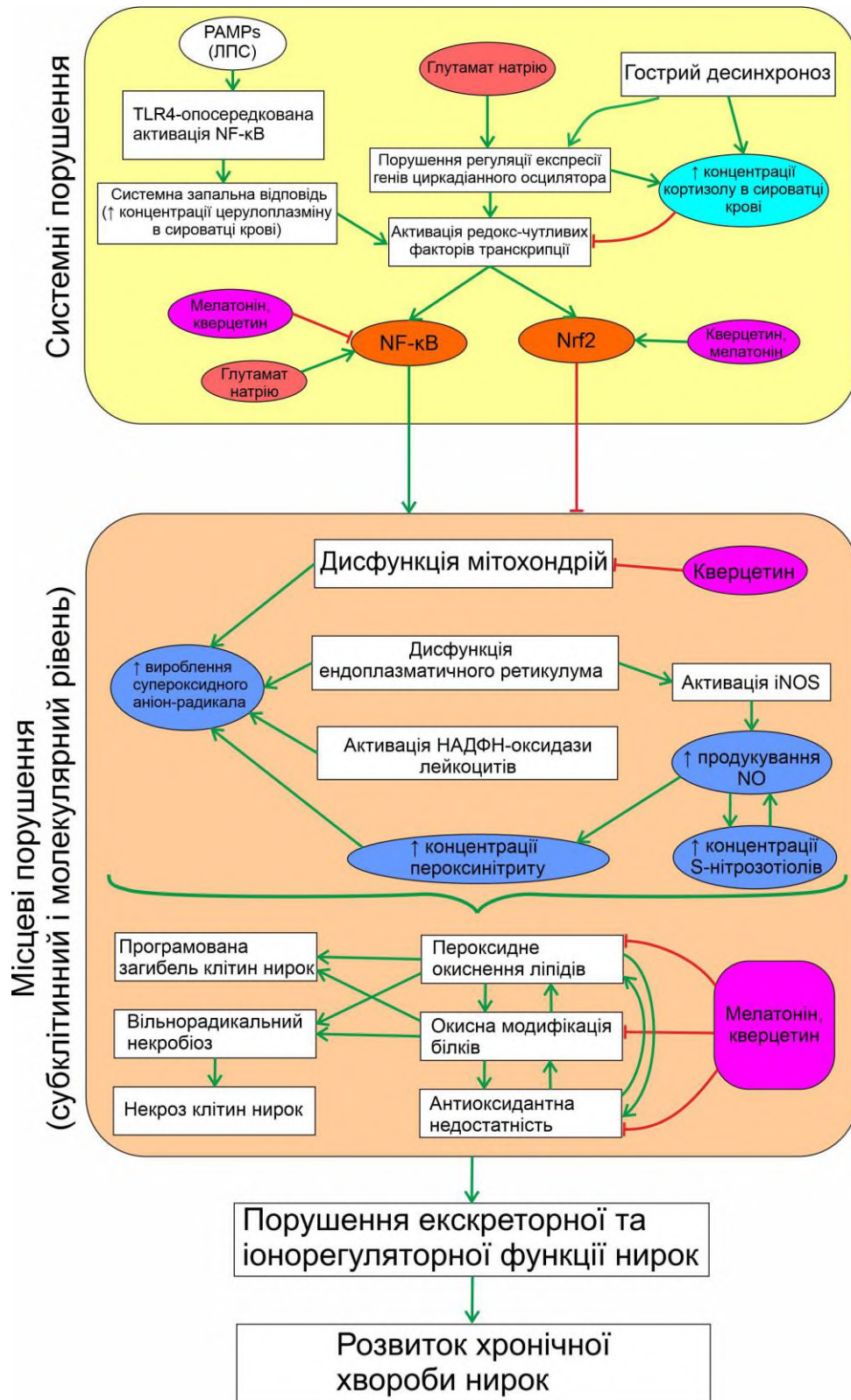


Рис. 5.1. Концептуальна схема значення порушень циркадіанного осцилятора у метаболічних і функціональних розладах нирок при ЛПС-індукованій СЗВ.

Таким чином, підбиваючи підсумки дослідження ролі порушень циркадіанного осцилятора у метаболічних і функціональних розладах нирок при ЛПС-індукованій СЗВ можна констатувати, що моделювання останньої та гострого десинхронозу значно підвищує показники оксидативно-нітрозативного стресу в нирках щурів. Виявлено збільшення продукування активних форм кисню та нітрогену, а також зниження активності cNOS. Гострий десинхроноз на тлі СЗВ посилює оксидативно-нітрозативний стрес порівняно з окремим впливом цих чинників. Введення глютаму натрію погіршує вільнорадикальні процеси та функцію нирок, що проявляється в зниженні швидкості клубочкової фільтрації і реабсорбції натрію. Водночас застосування екзогенного мелатоніну та кверцетину ефективно коригує негативні наслідки впливу ЛПС-індукованого стресу та гострого десинхронозу, знижуючи загальний рівень оксидативно-нітрозативного стресу та відновлюючи функціональний стан нирок.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і розв’язання наукового завдання, що полягає у з’ясуванні ролі порушень циркадіанного осцилятора у метаболічних і функціональних розладах нирок при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді.

1. Відтворення гострого десинхронозу на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді виявляє суттєвий вплив на маркери гострого стресу та реакції гострої фази запалення в сироватці крові щурів, одночасно збільшуючи вміст кортизолу (на 60,8%, $P < 0,001$) та церулоплазміну (на 47,7%, $P < 0,001$), що перевищує відповідні значення при окремій дії цих чинників.

2. Окреме відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та гострого десинхронозу вірогідно підвищує швидкість генерування супероксидного аніон-радикала (мікросомальними монооксигеназами та NO-синтазою – на 38,4%, $P < 0,001$, і 28,9%, $P < 0,001$ відповідно, дихальним ланцюгом мітохондрій – на 30,1%, $P < 0,001$, і на 28,5%, $P < 0,001$ відповідно, НАДФН-оксидазою лейкоцитів – на 55,7%, $P < 0,001$, і 23,5%, $P < 0,02$ відповідно), індукцибельну активність NO-синтази (на 115,0%, $P < 0,001$, і 37,1%, $P < 0,01$ відповідно), вміст S-нітрозотіолів (на 29,4%, $P < 0,001$, і 32,9%, $P < 0,001$ відповідно), зменшує активність cNOS (на 44,4%, $P < 0,001$, і 37,0%, $P < 0,001$ відповідно) та індекс її спряження (на 60,0%, $P < 0,001$, і 53,3%, $P < 0,001$ відповідно), активує вільнорадикальне окиснення ліпідів і білків в тканинах нирок щурів, що підтверджується збільшенням концентрації вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-активних сполук – на 105,0%, $P < 0,001$, і 82,8%, $P < 0,01$ відповідно)

та окисномодифікованих білків (на 105,0%, $P<0,001$, і 60,0%, $P<0,001$ відповідно).

3. При моделюванні гострого десинхронозу швидкість вироблення супероксидного аніон-радикала НАДФН-оксидазою лейкоцитів, а також загальна та індукцйбельна активність NOS, є значно меншими за результат групи з окремим відтворенням системної запальної відповіді. Крім того, перебіг останньої, на відміну від гострого десинхронозу, супроводжується вірогідним виснаженням антиоксидантного потенціалу в тканинах нирок (за приростом концентрації ТБК-реактантів за час 1,5-годинної інкубації їх гомогенату) та збільшенням концентрації окисномодифікованих білків.

4. За умов моделювання гострого десинхронозу на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді швидкість продукування супероксидного аніон-радикала (мікросомальними монооксигеназами та NO-синтазою, дихальним ланцюгом мітохондрій і НАДФН-оксидазою лейкоцитів), загальна та індукцйбельна активність NO-синтази, концентрація активних форм нітрогену (пероксинітритів і S-нітрозотіолів), вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-реактантів) і окисномодифікованих білків у гомогенаті нирок щурів істотно перевищують значення цих показників за умов окремої дії названих патогенних чинників.

5. Окреме відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та гострого десинхронозу вірогідно підвищує концентрацію креатиніну в сироватці крові (на 11,0%, $P<0,05$, і 8,0%, $P<0,01$ відповідно). Моделювання гострого десинхронозу на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді суттєво порушує екскреторну та іонорегуляторну функції нирок, що супроводжується вірогідним зростанням індукованого діурезу (на 24,1%, $P<0,001$), зменшенням швидкості клубочкової фільтрації (на 29,2%,

$P < 0,02$) та реабсорбції натрію (за рахунок дисфункції проксимальних каналців).

6. Введення глютаму натрію за умов гострого десинхронозу на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді значно погіршує показники гострого стресу та гострофазової реакції (вміст кортизолу та церулоплазміну) в сироватці крові щурів, вірогідно збільшує в гомогенаті нирок щурів швидкість генерації супероксидного аніон-радикала (мікросомальними монооксигеназами та NO-синтазою – на 13,8%, $P < 0,001$, дихальним ланцюгом мітохондрій – на 8,7%, $P < 0,001$, НАДФН-оксидазою лейкоцитів – на 7,7%, $P < 0,001$), концентрацію активних форм нітрогену (пероксинітритів – на 20,5%, $P < 0,001$, S-нітрозотіолів – на 11,6%, $P < 0,001$), викликає в них декомпенсоване пероксидне окиснення ліпідів.

7. Введення глютаму натрію за умов експерименту значно погіршує екскреторну та іонорегуляторну функцію нирок, що супроводжується більш значним зниженням швидкості клубочкової фільтрації (на 17,6%, $P < 0,01$) та каналцевої реабсорбції натрію порівняно з відтворенням гострого десинхронозу на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

8. Застосування екзогенного мелатоніну та кверцетину за умов експерименту суттєво зменшує показники гострого стресу та гострофазової реакції (вміст кортизолу та церулоплазміну) в сироватці крові щурів, знижує в гомогенаті нирок швидкість генерації супероксидного аніон-радикала (мікросомальними монооксигеназами та NO-синтазою – на 23,0%, $P < 0,001$, і 17,1%, $P < 0,001$ відповідно, дихальним ланцюгом мітохондрій – на 30,3%, $P < 0,001$, і 31,2%, $P < 0,001$ відповідно, НАДФН-оксидазою лейкоцитів – на 27,0%, $P < 0,001$, і 19,4%, $P < 0,001$ відповідно), індукцибельну активність NOS (на 39,4%, $P < 0,001$, і 55,5%, $P < 0,001$ відповідно), концентрацію активних форм нітрогену

(пероксинітритів – на 39,5%, $P < 0,001$, і 41,4%, $P < 0,001$ відповідно, S-нітрозотіолів – на 32,6%, $P < 0,001$, і 36,2%, $P < 0,001$ відповідно), зменшує пероксидне окиснення ліпідів у тканинах нирок, істотно підвищує у них антиоксидантний потенціал і знижує концентрацію окисно-модифікованих білків.

9. Застосування екзогенного мелатоніну та кверцетину за умов експерименту нормалізує діурез і швидкість клубочкової фільтрації (на 29,4%, $P < 0,01$, і 38,2%, $P < 0,001$ відповідно) зменшує екскрецію натрію та збільшує його канальцеву реабсорбцію (за рахунок функції проксимальних канальців).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У клінічній практиці доцільно звертати особливу увагу на підтримку стабільності циркадіанних ритмів у пацієнтів з хронічною хворобою нирок та системними запальними станами, оскільки порушення добових ритмів може призводити до погіршення ниркових функцій і активації оксидативно-нітрозативного стресу.

2. Рекомендувати клінічні дослідження доцільності обмеження вживання продуктів, що містять глутамат натрію, пацієнтами, які мають ознаки системного запалення чи виявляють схильність до десинхронозу, оскільки вживання цієї сполуки може бути потенційно небезпечним у плані погіршення показників ниркової функції, посилення оксидативно-нітрозативного стресу та низькоінтенсивного варіанта системної запальної відповіді.

3. Рекомендувати доклінічні та клінічні дослідження мелатоніну та кверцетину як додаткових засобів фармакологічної корекції оксидативно-нітрозативного стресу, системної запальної відповіді та розладів функціонально-метаболічного стану нирок.

4. Пацієнтам із гострими чи хронічними запальними станами доцільно регулярно контролювати рівень антиоксидантного потенціалу та маркерів оксидативного стресу, оскільки зменшення антиоксидантного резерву може призводити до погіршення стану нирок з подальшим розвитком їх функціонально-метаболічних розладів.

5. У пацієнтів із ризиком десинхронозу та системної запальної відповіді необхідно контролювати та, за необхідності, коригувати екскреторну та іонорегуляторну функції нирок.

6. Рекомендувати доклінічні та клінічні дослідження доцільності застосування мелатоніну та кверцетину з метою зниження рівня стресових гормонів (кортизолу) та гострофазових білків

(церулоплазміну) у осіб, які перебувають у стані хронічного стресу або мають ознаки системної запальної відповіді з метою покращення загального метаболічного стану пацієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Акімов ОЄ, Костенко ВО. Оксидативно-нітрозативний стрес та методи його дослідження. Львів: Магнолія; 2021. 152 с.
2. Басараб ЯО. Вплив ліпіну на показники екскреторної та іонорегуляторної функцій нирок щурів за умов експериментальної опікової хвороби. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: III Науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 19 листопада 2020 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 58.
3. Басараб ЯО. Метаболічні зміни в тканинах нирок у різні стадії експериментальної опікової хвороби та їх корекція ліпіном [дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина»]. Полтава, Українська медична стоматологічна академія МОЗ України; 2021. 203 с.
4. Безрук ВВ, Іванов ДД, Шкробанець ІД. Хронобіологічні аспекти діяльності видільної системи. Нирки. 2022;11(3):170-174.
5. Белікова ОІ, Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив інгібітора ядерного чинника κВ на біохімічні маркери синдрому інсулінорезистентності в умовах гіпопінеалізму та призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. Світ медицини та біології. 2017;(3):80-82.
6. Белікова ОІ, Черно ВС, Френкель ЮД, Костенко ВО. Вплив хронічної гіпомелатоніємії на вуглеводний і ліпідний обмін за умов призначення щурам «дієти західного типу». Фізіол. журн. 2018;64(3):52-60.
7. Волкова ОА, Акімов ОЄ, Костенко ВО. Вплив глутамату натрію на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу у великих півкулях головного мозку щурів при поєднанні зміни циклу «світло – темрява» та

системної запальної відповіді. Сучасні медичні технології. 2024;16(2):115-121.

8. Волкова ОА. Оксидативні механізми пошкодження клітин головного мозку щурів при зміні тривалості циклів «світло-темрява». Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(2, ч.2):17-21.

9. Гоженко АИ, Войтенко АМ, Кухарчук АЛ и др. Методы изучения почек при токсиколого-гигиенических исследованиях: методические рекомендации. Одесса; 1991. 23 с.

10. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ та ін. Вплив глутамату натрію на органи травної системи. Вісник проблем біології і медицини. 2021;1(159):254-257.

11. Гутнік ОМ, Волкова ОА, Костенко ВО, Міщенко АВ, Акімов ОЄ, Костенко ВГ. Технологія експериментального моделювання гострого десинхронозу. Реєстраційна картка технології (РКТ): державний реєстраційний № 0624U000094.

12. Гутнік ОМ, Костенко ВО. Вплив глутамату натрію на продукцію активних форм оксигена та нітрогену в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24(3):108-112.

13. Гутнік ОМ, Назаренко СМ, Костенко ВО. Вплив кверцетину на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахаридіндукованої системної запальної відповіді. Фізіол. журн. 2024;70(4):33-41.

14. Гутнік ОМ. Роль мелатоніну і кверцетину у відновленні функцій нирок при гострому десинхронозі та системній запальній відповіді. Всеукраїнська науково-практична конференція «Клінічна

анатомія та патологічна фізіологія: значущість для формування клінічного мислення майбутнього лікаря» (Одеса, 4 жовтня 2024 р.): матеріали. Одеса, 2024.

15. Гутнік ОМ, Сілкова ОВ, Хміль ДО, Костенко ВО. Вплив модуляторів циркадіанного ритму на екскреторну та натрійрегулювальну функцію нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Український журнал нефрології та діалізу. 2024;(2):52-61.

16. Держинський МЕ, Варенюк ІМ, Демянчук НВ. Хронобіологія та хрономедицина: навчальний посібник. Київ; 2023. 353 с.

17. Дубініна ОЮ. Окиснювальний стрес і окиснювальна модифікація протеїнів. Мед. хімія. 2001;3(2):5-12.

18. Єлінська АМ. Роль редоксчутливих факторів транскрипції у розвитку дизрегуляторної патології пародонта та шляхи її експериментальної терапії [дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 «Патологічна фізіологія»]. Полтава, Українська медична стоматологічна академія МОЗ України; 2020. 372 с.

19. Єрошенко ГА, Донець ІМ, Шевченко КВ та ін. Вплив глутамату натрію на органи дихальної системи у щурів. Вісник проблем біології і медицини. 2021;3(161):31-34.

20. Кайдашев ІП. Роль молекулярних часів циркадіанних ритмів в патогенезі метаболічного синдрому. Ендокринологія. 2020;25(2):158-170.

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

22. Кінаш ОВ, Єрошенко ГА, Шевченко КВ та ін. Вплив глутамату натрію на організм людини і тварин. Вісник проблем біології і медицини. 2021;3(161):49-52.

23. Клименко МО. Місце в патології, етіологія та патогенез низькоступеневого дифузного хронічного запалення. 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. 107-109.

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

25. Клименко МО. Низькоступеневе дифузне хронічне запалення: питання патогенезу. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (13-15 травня 2020 р.). Одеса; 2020. Т.1. С. 100-101.

26. Клименко МО. Низькоступеневе запалення та його роль у патогенезі хронічних неінфекційних захворювань. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція : тези доповідей II науково-практичної Інтернет-конференції з міжнародною участю (Харків, 21 листопада 2019 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2019. С. 178-179.

27. Кліщ ІМ, Безкоровайна ГО, Хара МР. Активність перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту міокарда тварин різної статі при пошкодженні адреналіном на тлі світлового десинхронозу. Клінічна та експериментальна патологія. 2019;18(4):30-35.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. Костенко ВО, Рябушко РМ, Адамович ІМ, Гутнік ОМ, Моргун ЄО, Романцева ТО. Фенотипи системної запальної відповіді: спільні риси, унікальні особливості, експериментальне моделювання. XXIII читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (16-17 травня 2024 року). Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2024. С. 62-63.

32. Кришталь МВ, Гоженко АІ, Сірман ВМ. Патофізіологія нирок: навч. посіб. Одеса: «Фенікс»; 2020. 144 с.

33. Остапченко ЛІ, Синельник ТБ, Компанець ІВ. Біологічні мембрани та основи внутрішньоклітинної сигналізації. Теоретичні аспекти: навч. посіб. Київ: ВПЦ «Київський університет»; 2016. 639 с.

34. Пшиченко ВВ, Черно ВС, Чеботар ЛД та ін. Проксидатно-антиоксидантний статус серця щурів при дії глутамату натрію та корекції мелатоніном. Вісник проблем біології і медицини. 2023;(1):325-330.

35. Роговий ЮЄ, Злотар ОВ, Філіпова ЛО. Патофізіологія гепаторенального синдрому на поліуричній стадії сулемової нефропатії. Чернівці: «Місто»; 2012. 200 с.

36. Роговий ЮЄ, Колеснік ОВ, Бочаров АВ. Вплив води від'ємного окисно-відновного потенціалу на функцію нирок в олігуричній стадії сулемової нефропатії. Вісник наукових досліджень. 2017;1:129-132.

37. Семененко СБ. Структура хроноритмів кислоторегулювальної функції нирок під впливом блокади монооксиду нітрогену. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2011; 11(2):77-79.

38. Сірман ВМ, Борис РМ, Никитенко ОП та ін. Гостре ураження нирок при запальних процесах і шляхи їх корекції. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(1):349-368.

39. Таран ОВ, Назаренко СМ, Гутнік ОМ та ін. 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. 267-268.

40. 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.

41. Френкель ЮД, Гутнік ОМ, Козаєва РС та ін. 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.

42. Френкель ЮД, Зюзін ВО, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив епігалокатехін-3-галату та кверцетину на утворення активних форм

кисню та азоту в печінці щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті. Фізіол. журн. 2022; 68(1):20-27.

43. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив біофлавоноїдів на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в головному мозку щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2021;15(6):406-413.

44. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив модуляторів факторів транскрипції NF-κB і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в скелетних м'язах щурів за умов хронічної гіпомелатоніємії та вуглеводно-ліпідної дієти. Фізіол. журн. 2023;69(2):11-18.

45. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив піролідиндитіокарбамату амонію на утворення активних форм кисню та азоту в печінці щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;21(3):214-218.

46. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Дія мелатоніну та кверцетину на запалення та метаболізм за умов цілодобового освітлення та висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти. Фізіол. журн. 2024;70(1):43-51.

47. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Поліфеноли як засоби корекції оксидативно-нітрозативного стресу в скелетних м'язах щурів за умов експериментального метаболічного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;21(4):164-168.

48. Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Stress molecules in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. FEBS let. 2007;581:3723-3733.

49. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyan S et al. COVID-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol.* 2021 May;31(3):e2176.
50. Akimov O Ye, 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.
51. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol.* 2001;2:675-680.
52. Al-Husseini AMH, Al-Waely LAM, Kazem AAA, Mashkoor NR. Environmental effects of monosodium glutamate on (NF- κ B) levels in the male reproductive system of rats. *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci.* 2022;1029:012024.
53. Alothman S, Bin-Jumah M. Histomorphological Changes in Monosodium Glutamate Induced Hepato-renal Toxicity in Mice. *Int J Pharmacol.* 2019;15(4):449-456.
54. Anders HJ, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int.* 2013; 83:1010-1016.
55. Andrade-Oliveira V, Foresto-Neto O, Watanabe IKM et al. Inflammation in Renal Diseases: New and Old Players. *Front Pharmacol.* 2019 Oct 8;10:1192
56. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2013 Jan;149(1):84-91.
57. Ávila VF, Foresto-Neto O, Arias SCA et al. Pathogenic role of angiotensin II and the NF- κ B system in a model of malignant hypertensive nephrosclerosis. *Hypertens Res.* 2019 Jun;42(6):779-789.
58. 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.

59. Basak S, Kim H, Kearns JD et al. A fourth I κ B protein within the NF- κ B signaling module. *Cell*. 2007;128:369-381.
60. Basarab YaO, Netyukhailo LH. Effects of liposomal form of phosphatidylcholine on oxidative-nitrosative stress in renal tissues of rats in burn disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020;10(10):191-200.
61. Batotsyrenova E, Kashuro V, Ivanov M. The role of light desynchronosis in the development of stress-induced aging. *BIO Web Conf*. 2020;22:01006.
62. Bazhanova ED. Desynchronosis: Types, Main Mechanisms, Role in the Pathogenesis of Epilepsy and Other Diseases. *Life (Basel)*. 2022;12(8):1218.
63. Belayev LY, Palevsky PM. The link between acute kidney injury and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:149-154.
64. Bennett JM, Reeves G, Billman GE, Sturmberg JP. Inflammation-Nature's Way to Efficiently Respond to All Types of Challenges: Implications for Understanding and Managing "the Epidemic" of Chronic Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Nov 27;5:316.
65. Brusselle G, Bracke K. Targeting immune pathways for therapy in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Annals American Thoracic Society*. 2014;11:S322-S328.
66. Budkowska M, Cecerska-Heryć E, Marcinowska Z et al. The Influence of Circadian Rhythm on the Activity of Oxidative Stress Enzymes. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):14275.
67. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr*. 2013 Jan;109 Suppl 1:S1-34.
68. Canale D, Rodrigues M, Ferreira D et al. Programmed hypertension in rats treated with a NF- κ B inhibitor during nephrogenesis: renal mechanisms. *Hypertens Res*. 2011;34:693-700.

69. Casanova-Acebes M, Pitaval C, Weiss LA et al. Rhythmic modulation of the hematopoietic niche through neutrophil clearance. *Cell*. 2013 May 23;153(5):1025-1035.

70. Castagna A, Pizzolo F, Chiecchi L et al. Circadian exosomal expression of renal thiazide-sensitive NaCl cotransporter (NCC) and prostasin in healthy individuals. *Proteomics Clin Appl*. 2015 Jun;9(5-6):623-629.

71. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2021 Jul 28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547669/>

72. Chanda D, Ha H, Lee IK. The role of oxidative stress and systemic inflammation in diabetes and chronic kidney disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Aug 21;14:1272525.

73. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*. 2014 Jul 3;371(1):58-66.

74. Chen H, Zhu J, Liu Y et al. Lipopolysaccharide Induces Chronic Kidney Injury and Fibrosis through Activation of mTOR Signaling in Macrophages. *Am J Nephrol*. 2015;42(4):305-17.

75. Chen L, Deng H, Cui H et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2017;9(6):7204-7218.

76. Chen Y, Liu S, Leng SX. Chronic Low-grade Inflammatory Phenotype (CLIP) and Senescent Immune Dysregulation. *Clin Ther*. 2019 Mar;41(3):400-409.

77. Chen YQ, Chen HY, Tang QQ et al. Protective effect of quercetin on kidney diseases: From chemistry to herbal medicines. *Front Pharmacol*. 2022 Sep 2;13:968226.

78. Chi-Castañeda D, Ortega A. Circadian Regulation of Glutamate Transporters. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jun 21;9:340.
79. Chintam K, Chang AR. Strategies to Treat Obesity in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis*. 2021 Mar;77(3):427-439.
80. Cirillo P, Sautin YY, Kanellis J et al. Systemic inflammation, metabolic syndrome and progressive renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(5): 1384-1387.
81. Correa-Costa M, Braga TT, Semedo P et al. Pivotal role of Toll-like receptors 2 and 4, its adaptor molecule MyD88, and inflammasome complex in experimental tubule-interstitial nephritis. *PLoS One*. 2011;6(12):e29004.
82. Costello HM, Johnston JG, Juffre A et al. Circadian clocks of the kidney: function, mechanism, and regulation. *Physiol Rev*. 2022 Oct 1;102(4):1669-1701.
83. Cui Y, Gao H, Han S et al. Oleuropein Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Acute Kidney Injury In Vitro and In Vivo by Regulating Toll-Like Receptor 4 Dimerization. *Front Pharmacol*. 2021 Mar 24;12:617314.
84. Curtis AM, Bellet MM, Sassone-Corsi P, O'Neill LA. Circadian clock proteins and immunity. *Immunity*. 2014 Feb 20;40(2):178-186.
85. Czerkies M, Kwiatkowska K. Toll-Like Receptors and their Contribution to Innate Immunity: Focus on TLR4 Activation by Lipopolysaccharide. *Adv Cell Biol*. 2014;4:1-23.
86. Daenen K, Andries A, Mekahli D et al. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2019 Jun;34(6):975-991.
87. Denova L, Ivanov D. Influence of oxidative, carbonyl, and nitrosative stresses on the course of chronic kidney disease. *Kidneys*. 2022;11(1):53-61.
88. DiDonato JA, Mercurio F, Karin M. NF- κ B and the link between inflammation and cancer. *Immunol Rev*. 2012 Mar;246(1):379-400.

89. Dregan A, Charlton J, Chowienczyk P, Gulliford MC. Chronic inflammatory disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population-based cohort study. *Circulation*. 2014 Sep 2;130(10):837-844.

90. Eichenfield DZ, Troutman TD, Link VM et al. Tissue damage drives co-localization of NF- κ B, Smad3, and Nrf2 to direct Rev-erb sensitive wound repair in mouse macrophages. *Elife*. 2016 Jul 27;5.

91. Ellulu MS, Samouda H. Clinical and biological risk factors associated with inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2022; 22:16.

92. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jan 9;375(9709): 132-140.

93. Esteban V, Lorenzo O, Rupérez M et al. Angiotensin II, via AT1 and AT2 receptors and NF-kappaB pathway, regulates the inflammatory response in unilateral ureteral obstruction. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jun;15(6):1514-1529.

94. Esteban V, Ruperez M, Vita JR et al. Effect of simultaneous blockade of AT1 and AT2 receptors on the NFkappaB pathway and renal inflammatory response. *Kidney Int Suppl*. 2003 Oct;(86):S33-38.

95. Fanelli C, Arias SCA, Machado FG et al. Innate And Adaptive Immunity are Progressively Activated in Parallel with Renal Injury in the 5/6 Renal Ablation Model. *Sci Rep*. 2017 Jun 9;7(1):3192.

96. Faustino VD, Arias SCA, Ferreira Ávila V et al. Simultaneous activation of innate and adaptive immunity participates in the development of renal injury in a model of heavy proteinuria. *Biosci Rep*. 2018 Jul 12;38(4):BSR20180762.

97. Favero G, Trapletti V, Bonomini F et al. Oral Supplementation of Melatonin Protects against Fibromyalgia-Related Skeletal Muscle Alterations in Reserpine-Induced Myalgia Rats. *Int J Mol Sci.* 2017 Jun 29;18(7):1389.

98. Fedchenko T, Izmailova O, Shynkevych V et al. PPAR- γ Agonist Pioglitazone Restored Mouse Liver mRNA Expression of Clock Genes and Inflammation-Related Genes Disrupted by Reversed Feeding. *PPAR Res.* 2022 May 26;2022:7537210.

99. Felício JS, de Souza AC, Kohlmann N et al. Nocturnal blood pressure fall as predictor of diabetic nephropathy in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2010 Aug 13;9:36.

100. Firsov D, Bonny O. Circadian rhythms and the kidney. *Nat Rev Nephrol.* 2018 Oct;14(10):626-635.

101. Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA et al. Origins of lifetime health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet.* 2018 May 5;391(10132):1842-1852.

102. Fourati S, Cristescu R, Loboda A et al. Pre-vaccination inflammation and B-cell signalling predict age-related hyporesponse to hepatitis B vaccination. *Nat Commun.* 2016 Jan 8;7:10369.

103. Francescato HD, Costa RS, Scavone C, Coimbra TM. Parthenolide reduces cisplatin-induced renal damage. *Toxicology.* 2007 Jan 25;230(1):64-75.

104. Frenkel Y, Chernov V, Kostenko H et al. Dietary Supplementation with Resveratrol Attenuates Serum Melatonin Level, Pro-Inflammatory Response and Metabolic Disorder in Rats Fed High-Fructose High-Lipid Diet under Round-the-Clock Lighting. *Pathophysiology.* 2023 Feb; 30(1):37-47.

105. Frenkel Yu, Chernov V, Kostenko V. Complex effects of round-the-clock light and high-calorie carbohydrate-lipid diet on carbohydrate and lipid metabolism in rats. *Metab Clin Exp.* 2021; 116 (Suppl.):60.

106. Fujihara CK, Malheiros DM, Zatz R. Losartan-hydrochlorothiazide association promotes lasting blood pressure normalization and completely arrests long-term renal injury in the 5/6 ablation model. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007 Jun; 292(6):F1810-1818.

107. Fullerton JN, Gilroy DW. Resolution of inflammation: a new therapeutic frontier. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15:551-567.

108. Furman D, Campisi J, Verdin E et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019 Dec;25(12):1822-1832.

109. Gaston B, Reilly J, Drazen JM et al. Endogenous nitrogen oxides and bronchodilator S-nitrosothiols in human airways. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90(23):10957-10961.

110. Gibbs J, Ince L, Matthews L et al. An epithelial circadian clock controls pulmonary inflammation and glucocorticoid action. *Nat Med*. 2014 Aug;20(8): 919-926.

111. Gibbs JE, Blaikley J, Beesley S et al. The nuclear receptor REV-ERB α mediates circadian regulation of innate immunity through selective regulation of inflammatory cytokines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Jan 10;109(2):582-587.

112. Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2020 Feb;20(2):95-112.

113. Gonzalez-Vicente A, Hong N, Garvin JL. Effects of reactive oxygen species on renal tubular transport. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2019 Aug 1;317(2):F444-F455.

114. Guarner V, Rubio-Ruiz ME. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Interdiscip Top Gerontol*. 2015;40:99-106.

115. Gudkov AV, Komarova EA. p53 and the Carcinogenicity of Chronic Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016 Nov 1;6(11):a026161.

116. Guerreno-Vargas NN, Guzman-Ruiz M, Fuentes R et al. Shift work in rats results in increased inflammatory response after lipopolysaccharide administration: role for food consumption. *J Biol Rhythms.* 2015;30(4):318-330.

117. Guerra-Vargas NN, Salgado-Delgado R, Basualdo MC et al. Reciprocal interaction between the suprachiasmatic nucleus and the immune system tunes down the inflammatory response to lipopolysaccharide. *Neuroimmunol.* 2014; 273(1- 2):22-30.

118. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1938-1946.

119. Gyurászová M, Gurecká R, Bábíčková J, Tóthová L. Oxidative Stress in the Pathophysiology of Kidney Disease: Implications for Noninvasive Monitoring and Identification of Biomarkers. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Jan 23;2020:5478708.

120. Hamamura K, Matsunaga N, Ikeda E et al. Alterations of Hepatic Metabolism in Chronic Kidney Disease via D-box-binding Protein Aggravate the Renal Dysfunction. *J Biol Chem.* 2016 Mar 4;291(10):4913-4927.

121. Hand LE, Hopwood TW, Dickson SH et al. The circadian clock regulates inflammatory arthritis. *FASEB J.* 2016 Nov;30(11):3759-3770.

122. Hariri A, Mirian M, Zarrabi A et al. The circadian rhythm: an influential soundtrack in the diabetes story. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jun 27;14:1156757.

123. Haspel JA, Chettimada S, Shaik RS et al. Circadian rhythm reprogramming during lung inflammation. *Nat Commun.* 2014 Sep 11;5:4753.

124. Hayden MS, Ghosh S. NF- κ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions. *Gene Dev.* 2012;26:203-234.

125. He S, Zhang X, Qu S. Glutamate, Glutamate Transporters, and Circadian Rhythm Sleep Disorders in Neurodegenerative Diseases. *ACS Chem Neurosci.* 2019;10(1):175-181.

126. Hendrayani SF, Al-Harbi B, Al-Ansari MM et al. The inflammatory/cancer-related IL-6/STAT3/NF- κ B positive feedback loop includes AUF1 and maintains the active state of breast myofibroblasts. *Oncotarget.* 2016;7:41974-41985.

127. Henríquez-Olguín C, Altamirano F, Valladares D et al. Altered ROS production, NF- κ B activation and interleukin-6 gene expression induced by electrical stimulation in dystrophic mdx skeletal muscle cells. *BBA-Mol Basis Disc.* 2015;1852:1410-1419.

128. Hergenhan S, Holtkamp S, Scheiermann C. Molecular Interactions Between Components of the Circadian Clock and the Immune System. *J Mol Biol.* 2020 May 29;432(12):3700-3713.

129. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin a as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:139-148.

130. Hsu CY, Chang FC, Ng HY et al. Disrupted circadian rhythm in rats with nephrectomy-induced chronic kidney disease. *Life Sci.* 2012 Aug 21;91 (3-4):127-131.

131. Hua S, Ming Y, Cheng W et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020; 98:219-227.

132. Huang G, Ma H, Gan X et al. Circadian misalignment leads to changes in cortisol rhythms, blood biochemical variables and serum miRNA profiles. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021 Aug 27;567:9-16.

133. Huang JQ, Lu M, Ho CT. Health benefits of dietary chronobiotics: beyond resynchronizing internal clocks. *Food Funct.* 2021 Jul 21;12(14):6136-56.
134. Icardi A, Paoletti E, De Nicola L et al. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: The potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:1672-1679.
135. Iglesias P, Díez JJ. Adipose tissue in renal disease: clinical significance and prognostic implications. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Jul;25(7):2066-2077.
136. Izak-Shirian F, Najafi-Asl M, Azami B et al. Quercetin exerts an ameliorative effect in the rat model of diclofenac-induced renal injury through mitigation of inflammatory response and modulation of oxidative stress. *Europ J Inflam.* 2022;20:1-10.
137. Izmailova O, Kabaliei A, Shynkevych V et al. PPAR γ agonist pioglitazone influences diurnal kidney medulla mRNA expression of core clock, inflammation-, and metabolism-related genes disrupted by reverse feeding in mice. *Physiol Rep.* 2022 Dec;10(23):e15535.
138. Johnston JG, Pollock DM. Circadian regulation of renal function. *Free Radic Biol Med.* 2018 May 1;119:93-107.
139. Jomova K, Ratova R, Alomar SY et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol.* 2023 Oct;97(10):2499-574.
140. Juffre A, Gumz ML. Recent advances in understanding the kidney circadian clock mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2024 Mar 1;326(3):F382-F393.
141. Kadatane SP, Satariano M, Massey M et al. Role of Inflammation in CKD. *Cells.* 2023; 12(12):1581.

142. Kadhim H, Tabarki B, Verellen G et al. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of periventricular leukomalacia. *Neurology*. 2001;56:1278-1284.

143. Kaminska B. MAPK signalling pathways as molecular targets for anti-inflammatory therapy--from molecular mechanisms to therapeutic benefits. *BBA*. 2005;1754:253-262.

144. Kim CW, Chang Y, Sung E et al. Sleep duration and quality in relation to chronic kidney disease and glomerular hyperfiltration in healthy men and women. *PLoS One*. 2017 Apr 19;12(4):e0175298.

145. Kim M, de la Peña JB, Cheong JH, Kim HJ. Neurobiological Functions of the Period Circadian Clock 2 Gene, *Per2*. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018 Jul 1;26(4):358-367.

146. Kinash OV, Yeroshenko GA, Shevchenko KV et al. Remodeling of the wall of the ascending colon in rats under the influence of the food additives complex. *Світ медицини та біології*. 2023;2(84):213-218.

147. Knutson KL, Lash J, Ricardo AC et al. Habitual sleep and kidney function in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort study. *J Sleep Res*. 2018 Apr;27(2):281-289.

148. Kostenko V, Akimov O, Gutnik O et al. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon*. 2023 Apr 16;9(5):e15551.

149. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility. *Cell*. 2015;160:816-827.

150. 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.

151. Kshirsagar AV, Craig RG, Moss KL et al. Periodontal disease adversely affects the survival of patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2009;75:746-751.

152. Kumar M, Dev S, Khalid MU et al. The Bidirectional Link Between Diabetes and Kidney Disease: Mechanisms and Management. *Cureus.* 2023 Sep 20;15(9):e45615.

153. Kumar V, Abbas A, Aster J, eds. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*; 10th Edition. Elsevier; 2020. 3830 p.

154. Kuryata O, Akimov O, Denisenko S et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis management among diabetic patients: molecular mechanisms and clinical potential. *Romanian J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2023;30(4):481-493.

155. Kuznetsova TY, Solovyova NV, Solovyov VV, Kostenko VO. Antioxidant activity of melatonin and glutathione interacting with hydroxyl- and superoxide anion radicals. *Ukr Biochem J.* 2017 Nov-Dec;89(6):22-30.

156. Kyriakis JM, Avruch J. Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. *Physiol Rev.* 2001;81:807-869.

157. Lawrence T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009 Dec;1(6):a001651.

158. Lee B, Li A, Hansen KF et al. CREB influences timing and entrainment of the SCN circadian clock. *J Biol Rhythms.* 2010 Dec;25(6):410-420.

159. Lee FT, Cao Z, Long DM et al. Interactions between angiotensin II and NF-kappaB-dependent pathways in modulating macrophage infiltration in experimental diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug;15(8):2139-2151.

160. Lee Y, Wisor JP. Multi-Modal Regulation of Circadian Physiology by Interactive Features of Biological Clocks. *Biology (Basel)*. 2021 Dec 24;11(1):21.
161. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012;379:165-180.
162. Li J, Huang Z, Hou J et al. Sleep and CKD in Chinese Adults: A Cross-Sectional Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Jun 7;12(6):885-892.
163. Li R, Wang G, Liu R et al. Wan Z. Quercetin improved hepatic circadian rhythm dysfunction in middle-aged mice fed with vitamin D-deficient diet. *J Physiol Biochem*. 2024 Feb;80(1):137-147.
164. Li XQ, Liu H, Meng Y et al. Critical roles of cytokine storm and secondary bacterial infection in acute kidney injury development in COVID-19: A multi-center retrospective cohort study. *J Med Virol*. 2021 Dec;93(12):6641-6652.
165. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017;2:17023.
166. Liu Z, Wang M, Zhang C et al. Molecular Functions of Ceruloplasmin in Metabolic Disease Pathology. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022 Mar 3;15:695-711.
167. Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Prog Neuro-Psychoph*. 2014;48:102-111.
168. Luo S, Lei H, Qin H, Xia Y. Molecular mechanisms of endothelial NO synthase uncoupling. *Curr Pharm Des*. 2014;20(22):3548-3553.
169. Lurbe E, Redon J, Kesani A et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2002 Sep 12;347(11):797-805.

170. Machado FG, Poppi EP, Fanelli C et al. AT1 blockade during lactation as a model of chronic nephropathy: mechanisms of renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008 Jun;294(6):F1345-353.

171. Makris KC, Heibati B, Narui SZ. Chrono-modulated effects of external stressors on oxidative stress and damage in humans: A scoping review on night shift work. *Environ Int*. 2023;178:108048.

172. Malard B, Lambert C, Kellum JA. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Med Exp*. 2018 May 4;6(1):12.

173. Man K, Loudon A, Chawla A. Immunity around the clock. *Science*. 2016 Nov 25;354(6315):999-1003.

174. Marcuccilli M, Chonchol M. NAFLD and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17:562.

175. Markowska M, Niemczyk S, Romejko K. Melatonin Treatment in Kidney Diseases. *Cells*. 2023 Mar 8;12(6):838.

176. Markus RP, Cecon E, Pires-Lapa MA. Immune-pineal axis: nuclear factor κ B (NF- κ B) mediates the shift in the melatonin source from pinealocytes to immune competent cells. *Int J Mol Sci*. 2013 May 24;14(6):10979-10997.

177. Masri S, Kinouchi K, Sassone-Corsi P. Circadian clocks, epigenetics, and cancer. *Current Opinion in Oncology*. 2015;27(1):50-56.

178. Mazzocchi G, De Cata A, Piepoli A, Vinciguerra M. The circadian clock and the hypoxic response pathway in kidney cancer. *Tumour biology: the Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2014;35(1):1-7.

179. Mazzocchi G, Piepoli A, Carella M et al. Altered expression of the clock gene machinery in kidney cancer patients. *Biomed Pharmacother*. 2012;66(3):175-179.

180. McDade TW, Adair L, Feranil AB, Kuzawa C. Positive antibody response to vaccination in adolescence predicts lower C-reactive protein concentration in young adulthood in the Philippines. *Am J Hum Biol.* 2011 May-Jun;23(3):313-318.

181. McMahon GM. Biomarkers in Nephrology. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62:165-178.

182. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell.* 2010;140:771-776.

183. Méndez-Ferrer S, Lucas D, Battista M, Frenette PS. Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations. *Nature.* 2008 Mar 27;452(7186):442-447.

184. Mihai S, Codrici E, Popescu ID et al. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. *J Immunol Res.* 2018 Sep 6;2018:2180373.

185. Miller GE, Chen E, Parker KJ. Psychological stress in childhood and susceptibility to the chronic diseases of aging: moving toward a model of behavioral and biological mechanisms. *Psychol Bull.* 2011 Nov;137(6):959-997.

186. Minihaane AM, Vinoy S, Russell WR et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr.* 2015;114(7):999-1012.

187. Mohandas R, Douma LG, Scindia Y, Gumz ML. Circadian rhythms and renal pathophysiology. *J Clin Invest.* 2022 Feb 1;132(3):e148277.

188. Mohd Azmi NAS, Juliana N, Azmani S et al. Cortisol on Circadian Rhythm and Its Effect on Cardiovascular System. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Jan 14;18(2):676.

189. Mohiuddin SS, Manjrekar P. Role of ceruloplasmin as a low grade chronic inflammatory marker and activated innate immune system in

pathogenesis of diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord Control*. 2018;5(4):148-153.

190. Morrone LF, Bolasco P, Camerini C et al. Vitamin D in patients with chronic kidney disease: A position statement of the Working Group “Trace Elements and Mineral Metabolism” of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol*. 2016;29:305-328.

191. Munoz Mendoza J, Isakova T, Cai X et al. Inflammation and elevated levels of fibroblast growth factor 23 are independent risk factors for death in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017;91:711-719.

192. Murakami A, Ohigashi H. Targeting NOX, INOS, COX-2 in inflammatory cells: chemoprevention using food phytochemicals. *Int J Cancer*. 2007;121:2357-2363.

193. Mykytenko AO, Matsytska YK, Akimov OY. Influence of lipopolysaccharide and the general adaptation syndrome on the development of oxidative-nitrosative stress in the lacrimal glands of rats. *Fiziol Zh*. 2023;69(2):71-77.

194. Myung J, Wu MY, Lee CY et al. The Kidney Clock Contributes to Timekeeping by the Master Circadian Clock. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 5;20(11):2765.

195. Narasimamurthy R, Hatori M, Nayak SK et al. Circadian clock protein cryptochrome regulates the expression of proinflammatory cytokines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012 Jul 31;109(31):12662-12667.

196. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010;140:871-882.

197. Nguyen KD, Fentress SJ, Qiu Y et al. Circadian gene Bmal1 regulates diurnal oscillations of Ly6C(hi) inflammatory monocytes. *Science*. 2013 Sep 27;341(6153):1483-1488.

198. Noce A, Albanese M, Marrone G et al. Ultramicronized Palmitoylethanolamide (um-PEA): A New Possible Adjuvant Treatment in COVID-19 patients. *Pharmaceuticals*. 2021;14:336.
199. Noce A, Canale MP, Capria A et al. Coronary artery calcifications predict long term cardiovascular events in non diabetic Caucasian hemodialysis patients. *Aging* 2015;7:269-279.
200. Noce A, Marrone G, Rovella V et al. Beneficial effects of physical activity on uremic sarcopenia. *Med dello Sport*. 2018;71:370-392.
201. Norman JT, Clark IM, Garcia PL. Hypoxia promotes fibrogenesis in human renal fibroblasts. *Kidney Int*. 2000;58:2351-2366.
202. O'Callaghan EK, Anderson ST, Moynagh PN, Coogan AN. Long-lasting effects of sepsis on circadian rhythms in the mouse. *PLoS One*. 2012;7(10):e47087.
203. Oishi K, Kasamatsu M, Ishida N. Gene- and tissue-specific alterations of circadian clock gene expression in streptozotocin-induced diabetic mice under restricted feeding. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Apr 30;317(2):330-334.
204. Okabe C, Borges RL, de Almeida DC et al. NF- κ B activation mediates crystal translocation and interstitial inflammation in adenine overload nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013 Jul 15;305(2):F155-163.
205. Okada Y, Okada M. Quercetin, caffeic acid and resveratrol regulate circadian clock genes and aging-related genes in young and old human lung fibroblast cells. *Mol Biol Rep*. 2020 Feb;47(2):1021-1032.
206. Olvera Alvarez HA, Kubzansky LD, Campen MJ, Slavich GM. Early life stress, air pollution, inflammation, and disease: An integrative review and immunologic model of social-environmental adversity and lifespan health. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Sep;92:226-242.

207. Paragliola RM, Corsello A, Troiani E et al. Cortisol circadian rhythm and jet-lag syndrome: evaluation of salivary cortisol rhythm in a group of eastward travelers. *Endocrine*. 2021 Aug;73(2):424-430.
208. Park J, Min JS, Kim B et al. Mitochondrial ROS govern the LPS-induced pro-inflammatory response in microglia cells by regulating MAPK, NF- κ B pathways. *Neurosci Lett*. 2015;584:191-196.
209. Pasparakis M, Luedde T, Schmidt-Supprian M. Dissection of the NF- κ B signalling cascade in transgenic and knockout mice. *Cell Death Differ*. 2006;13:861-872.
210. Pastore A, Noce A, Di Giovamberardino G et al. Homocysteine, cysteine, folate and vitamin B12 status in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2015; 28:571-576.
211. Peng X, Fan R, Xie L et al. A Growing Link between Circadian Rhythms, Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 3;23(1):504.
212. Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R. Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Food Nutr Res*. 2012;56:10.3402/fnr.v56i0.17252.
213. Piko N, Bevc S, Hojs R, Ekart R. The Role of Oxidative Stress in Kidney Injury. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Sep 16;12(9):1772.
214. Pitsillou E, Liang J, Hung A, Karagiannis TC. The circadian machinery links metabolic disorders and depression: A review of pathways, proteins and potential pharmacological interventions. *Life Sci*. 2021 Jan 15;265:118809.
215. Pizarro A, Hayer K, Lahens NF, Hogenesch JB. CircaDB: a database of mammalian circadian gene expression profiles. *Nucleic Acids Res*. 2013;41:D1009-1013.
216. Podkowin´ska A, Formanowicz D. Chronic Kidney Disease as Oxidative Stress and Inflammatory-Mediated Cardiovascular Disease. *Antioxidants*. 2020; 9:752.

217. Poulouse N, Raju R. Sirtuin regulation in aging and injury. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Nov;1852(11):2442-2455.

218. Qi W, Qi W, Xiong D, Long M. Quercetin: Its Antioxidant Mechanism, Antibacterial Properties and Potential Application in Prevention and Control of Toxipathy. *Molecules*. 2022 Oct 3;27(19):6545.

219. 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.

220. Quinto BM, Iizuka IJ, Monte JC et al. TNF- α depuration is a predictor of mortality in critically ill patients under continuous veno-venous hemodiafiltration treatment. *Cytokine*. 2015 Feb;71(2):255-260.

221. Rahman SA, Wright KP Jr, Lockley SW et al. Characterizing the temporal dynamics of melatonin and cortisol changes in response to nocturnal light exposure. *Sci Rep*. 2019;9:19720.

222. Ran J, Tao C, Zhang S et al. Circadian syndrome is associated with the development of chronic kidney disease and rapid decline in kidney function in middle-aged and elder adults: a China nationwide cohort study. *J Nutr Health Aging*. 2024 Jan;28(1):100011.

223. Ravarotto V, Simioni F, Pagnin E et al. Oxidative stress – chronic kidney disease – cardiovascular disease: A vicious circle. *Life Sci*. 2018;210:125-131.

224. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radical Biol Med*. 2010;49:1603-1616.

225. Ridker PM. A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb 16;67(6):712-723.

226. Rohleder N. Stimulation of systemic low-grade inflammation by psychosocial stress. *Psychosom Med*. 2014 Apr;76(3):181-189.

227. Rossaint J, Oehmichen J, Van Aken H et al. FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD. *J Clin Invest.* 2016; 126:962-974.

228. Rubartelli A, Lotze MT. Inside, outside, upside down: damage-associated molecular-pattern molecules (DAMPs) and redox. *Trends immunol.* 2007;28:429-436.

229. Russcher M, Chaves I, Lech K et al. An observational study on disturbed peripheral circadian rhythms in hemodialysis patients. *Chronobiol Int.* 2015;32(6):848-857.

230. Sagmeister MS, Harper L, Hardy RS. Cortisol excess in chronic kidney disease – A review of changes and impact on mortality. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jan 17;13:1075809.

231. Sanggaard KM, Hannibal J, Fahrenkrug J. Serotonin inhibits glutamate- but not PACAP-induced per gene expression in the rat suprachiasmatic nucleus at night. *Eur J Neurosci.* 2003 Mar;17(6):1245-1252.

232. Satapathy SK, Garg S, Chauhan R et al. Beneficial effects of tumor necrosis factor- α inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1946-1952.

233. Scott GS, Bowman SR, Smith T et al. Glutamate-stimulated peroxynitrite production in a brain-derived endothelial cell line is dependent on N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor activation. *Biochem Pharmacol.* 2007 Jan 15;73(2):228-36.

234. Scurt FG, Ganz MJ, Herzog C et al. Association of metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Obes Rev.* 2024 Jan;25(1):e13649.

235. Semenko AV, Murdasov YV, Kirichenko SV et al. Influence of melatonin on the kidneys of rats with experimental diabetes mellitus type 2. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* 2020;11(3):384-391.

236. Sharma A. Monosodium glutamate-induced oxidative kidney damage and possible mechanisms: a mini-review. *J Biomed Sci.* 2015 Oct 22;22:93.

237. Shen-Orr SS, Furman D, Kidd BA et al. Defective Signaling in the JAK-STAT Pathway Tracks with Chronic Inflammation and Cardiovascular Risk in Aging Humans. *Cell Syst.* 2016 Oct 26;3(4):374-384.e4.

238. Shlykova O, Izmailova O, Kabaliei A et al. PPAR γ stimulation restored lung mRNA expression of core clock, inflammation- and metabolism-related genes disrupted by reversed feeding in male mice. *Physiol Rep.* 2023 Sep;11(17):e15823.

239. Si TL, Liu Q, Ren YF et al. Enhanced anti-inflammatory effects of DHA and quercetin in lipopolysaccharide-induced RAW264.7 macrophages by inhibiting NF- κ B and MAPK activation. *Mol Med Rep.* 2016 Jul;14(1):499-508.

240. Silver AC, Arjona A, Walker WE, Fikrig E. The circadian clock controls toll-like receptor 9-mediated innate and adaptive immunity. *Immunity.* 2012 Feb 24;36(2):251-261.

241. Singer K, Lumeng CN. The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity. *J Clin Invest.* 2017 Jan 3;127(1):65-73.

242. Solocinski K, Gumz ML. The Circadian Clock in the Regulation of Renal Rhythms. *J Biol Rhythms.* 2015;30(6):470-486.

243. Solocinski K, Richards J, All S et al. Transcriptional regulation of NHE3 and SGLT1 by the circadian clock protein Per1 in proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015 Dec 1;309(11):F933-942.

244. Soriano S, González L, Martín-Malo A et al. C-reactive protein and low albumin are predictors of morbidity and cardiovascular events in chronic kidney disease (CKD) 3-5 patients. *Clin Nephrol.* 2007 Jun;67(6):352-357.

245. Spanagel R, Pendyala G, Abarca C et al. The clock gene *Per2* influences the glutamatergic system and modulates alcohol consumption. *Nat Med*. 2005 Jan;11(1):35-42.

246. Spengler ML, Kuropatwinski KK, Comas M et al. Core circadian protein CLOCK is a positive regulator of NF- κ B-mediated transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Sep 11;109(37):E2457-65.

247. Spurny-Dworak B, Reed MB, Handschuh P et al. The influence of season on glutamate and GABA levels in the healthy human brain investigated by magnetic resonance spectroscopy imaging. *Hum Brain Mapp*. 2023 Apr 15;44(6):2654-2663.

248. Stankov S. Definition of Inflammation, Causes of Inflammation and Possible Anti-inflammatory Strategies. *Open Inflamm J*. 2012;5:1-9.

249. Stenvinkel P, Chertow GM, Devarajan P et al. Chronic Inflammation in Chronic Kidney Disease Progression: Role of Nrf2. *Kidney Int Rep*. 2021 May 4;6(7):1775-1787.

250. Straub RH, Cutolo M, Pacifici R. Evolutionary medicine and bone loss in chronic inflammatory diseases – A theory of inflammation-related osteopenia. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 Oct;45(2):220-228.

251. Straub RH, Schradin C. Chronic inflammatory systemic diseases: An evolutionary trade-off between acutely beneficial but chronically harmful programs. *Evol Med Public Health*. 2016 Jan 27;2016(1):37-51.

252. Straub RH The brain and immune system prompt energy shortage in chronic inflammation and ageing. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:743-751.

253. Su G, Song H, Lanka V et al. Stress Related Disorders and the Risk of Kidney Disease. *Kidney Int Rep*. 2021 Jan 13;6(3):706-715.

254. Su W, Xie Z, Guo Z et al. Altered clock gene expression and vascular smooth muscle diurnal contractile variations in type 2 diabetic db/db mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Feb 1;302(3):H621-633.

255. Taccone-Gallucci M, Noce A, Bertucci P et al.. Chronic treatment with statins increases the availability of selenium in the antioxidant defence systems of hemodialysis patients. *J Trace Elem Med Biol.* 2010 Jan;24(1):27-30.
256. Takeuchi O, Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell.* 2010;140:805-820.
257. Tamma G, Valenti G, Grossini E et al. Aquaporin Membrane Channels in Oxidative Stress, Cell Signaling, and Aging: Recent Advances and Research Trends. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Mar 27;2018:1501847.
258. Taniguchi K, Karin M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol.* 2018 May;18(5):309-324.
259. Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis.* 2014 Oct;64(4):638-652.
260. Tawfik M, Al-Badr N. Adverse Effects of Monosodium Glutamate on Liver and Kidney Functions in Adult Rats and Potential Protective Effect of Vitamins C and E. *Food Nutr Sci.* 2012;3(5):651-659.
261. Thongsepee N, Martviset P, Chantree P et al. Daily consumption of monosodium glutamate pronounced hypertension and altered renal excretory function in normotensive and hypertensive rats. *Heliyon.* 2022 Oct 5;8(10):e10972.
262. Tinti F, Lai S, Noce A et al. Chronic Kidney Disease as a Systemic Inflammatory Syndrome: Update on Mechanisms Involved and Potential Treatment. *Life (Basel).* 2021 May 5;11(5):419.
263. Tischkau SA, Mitchell JW, Tyan SH et al. Ca²⁺/cAMP response element-binding protein (CREB)-dependent activation of Per1 is required for light-induced signaling in the suprachiasmatic nucleus circadian clock. *J Biol Chem.* 2003 Jan 10;278(2):718-723.

264. Tu E, Pearlmutter P, Tiangco M et al. Comparison of Colorimetric Analyses to Determine Cortisol in Human Sweat. *ACS Omega*. 2020 Mar 31;5(14):8211-8218.

265. Umbro I, Gentile G, Tinti F et al. Recent advances in pathophysiology and biomarkers of sepsis- induced acute kidney injury. *J Infect*. 2016;72:131-142.

266. Varela ML, Mogildea M, Moreno I, Lopes A. Acute Inflammation and Metabolism. *Inflammation*. 2018 Aug;41(4):1115-1127.

267. Verschoor CP, Lelic A, Parsons R et al. Serum C-Reactive Protein and Congestive Heart Failure as Significant Predictors of Herpes Zoster Vaccine Response in Elderly Nursing Home Residents. *J Infect Dis*. 2017 Jul 15;216(2):191-197.

268. Verzola D, Cappuccino L, D'Amato E et al. Enhanced glomerular Toll-like receptor 4 expression and signaling in patients with type 2 diabetic nephropathy and microalbuminuria. *Kidney Int*. 2014 Dec;86(6):1229-1243.

269. Wald R, Quinn RR, Luo J et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA*. 2009; 302:1179-1185.

270. Wang F, Yuan Q, Chen F et al. Fundamental Mechanisms of the Cell Death Caused by Nitrosative Stress. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Sep 20;9:742483.

271. Wang J, Liu Y, Wang Y, Sun L. The Cross-Link between Ferroptosis and Kidney Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 May 3;2021:6654887.

272. White S, Lin L, Hu K. NF- κ B and tPA Signaling in Kidney and Other Diseases. *Cells*. 2020 May 29;9(6):1348.

273. Wilking M, Ndiaye M, Mukhtar H, Ahmad N. Circadian rhythm connections to oxidative stress: implications for human health. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Jul 10;19(2):192-208.

274. Wuerzner G, Firsov D, Bonny O. Circadian glomerular function: from physiology to molecular and therapeutical aspects. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(8):1475-1480.

275. Xiao H, Shao X, Gao P et al. Metabolic Syndrome Components and Chronic Kidney Disease in a Community Population Aged 40 Years and Older in Southern China: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022;15:839-848

276. Xiong Y, Zhong Q, Zhang Y et al. The association between circadian syndrome and chronic kidney disease in an aging population: a 4-year follow-up study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Apr 26;15:1338110.

277. Yachmin AI, Bilash VP, Yeroshenko GA et al. Remodeling of the rat gastric wall components under the effect of complex food additives. *Світ медицини та біології*. 2021;(1)75:235–238.

278. Yachmin AI, Yeroshenko GA, Shevchenko KV et al. Remodeling of the gastric fundic vasculature under the effect of complex of monosodium glutamate, sodium nitrite and ponceau 4R. *Світ медицини та біології*. 2021;(4)78:255-261.

279. Yamada H, Yatsushiro S, Ishio S et al. Metabotropic glutamate receptors negatively regulate melatonin synthesis in rat pinealocytes. *J Neurosci*. 1998 Mar 15;18(6):2056-2062.

280. 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.

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

282. 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.

283. Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV et al. The features of the normal ultrastructure of the rat duodenum and under the combined effect of the food additives complex. *Wiad Lek.* 2022;75(6):1466-1470.

284. Yin Y, Xu N, Qin T et al. Astaxanthin Provides Antioxidant Protection in LPS-Induced Dendritic Cells for Inflammatory Control. *Mar Drugs.* 2021 Sep 23;19(10):534.

285. Yoo JY, Cha DR, Kim B et al. LPS-Induced Acute Kidney Injury Is Mediated by Nox4-SH3YL1. *Cell Rep.* 2020 Oct 20;33(3):108245.

286. Zamanian MY, Soltani A, Khodarahmi Z et al. Targeting Nrf2 signaling pathway by quercetin in the prevention and treatment of neurological disorders: An overview and update on new developments. *Fundam Clin Pharmacol.* 2023 Dec;37(6):1050-1064.

287. Zečević K, Popović N, Vuksanović Božarić A et al. Timing Is Important – Management of Metabolic Syndrome According to the Circadian Rhythm. *Biomedicines.* 2023; 11(4):1171.

288. Zhang H, Sun SC. NF- κ B in inflammation and renal diseases. *Cell Biosci.* 2015 Nov 16;5:63.

289. Zhang J, Fu L, Shi J et al. The risk of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2013 Oct 25;8(10):e78151.

290. Zhang R, Lahens NF, Ballance HI et al. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014;111(45):16219-16224.

291. Zhou Y, Hong Y, Huang H. Triptolide Attenuates Inflammatory Response in Membranous Glomerulo-Nephritis Rat via Downregulation of NF- κ B Signaling Pathway. *Kidney and Blood Pressure Res.* 2016;41:901-910.
292. Zimmet P, Alberti KGMM, Stern N et al. The Circadian Syndrome: is the Metabolic Syndrome and much more! *J Intern Med.* 2019 Aug;286(2):181-191.
293. Zindl J, Kubes P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in Immunity and Sterile Inflammation. *Annu Rev Pathol.* 2020 Jan 24;15:493-518.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Гутнік ОМ, Сілкова ОВ, Хміль ДО, Костенко ВО. Вплив модуляторів циркадіанного ритму на екскреторну та натрійрегулювальну функцію нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Український журнал нефрології та діалізу. 2024;(2):52-61. DOI: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.08. (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача: проведення експерименту, лабораторні дослідження, аналіз літературних джерел, аналіз результатів, написання статті; О.В. Сілкова здійснювала консультативну допомогу щодо статистичного аналізу отриманих даних; Д.О. Хміль брав допоміжну участь у проведенні експерименту та лабораторних досліджень; В.О. Костенку належить концепція та дизайн дослідження, керівництво роботою).*

2. Гутнік ОМ, Назаренко СМ, Костенко ВО. Вплив кверцетину на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахаридіндукованої системної запальної відповіді. Фізіол. журн. 2024;70(4):33-41. DOI: 10.15407/fz70.04.033 (Scopus, Q4) *(Особистий внесок здобувача – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті; С.М. Назаренко брала допоміжну участь у проведенні експерименту та лабораторних досліджень; В.О. Костенко здійснював загальне керівництво дослідженням).*

3. Гутнік ОМ, Костенко ВО. Вплив глутамату натрію на продукцію активних форм кислорода та нітрогену в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;24(3):108-112. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.3.108> (*Особистий внесок здобувача – одержано результати експериментальних досліджень, проведено їхню статистичну обробку та аналіз, підготовлено рукопис статті. Костенко В.О. здійснював загальне керівництво дослідженням*).

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

4. 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. (Безпосередньо дисертантом проаналізовано результати щодо ролі кверцетину як засобу патогенетичної терапії системної запальної відповіді).

5. 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. 267-268. (Безпосередньо дисертантом обговорено результати щодо дії модуляторів редоксчутливих транскрипційних чинників (глутамату, мелатоніну та кверцетину) на функціонально-метаболічний стан нирок при ліпополісахарид-індукованій системній запальній відповіді).

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

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

8. Костенко ВО, Рябушко РМ, Адамович ІМ, Гутнік ОМ, Моргун ЄО, Романцева ТО. Фенотипи системної запальної відповіді: спільні риси, унікальні особливості, експериментальне моделювання. XXIII читання В.В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (16-17 травня 2024 року). Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2024. С. 62-63. (Безпосередньо дисертантом проаналізовано результати щодо особливостей розвитку низькоінтенсивного фенотипу системної запальної відповіді при гострому десинхронозі).

9. Гутнік ОМ. Роль мелатоніну і кверцетину у відновленні функцій нирок при гострому десинхронозі та системній запальній відповіді.

Клінічна анатомія та патологічна фізіологія: значущість для формування клінічного мислення майбутнього лікаря: збірник матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції (м.Одеса, 4 жовтня 2024 р.). Одеса: Олді+; 2024. С. 61-62.

3) які додатково відображають наукові результати дисертації:

10. Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, Kostenko H, Kostenko V, Romantseva T, Morhun Y, Nazarenko S, Taran O. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon*. 2023 Apr;9(5):e15551. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15551. (Scopus, Q1) (Безпосередньо дисертантом проаналізовано результати щодо ролі порушень циркадіанних ритмів у патогенезі низькоінтенсивного фенотипу системної запальної відповіді).

11. Гутнік ОМ, Волкова ОА, Костенко ВО, Міщенко АВ, Акімов ОЄ, Костенко ВГ. Технологія експериментального моделювання гострого десинхронозу. Реєстраційна картка технології (РКТ): державний реєстраційний № 0624U000094. *(Здобувачу належать ідея та методика реалізації технології експериментального моделювання гострого десинхронозу).*

Додаток Б**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. VIII Національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р., публікація матеріалів).

2. 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).

3. Пленум Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р., публікація матеріалів).

4. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р., публікація матеріалів).

5. XXIII читання В.В. Підвисоцького (Одеса, 16-17 травня 2024 р., публікація матеріалів).

6. Всеукраїнська науково-практична конференція «Клінічна анатомія та патологічна фізіологія: значущість для формування клінічного мислення майбутнього лікаря» (Одеса, 4 жовтня 2024 р., публікація матеріалів).

Додаток В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

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



Юрій КОТЛЯР

« 18 »  2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

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

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

3. Джерело інформації:

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

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

5. Термін впровадження: вересень-грудень 2023 р.

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

7. Зауваження і пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження:

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



Микола КЛИМЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної роботи
Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету,
доктор медичних наук, професор,

Вадим ВІЗІР

« 26 » 06 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження: Роль порушень циркадіанного осцилятора на функції нирок шурів.

2. Установа, автор: Полтавський державний медичний університет МОЗ України, кафедра патофізіології, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011. Асп. Гутнік Олександр Михайлович.

3. Джерело інформації:

Гутнік ОМ, Сілкова ОВ, Хміль ДО, Костенко ВО. Вплив модуляторів циркадіанного ритму на екскреторну та натрійрегулювальну функцію нирок шурів за умов гострого десинхронізму та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Український журнал нефрології та діалізу. 2024;(2):52-61. DOI: 10.31450/ukrjnd.2(82).2024.08.

4. Де впроваджено: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. Кафедра патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології,

5. Форма впровадження: навчальний процес, у курсі лекцій та практичних занять за темами «Патофізіологія нирок».

6. Ефективність впровадження: викладається додаткова інформація, що сприяє кращому засвоєнню матеріалу.

7. Строки впровадження: березень-травень 2024 р.

8. Зауваження та пропозиції: Немає.

9. Обговорено на засіданні кафедри « 21 » 06 2024 р., протокол № 15

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка кафедри патологічної фізіології

з курсом нормальної фізіології

Запорізького державного медико-фармацевтичного університету,

д.мед.н., професор

Ольга ГАНЧЕВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

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



Аркадій ШУЛЬГАЙ
2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

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

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

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

4. *Базова установа, яка проводить впровадження:* Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. Кафедра патологічної фізіології.

5. *Термін впровадження:* 2023-2024 н.р.

6. *Форма впровадження:* навчальний процес, у курсі лекцій та практичних занять за темою «Запалення».

7. *Зауваження і пропозиції:* Не вносилися.

8. *Обговорено на засіданні кафедри «13» червня 2024 р., протокол № 6.*

Відповідальна за впровадження:
завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського національного медичного
університету імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України,
д.мед.н., професорка

Ольга ДЕНЕФІЛЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

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

Валентин Дворник



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Глутаматергічні механізми розвитку гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

2. Установа-розробник, автор: Полтавський державний медичний університет МОЗ України, кафедра патофізіології, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36000. Аспіранти Гутнік Олександр Михайлович, Волкова Оксана Анатоліївна.

3. Джерело інформації:

Гутнік О.М., Костенко В.О. Вплив глутамату натрію на продукцію активних форм оксигена та нітрогену в тканинах нирок щурів за умов гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024; 24(3): 108-112. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.3.108>.

Волкова О.А., Акімов О.Є., Костенко В.О. Вплив глутамату натрію на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу у великих півкулях головного мозку щурів при поєднанні зміни циклу «світло-темрява» та системної запальної відповіді. Сучасні медичні технології. 2024; 2:115-121. Doi:10.14739/mmt.2024.2.300688.

Гутнік ОМ, Волкова ОА, Костенко ВО, Міщенко АВ, Акімов ОС, Костенко ВГ. Технологія експериментального моделювання гострого десинхронозу. Реєстраційна картка технології (РТК): державний реєстраційний № 0624U000094.

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

5. Терміни впровадження: жовтень - грудень 2024 р.

6. Результати впровадження: використання результатів наукових досліджень Гутніка Олександра Михайловича, Волкової Оксани Анатоліївни в навчальному процесі дозволяє розширити знання здобувачів вищої освіти про роль глутаматергічних механізмів розвитку гострого десинхронозу та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

7. Зауваження та пропозиції: немає.

8. Обговорено на засіданні кафедри 7 січня 2025 р., протокол № 10.

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

Віталій Костенко