

Міністерство охорони здоров'я України  
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

Швайковська Олена Олегівна

УДК 616.316-002:599.323.4

## ДИСЕРТАЦІЯ

РОЛЬ РЕДОКСЧУТЛИВИХ ФАКТОРІВ ТРАНСКРИПЦІЇ У  
МЕХАНІЗМАХ УШКОДЖЕННЯ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ЗА УМОВ  
ЛПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ  
ВІДПОВІДІ

222 Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

Науковий керівник

Костенко Віталій Олександрович  
доктор медичних наук, професор

Полтава – 2022

## АНОТАЦІЯ

*Швайковська О.О.* Роль редоксчутливих факторів транскрипції у механізмах ушкодження слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2022; Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2022.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і розв’язання наукового завдання, що полягає у з’ясування ролі редоксчутливих факторів транскрипції NF-κB і Nrf2 у патогенезі ушкоджень піднижньощелепних слинних залоз (СЗ) щурів за умов відтворення ліпополісахарид (LPS)-індукованої системної запальної відповіді (СЗВ).

Експерименти виконані на 50 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-230 г. Використовували експериментальні, біохімічні, та математико-статистичні методи дослідження.

Виявлено, що моделювання LPS-індукованої СЗВ супроводжується збільшенням в піднижньощелепних СЗ щурів нестимульованої генерації супероксидного аніон-радикала (на 37.9%,  $p<0.01$ ), його вироблення мітохондріями (на 37.6%,  $p<0.01$ ), мікросомами та NO-синтазою при порушенні її спряження (на 41.7%,  $p<0.01$ ), а також NADPH-оксидазою лейкоцитів (на 70.8%,  $p<0.01$ ), зростанням загальної активності NO-синтази (у 1.9 раза,  $p<0.001$ ) з дисбалансом активностей індукцйбельного та конститутивних ізоферментів, надмірним утворенням пероксинітриту та S-нітрозотіолів, вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою) при зменшенні антиоксидантного

потенціалу, супероксиддисмутази та каталази активності (на 46.9%,  $p < 0.01$ , та 36.7%,  $p < 0.001$ , відповідно), що свідчить про декомпенсований характер окисно-нітрозативного стресу у піднижньощелепних слинних залозах.

Відтворення LPS-індукованої СЗВ порушує авторегуляцію рівня нітроген (II) оксиду в піднижньощелепних СЗ, що підтверджується одночасним збільшенням вмісту активних форм нітрогену NO-синтази (при зменшенні активності ферменту конкурентного неокисного шляху метаболізму L-аргініну – орнітиндекарбоксилази) і нітрат- / нітритредуктази компонентами циклу NO.

Моделювання LPS-індукованої СЗВ супроводжується надмірною деполімеризацією біополімерів позаклітинного матриксу піднижньощелепних СЗ (колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів), що підтверджується вірогідним збільшенням у тканинах цих залоз концентрації вільного оксипроліну (на 64.8%,  $p < 0.001$ ), глікозаміногліканів (на 83.7%,  $p < 0.001$ ) і N-ацетилнейрамінової кислоти (на 59.8%,  $p < 0.001$ ).

Показано, що транскрипційний фактор NF- $\kappa$ B є важливими чинником патогенезу окисно-нітрозативного стресу у СЗ при відтворенні LPS-індукованої СЗВ. Застосування за цих умов інгібітора ядерної транслокації цього фактора піролідидитіокарбамату амонію обмежує у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів генерацію супероксидного аніон-радикала мікросомами та NOS (на 20.8%,  $p < 0.02$ ), мітохондріями (на 22.4%,  $p < 0.01$ ) та NADPH-оксидазою лейкоцитів (на 39.0%,  $p < 0.01$ ), зменшує у них активність індукбельної NO-синтази (на 35.3%,  $p < 0.01$ ); при збільшенні активності орнітиндекарбоксилази – на 41.0%,  $p < 0.01$ ), підвищує спряженість конститутивної ізоформи NO-синтази, знижує концентрації пероксинітриту (на 54.7%,  $p < 0.02$ ), S-нітрозотіолів (на 15.6%,  $p < 0.01$ ) та вторинних продуктів пероксидного

окиснення ліпідів (ТБК-реактивів, на 45.4%,  $p < 0.001$ ), збільшує антиоксидантний потенціал, супероксиддисмутази та каталази активність (на 64.7%,  $p < 0.05$ , та 57.9%,  $p < 0.001$ , відповідно), що супроводжується покращенням функціонального стану залоз (активність  $\alpha$ -амілази у їхньому гомогенаті зростає на 20.9%,  $p < 0.001$ ). Введення піролідиндитіокарбамату амонію на тлі LPS-індукованої системної запальної відповіді обмежує деполімеризацію біополімерів позаклітинного матриксу піднижньощелепних слинних залоз (колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів), що підтверджується зменшенням концентрації їхніх складових – вільного оксипроліну (на 32.3%,  $p < 0.001$ ), глікозаміногліканів (на 32.8%,  $p < 0.001$ ) і N-ацетилнейрамінової кислоти (на 24.8%,  $p < 0.01$ ).

Індукція сигнального шляху Nrf2 / ARE при застосуванні епігалокатехін-3-галату за умов LPS-індукованої системної запальної відповіді ефективно пригнічує розвиток окисно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних СЗ щурів: знижує продукцію супероксидного аніон-радикала мітросомами та NOS (на 24.1%,  $p < 0.02$ ), мітохондріями (на 25.8%,  $p < 0.01$ ) та NADPH-оксидазою лейкоцитів (на 41.2%,  $p < 0.01$ ), а також зменшує у тканинах залоз активність індукцйбельної NO-синтази (на 40.5%,  $p < 0.01$ , при збільшенні активності орнітиндекарбоксилази – на 27.3%,  $p < 0.05$ ), підвищує спряженість конститутивної ізоформи NO-синтази, знижує концентрації пероксинітриду (на 58.6%,  $p < 0.01$ ) та ТБК-реактивів (на 44.2%,  $p < 0.001$ ), але без істотних змін умісту S-нітрозотіолів. Ці зміни супроводжуються покращенням функціонального стану піднижньощелепних слинних залоз (активність  $\alpha$ -амілази у їхньому гомогенаті зростає на 13.9%,  $p < 0.01$ ).

Введення епігалокатехін-3-галату на тлі LPS-індукованої СЗВ обмежує деполімеризацію біополімерів позаклітинного матриксу

піднижньощелепних СЗ (колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів), що підтверджується зменшенням концентрації їхніх складових – вільного оксипроліну (на 37.8%,  $p < 0.001$ ), глікозаміногліканів (на 39.8%,  $p < 0.001$ ) і N-ацетилнейрамінової кислоти (на 37.6%,  $p < 0.001$ ).

Застосування водорозчинної форми кверцетину, який поєднує властивості інгібітора NF- $\kappa$ B та індуктора системи Nrf2 / ARE, за умов LPS-індукованої СЗВ пригнічує розвиток окисно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних СЗ: знижує продукцію супероксидного аніон-радикала мікосомами та NOS (на 17.8%,  $p < 0.01$ ), мітохондріями (на 19.6%,  $p < 0.01$ ), NADPH-оксидазою лейкоцитів (на 37.2%,  $p < 0.01$ ), зменшує у них активність індукцибельної NO-синтази (на 27.6%,  $p < 0.01$ ) без істотних змін активності орнітиндекарбоксилази та рівня спряженості конститутивної ізоформи NO-синтази, знижує концентрації пероксинітриду (на 55.1%,  $p < 0.02$ ) та ТБК-активних продуктів (на 39.5%,  $p < 0.01$ ), але без вірогідного зрушення вмісту S-нітрозотіолів. Ці зміни супроводжуються покращенням функціонального стану піднижньощелепних слинних залоз (активність  $\alpha$ -амілази у їхньому гомогенаті зростає на 16.9%,  $p < 0.001$ ). Введення водорозчинної форми кверцетину на тлі LPS-індукованої СЗВ обмежує деполімеризацію біополімерів позаклітинного матриксу піднижньощелепних СЗ (колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів), що підтверджується зменшенням концентрації їхніх складових – вільного оксипроліну (на 38.0%,  $p < 0.001$ ), глікозаміногліканів (на 30.1%,  $p < 0.01$ ) і N-ацетилнейрамінової кислоти (на 32.3%,  $p < 0.01$ ).

**Ключові слова:** слинні залози, системна запальна відповідь, фактори транскрипції, ядерний фактор капа В, сигнальний шлях Nrf2 / ARE, окисно-нітрозативний стрес, мітохондріальний і мікосомальний електронно-транспортні ланцюги, NO-синтаза, пероксидне окиснення

ліпідів, біополімери позаклітинного матриксу, колагеноліз, функції слинних залоз, альфа-амілаза, піролідіндитіокарбамат амонію, епігалокатехін-3-галат, кверцетин.

### SUMMARY

*Shvaikovska O.O.* The role of redox-sensitive transcription factors in the mechanisms of salivary gland damage in rats under lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. – Qualification scientific work (manuscript).

Dissertation for a Doctor of Philosophy Degree, Specialty 222 “Medicine”. – Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2022; Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2022.

This dissertation represents the conceptual synthesis and the approach to solve the scientific issue aimed at elucidating the role of redox - sensitive transcription factors NF- $\kappa$ B and Nrf2 in the pathogenesis of the submandibular salivary gland (SG) damage in rats under modelled lipopolysaccharide (LPS)-induced systemic inflammatory response (SIR).

The experiments were performed on 50 white Wistar male rats weighing 180 - 230 g. The research methodology included experimental, biochemical, and mathematical-statistical methods.

The study has shown that the modelling of LPS-induced SIR is manifested in submandibular SG rats by an increase in the unstimulated generation of superoxide anion radical (by 37.9%,  $p < 0.01$ ), its production by mitochondria (by 37.6%,  $p < 0.01$ ), by microsomi and NO-synthase under its impaired coupling (by 41.7%,  $p < 0.01$ ), as well as by leukocyte NADPH-oxidase (by 70.8%,  $p < 0.01$ ), by the elevation in the total activity of NO synthase (1.9 times,  $p < 0.001$ ) with imbalanced activities of inducible and constitutive isoenzymes, excessive formation of peroxynitrite and S-nitrosothiols, known as secondary products of lipid peroxidation (compounds,

which react with thiobarbituric acid) under the decrease in antioxidant potential, superoxide dismutase and catalase activity (by 46.9%,  $p < 0.01$ %, and 36.7%,  $p < 0.001$ , respectively) that points out the decompensated nature of oxidative-nitrosative stress in the submandibular salivary glands.

The modelled LPS-induced SIR disrupts the autoregulation of nitrogen (II) oxide level in submandibular SG that is confirmed by a simultaneous increase in the content of reactive nitrogen species of NO-synthase (under the reducing activity of ornithine decarboxylase, an enzyme of competitive non-oxidative pathway of L-arginine metabolism) and nitrate / nitrite reductase components of the NO cycle.

The modelling of LPS-induced SIR is accompanied by excessive depolymerization of extracellular matrix biopolymers (collagen, proteoglycans and sialoglycoproteins) in submandibular SG that is evidenced by a significant increase in the concentration of free hydroxyproline (by 64.8%,  $p < 0.001$ ), glycosaminoglycans (by 83.7%,  $p < 0.001$ ) and N-acetylneuraminic acid (by 59.8%,  $p < 0.001$ ) the tissues of the glands.

The study has demonstrated the transcription factor NF- $\kappa$ B is an important agent in the pathogenesis of oxidative-nitrosative stress in the SG during the modelling of LPS-induced SIR. The use of ammonium pyrrolidinedithiocarbamate, a nuclear translocation inhibitor of this factor, under these conditions, restrains the generation of superoxide anion radical microsomi and NOS in the tissues of the submandibular SGs in the rats by microsomi and NOS (by 20.8%,  $p < 0.02$ ), by mitochondria (by 22.0%  $p < 0.01$ ) and leukocyte NADPH-oxidase (by 39.0%,  $p < 0.01$ ), reduces the activity of inducible NO-synthase (by 35.3%,  $p < 0.01$ ; and with increasing activity of ornithine decarboxylase – by 41.0%,  $p < 0.01$ ), increases the coupling of the NO-synthase constitutive isoform, reduces the concentrations of peroxynitrite (by 54.7%,  $p < 0.02$ ), S-nitrosothiols (by 15.6%,  $p < 0.01$ ) and secondary products of lipid peroxidation (TBA reactants, by 45.4%,  $p < 0.001$ ), enhances

the antioxidant potential, superoxide oxide and catalase activity (by 64.7%,  $p < 0.05$ , and 57.9%,  $p < 0.001$ , respectively) that is manifested by an improvement in the functional state of the salivary glands ( $\alpha$ -amylase activity in their homogenate rises by 20.9%,  $p < 0.001$ ). The administration of ammonium pyrrolidinedithiocarbamate during the modelled LPS-induced SIR restricts the depolymerization of extracellular matrix biopolymers (collagen, proteoglycans and glucoproteins) in the submandibular salivary glands that is confirmed by a decrease in the concentration of their components – free hydroxyproline (by 32.3%,  $p < 0.001$ ), glycosaminoglycans (by 32.8%,  $p < 0.001$ ) and N-acetylneuraminic acid (by 24.8%,  $p < 0.01$ ).

The induction of the Nrf2 / ARE signalling pathway under applying epigallocatechin-3-gallate in LPS-induced SIR effectively inhibits the development of oxidative-nitrosative stress in the tissues of the submandibular SG of rats: it restricts the production of superoxide anion-radicals by microsomi and NOS (by 24.1%,  $p < 0.02$ ), by mitochondria (by 25.8%,  $p < 0.01$ ) and leukocyte NADPH-oxidase (by 41.2%,  $p < 0.01$ ), as well as reduces the activity of inducible NO-synthase in the glandular tissues (by 40.5%,  $p < 0.01$ , with increasing activity of ornithine decarboxylase – by 27.3%,  $p < 0.05$ ), increases the coupling of the NOS constitutive isoform, lowers the concentrations of peroxynitrite (by 58.6%,  $p < 0.01$ ) and TBA reactants (by 44.2%,  $p < 0.001$ ), demonstrating insignificant changes in the content of S-nitrosothiols. These changes are accompanied by an improvement in the functional state of the submandibular salivary glands ( $\alpha$ -amylase activity in their homogenate increases by 13.9%,  $p < 0.01$ ).

The administration of epigallocatechin-3-gallate in LPS-induced SIR restricts the depolymerization of extracellular matrix biopolymers (collagen, proteoglycans and glucoproteins) in submandibular SG that is manifested by a decrease in the concentration of their components – free hydroxyproline



(37.8%,  $p < 0.001$ ), glycosaminoglycans (39.8%,  $p < 0.001$ ) and N-acetylneuraminic acid (37.6%,  $p < 0.001$ ).

The application of water-soluble form of quercetin, which combines the properties of NF- $\kappa$ B inhibitor and Nrf2 / ARE system inducer, in LPS-induced SIR inhibits the development of oxidative-nitrosative stress in the tissues of the submandibular SG: it reduces the production of superoxide anion-radical by microsomi and NOS (by 17.8%,  $p < 0.01$ ), mitochondria (by 19.6%,  $p < 0.01$ ), leukocyte NADPH-oxidase (by 37.2%,  $p < 0.01$ ), lowers the activity of inducible NO-synthase (by 27.6%,  $p < 0.01$ ) without significant changes in the activity of ornithine decarboxylase and the coupling level of NO synthase constitutive isoform, lessens the concentration of peroxynitrite (by 55.1%,  $p < 0.02$ ) and TBA-active products (by 39.5%,  $p < 0.01$ ), but without a significant shift in the content of S-nitrosothiols. These changes are accompanied by an improvement in the functional state of the submandibular salivary glands ( $\alpha$ -amylase activity in their homogenate increases by 16.9%,  $p < 0.001$ ). The introduction of the water-soluble form of quercetin in LPS-induced SIR restrains the depolymerization of extracellular matrix biopolymers of submandibular SG (collagen, proteoglycans and glucoproteins) that is evidenced by a decrease in the concentration of their components – free hydroxyproline (by 38.0%,  $p < 0.001$ ), glycosaminoglycans (by 30.1%,  $p < 0.01$ ) and N-acetylneuraminic acid (by 32.3%,  $p < 0.01$ ).

**Key words:** salivary glands, systemic inflammatory response, transcription factors, nuclear factor kappa B, Nrf2 / ARE signaling pathway, oxidative-nitrosative stress, mitochondrial and microsomal electron transport chains, NO-synthase, lipid peroxidation, extracellular matrix biopolymers, collagenolysis, salivary glands functions, alpha-amylase ammonium pyrrolidinedithiocarbamate, epigallocatechin, quercetin.

**Список публікацій здобувача за темою дисертації**

*1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Sources of production of reactive oxygen and nitrogen species in tissues of periodontium and salivary glands of rats under modeled systemic inflammation. Проблеми екології та медицини. 2017;21(3-4):51-54. (Безпосередньо дисертанткою одержано та проаналізовано результати щодо продукцію активних форм кисню та нітрогену в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді).

2. Єлінська АМ, Швайковська ОО, Костенко ВО. Вплив епігалокатехіну-3-галату на продукцію активних форм кисню і азоту в тканинах пародонта та слинних залоз щурів за умов системної запальної відповіді. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2018;(1):32-38. (Безпосередньо дисертанткою одержано та проаналізовано результати щодо впливу епігалокатехіну-3-галату на продукцію активних форм кисню та нітрогену в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді).

3. 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. Wiadomości Lekarskie. 2018;LXXI(4):869-873. (Безпосередньо дисертанткою одержано та проаналізовано результати щодо впливу епігалокатехіну-3-галату на показники деполімеризації біополімерів піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді).

4 Єлінська АМ, Швайковська ОО, Костенко ВО. Вплив піролідиндитіокарбамату амонію на продукцію активних форм кисню і

азоту в тканинах пародонта та слинних залоз щурів за умов системного введення ліпополісахариду *Salmonella typhi*. Фізіол. журн. 2018;64(5): 63-69. (Безпосередньо дисертанткою одержано та проаналізовано результати щодо впливу піролідіндитіокарбамату на продукцію активних форм кисню та нітрогену в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді).

5. Швайковська ОО, Денисенко СВ, Костенко ВО. Вплив водорозчинної форми кверцетину на показники окисно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2021;21(2):175-181. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.2.175> (Особиста участь дисертантки – аналіз літературних даних, організація та проведення досліджень, інтерпретація результатів, написання статті).

*2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

6. Єлінська АМ, Френкель ЮД, Коваль МС, Ковальова ІО, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Роль редокс-чутливих транскрипційних чинників у механізмах окисно-нітрозативного стресу. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: X наук.-практ. конф. з міжнарод. участю (Тернопіль, 5–6 жовтня 2017 р.): мат. Тернопіль; 2017. С. 16. (Безпосередньо дисертантці належать дані щодо ролі редоксчутливих транскрипційних чинників у механізмах окисно-нітрозативного стресу в тканинах слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді).

7. Єлінська АМ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив індукторів системи Keap1 / Nrf2 / ARE на продукцію активних форм кисню і азоту за умов системної запальної відповіді. Multilevel Prevention and Diagnosis in Oncology: Ukraine Pathophysiology and Biobank Conference (Харків, 1-2 лютого 2018 р.). Харків; 2018. С. 29. (Безпосередньо дисертантці належать дані щодо впливу індукторів системи Keap1 / Nrf2 / ARE на генерацію активних форм кисню та азоту в тканинах слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді).

8. Костенко ВО, Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Соловйова НВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Інгібітори активації транскрипційних чинників NF-κB та AP-1 як засоби профілактики та патогенетичної терапії окисно-нітрозативного стресу. Бюлл. XVII чтений им. В.В. Подвысоцкого (г. Одесса, 24–25 мая 2018 г.). Одесса; 2018. С. 110-111. (Безпосередньо дисертантці належать дані щодо впливу інгібіторів NF-κB та AP-1 на показники окисно-нітрозативного стресу в тканинах слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді).

9. Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Роль редоксчутливих чинників транскрипції в механізмах деструкції сполучної тканини. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: XI наук.-практ. конф. з міжнарод. участю (Тернопіль, 4–5 жовтня 2018 р.): мат. Тернопіль; 2018. С. 43- 44. (Безпосередньо дисертантці належать дані щодо ролі редоксчутливих чинників транскрипції в механізмах деструкції сполучної тканини слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді).

10. Козаєва РС, Багмут ІО, Єлінська АМ, Швайковська ОО, Френкель ЮД. Протективна роль сигнальної системи Nrf2/ARE за умов інтоксикацій та системної запальної відповіді. Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики: VII пленум Укр. наук. тов. патофізіологів та наук.-практ. конф., присвячені 110-річчю з дня народження чл.-кор. АМН СРСР, проф. М.Н. Зайка : мат. доп. (Полтава, 11-12 жовтня 2018 р.). Полтава; 2018. С. 35. (Безпосередньо дисертантці належать дані щодо гландулопротективної ролі Nrf2-сигналінгу на прикладі позитивної дії індукторів цієї сигнальної системи на метаболізм слинних залоз).

11. Костенко ВО, Гришко ЮМ, Денисенко СВ, Єлінська АМ, Ковальова ІО, Соловійова НВ, Швайковська ОО. Роль редоксчутливих чинників транскрипції в порушенні авторегуляції оксиду азоту в організмі ссавців. Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики: VII пленум Укр. наук. тов. патофізіологів та наук.-практ. конф., присвячені 110-річчю з дня народження чл.-кор. АМН СРСР, проф. М.Н. Зайка : мат. доп. (Полтава, 11-12 жовтня 2018 р.). Полтава; 2018. С. 35-36. (Безпосередньо дисертантці належать результати дослідження NO-залежних процесів у тканинах слинних залоз щурів).

12. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Модулятори редоксчутливих транскрипційних чинників як засоби контролю формування патологічної системи на молекулярному рівні. Бюл. XVIII читань ім. В.В. Підвисоцького (м. Одеса, 21–22 травня 2019 р.). Одеса; 2019. С. 100-101. (Безпосередньо дисертантці належать результати щодо механізмів гландулопротективної дії модуляторів транскрипційних чинників на прикладі їхньої позитивної дії на метаболізм слинних залоз).

13. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Роль редоксчутливих чинників транскрипції в патогенезі дизрегуляторної патології. Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми»: науково-практична конференція з міжнародною участю (м. Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р.). Івано-Франківськ; 2019. С. 28-29. (Безпосередньо дисертантці належать результати щодо ролі редоксчутливих факторів транскрипції у формуванні дизрегуляторної патології у вигляді запально-дистрофічних захворювань слинних залоз).

14. Костенко ВО, Єлінська АМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Редоксчутливі транскрипційні фактори як детермінанти патологічного системогенезу. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: II Науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю (Харків, 21 листопада 2019 р.): тези доп. – Харків: Вид-во НФаУ; 2019. С. 200-201. (Безпосередньо дисертантці належать результати щодо ролі редоксчутливих факторів транскрипції у формуванні патологічної системи при запально-дистрофічних захворюваннях слинних залоз).

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

щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді).

16. Елинская АН, Швайковская ЕО. Кверцетин потенцирует антиокислительные и антинитрозативные свойства индуктора транскрипционного фактора Nrf2 в пародонте и слюнных железах крыс при их липополисахарид-индуцированном повреждении. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: тези доповідей II Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (15 травня 2020 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 80. (Безпосередньо дисертантці належать результати дослідження впливу кверцетину на метаболізм у слинних залозах щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді).

17. Костенко ВО, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Шапошніков ЄС, Швайковська ОО. Роль перманентної активації редоксчутливих транскрипційних факторів у патогенезі системної запальної відповіді. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: III Науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 19 листопада 2020 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 147-148. (Безпосередньо дисертантці належать результати дослідження дії модуляторів редоксчутливих транскрипційних факторів на метаболізм у слинних залозах щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді).

18. Костенко ВО, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Поліфенол епігалокатехін-3-галат як засіб корекції метаболічних наслідків системної запальної відповіді. Перші читання, присвячені Д.О. Альперну «Актуальні питання патологічної фізіології» (Харків, 26 березня 2021 р.): матеріали

Всеукраїнської науково-практичної конференції (до 150-річчя кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д.О. Альперна). Харків: ХНМУ; 2021. С. 74. (Безпосередньо дисертантці належать результати дослідження впливу епігалокатехіну-3-галату на метаболізм у слинних залозах щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді).

*3) які додатково відображають наукові результати дисертації:*

19. Акімов ОЄ, Костенко ВО, Єлінська АМ, Швайковська ОО, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, заявник і патентовласник. Спосіб експериментального моделювання системної запальної відповіді. Патент України 128236; заявл. 19.03.2018 ; опубл. 10.09.2018, бюл. № 17. (Безпосередньо дисертанткою опрацьована схема введення ліпополісахариду щурам).

20. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, заявник і патентовласник. Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу. Патент України 131230; заявл. 25.06.2018; опубл. 10.01.2019, бюл. № 1/2019. (Безпосередньо дисертанткою експериментально обґрунтовано позитивний ефект способу при корекції окисно-нітрозативного стресу в тканинах слинних залоз).



## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1. МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ НА МЕТАБОЛІЗМ І ФУНКЦІЮ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ССАВЦІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	31
1.1. Сучасні уявлення про системну запальну відповідь та механізми пошкодження на її тлі слинних залоз людини та тварин	31
1.2. Роль NF-κB у механізмах розвитку системної запальної відповіді та патології слинних залоз	40
1.3. Роль системи Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент у патогенезі системної запальної відповіді та ушкодження слинних залоз	45
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	51
2.1. Загальна характеристика матеріалів та методів дослідження	51
2.2. Методика експериментального моделювання системної запальної відповіді	52
2.3. Методика застосування модуляторів факторів транскрипції NF-κB та Nrf2	53
2.4. Біохімічні методи дослідження	54
2.5. Статистична обробка результатів експерименту	56
РОЗДІЛ 3. ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ВНУТРІШНЬООЧЕРЕВИННОГО ВВЕДЕННЯ ЛІПОПОЛІСАХАРИДУ S. ТУРНІ НА МАРКЕРИ ПОШКОДЖЕННЯ ТКАНИН ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ	58

3.1. Вплив тривалого внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi* на продукцію активних форм кисню та нітрогену в піднижньощелепних слинних залозах щурів 58

3.2. Вплив тривалого внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi* на показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в піднижньощелепних слинних залозах щурів 66

3.3. Вплив тривалого внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi* на маркери деструкції сполучної тканини піднижньощелепних слинних залоз щурів 68

3.4. Вплив тривалого внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi* на ферментативне забезпечення травної функції піднижньощелепних слинних залоз щурів 69

РОЗДІЛ 4. РОЛЬ NF-κB У МЕХАНІЗМАХ ПОШКОДЖЕННЯ ТКАНИН ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВІДТВОРЕННЯ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ 71

4.1. Вплив інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію на продукцію активних форм кисню та нітрогену в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi* 71

4.2. Вплив інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію на показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi* 79

4.3. Вплив інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію на маркери деструкції сполучної тканини піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi* 82

4.4. Вплив інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію на ферментативне забезпечення травної функції піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi* 83

РОЗДІЛ 5. РОЛЬ СИСТЕМИ Nrf2 / ARE У МЕХАНІЗМАХ ПОШКОДЖЕННЯ ТКАНИН ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВІДТВОРЕННЯ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ 86

5.1. Вплив індуктора системи Keap1 / Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галату на продукцію активних форм кисню та нітрогену в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi* 86

5.2. Вплив індуктора системи Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галату на показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi* 95

5.3. Вплив індуктора системи Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галату на маркери деструкції сполучної тканини піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi* 97

5.4. Вплив індуктора системи Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галату на ферментативне забезпечення травної функції піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi* 99

РОЗДІЛ 6. ВПЛИВ ВОДОРОЗЧИННОЇ ФОРМИ КВЕРЦЕТИНУ НА МЕХАНІЗМИ ПОШКОДЖЕННЯ ТКАНИН ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВІДТВОРЕННЯ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ 101

6.1. Вплив водорозчинної форми кверцетину на продукцію активних форм кисню та нітрогену в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов системного введення ліпополісахариду <i>S. typhi</i>	101
6.2. Вплив водорозчинної форми кверцетину на показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов системного введення ліпополісахариду <i>S. typhi</i>	110
6.3. Вплив водорозчинної форми кверцетину на маркери деструкції сполучної тканини піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов системного введення ліпополісахариду <i>S. typhi</i>	112
6.4. Вплив водорозчинної форми кверцетину на ферментативне забезпечення травної функції піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов системного введення ліпополісахариду <i>S. typhi</i>	113
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	115
ВИСНОВКИ	131
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	135
ДОДАТКИ	175

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АФН – активні форми нітрогену
- АФО – активні форми кисню
- ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів
- СЗ – слинні залози
- СЗВ – системна запальна відповідь
- СОД – супероксиддисмутаза
- ТБК – тіобарбітурова кислота
- AP-1 – активаційний білок 1 (англ. Activator Protein 1)
- AQP – аквапорин
- ARE – антиоксидант-респонсивний елемент (англ. Antioxidant Response Element)
- АТР – аденозинтрифосфат
- СОХ – циклооксигеназа
- DAMPs – молекулярні патерни, що асоційовані з ушкодженням (англ. Damage-Associated Molecular Patterns)
- GAGs – глікозаміноглікани
- ІкВ – білок-інгібітор кВ
- ІКК – ІкВ-кіназний комплекс
- ІЛ – інтерлейкін (и)
- Keap1 – репресорний білок (англ. Kelch like ECH Associated Protein 1)
- LOX – ліпоксигеназа
- LPS – ліпополісахарид
- MAF – компонент транскрипційного фактора AP-1 (англ. Musculo-  
Aroneurotic Fibrosarcoma oncogene)
- МАРК – мітоген-активована протеїнкіназа (англ. Mitogen-Activated Protein Kinase)
- MMPs – матриксні металопротеїнази

NADH – нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений

NADPH – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений

NANA – N-ацетилнейрамінова кислота

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

NO – нітроген (II) оксид

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

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

$\cdot\text{O}_2^-$  – супероксидний аніон-радикал

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

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

TAK1 – бета-активована кіназа трансформуючого фактора росту 1 (англ. Transforming Growth Factor beta-Activated Kinase 1)

TGF – трансформуючий фактор росту (англ. Transforming Growth Factor)

TLR – Toll-подібний рецептор (англ. Toll-like receptor)

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

## ВСТУП

**Актуальність теми.** В останні роки показано, що слинні залози (СЗ) є досить чутливими до дії системних патогенних чинників, оскільки тісно взаємопов'язані з іншими відділами травлення, органами серцево-судинної, видільної систем тощо [5, 6, 50, 105, 215].

До порушень структури та функції СЗ призводить низка соматичних захворювань, розвиток яких включає як ланку патогенезу системну запальну відповідь (СЗВ). Так, сіалоаденіти, особливо інтерстиціальні, виявляються при атеросклерозі, артеріальній гіпертензії, хронічному гастриті, холециститі та ін. [6, 100], а також при асоційованій з віком патології [83, 119].

Метаболічний синдром, який містить як компонент СЗВ, супроводжується розвитком реактивно-дистрофічного ураження СЗ з порушенням їхніх функцій [4, 7, 8]. Виразність клінічних проявів сіаладенозу корелює з тяжкістю перебігу цієї патології. Виявлено, що дисбаланс ефекторів окисно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних СЗ при відтворенні вуглеводно-ліпідної моделі метаболічного синдрому є NF-κB-залежним процесом. Введення білим щурам інгібіторів активації NF-κB JSH-23 під час відтворення захворювання знижує у тканинах СЗ активність NO-синтаз, продукцію активних форм кисню (АФО), обмежує активність пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) і підвищує стан антиоксидантного захисту, покращує білоксинтезувальну функцію СЗ [42, 43].

Численні джерела повідомляють про зв'язок хірургічної патології різної локалізації та розвитком патології СЗ [323]. Причому наявність останньої корелює із загальною післяопераційною летальністю. Так, у хворих, які перенесли оперативні втручання на органах черевної порожнини та мали післяопераційний паротит, смертність складає 53,9%

випадків. Показано, що при накладанні анастомозу сліпої кишки та перитоніті в привушних залозах експериментальних тварин (підсвинок) виникає набряк строми, повнокрів'я судин, зменшення об'єму ядер гландулоцитів, збільшення площини отворів міжчасточкових і внутрішньочасточкових проток. Це призводить не лише до зменшення продукції секрету, але й сприяє розвитку реактивно-дистрофічних і запальних процесів у СЗ [110].

Проте деякі клініцисти все ще вважають, що розвиток патології СЗ при захворюваннях внутрішніх органів є наслідком подразнення інтерорецепторів. При цьому, на наш погляд, недооцінюється роль гуморальних чинників, зокрема ефекторів СЗВ, у цьому процесі.

Недостатньо з'ясованими залишаються закономірності порушення структури та функції СЗ на тлі розвитку СЗВ, індукованого LPS, що є характерним для низки захворювань органів системи травлення [54, 233, 246].

Недослідженою є також роль редоксчутливих факторів транскрипції у механізмах ушкодження слинних залоз щурів за умов СЗВ, індукованої введенням LPS. Розв'язання цього питання дозволить розширити арсенал засобів попередження та лікування розладів СЗ, а також інших залежних від їх стану органів, при розвитку СЗВ як компонента патогенезу багатьох захворювань у практиці внутрішньої медицини, педіатрії, ендокринології, хірургії, реаніматології та стоматології.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**  
Дисертація виконана як самостійний фрагмент планових науково-дослідницьких тем Полтавського державного медичного університету МОЗ України (до реорганізації – Української медичної стоматологічної академії) «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу»



(№ держреєстрації №0114U004941) та «Роль транскрипційних факторів, системи циркадіанного осцилятора та метаболічних розладів в утворенні та функціонуванні патологічних систем» (№ держреєстрації 0119U103898). Здобувачка є співвиконавицею тем.

**Мета дослідження:** Метою цієї роботи було з'ясування ролі редоксчутливих факторів транскрипції (NF-κB, Nrf2) у патогенезі ушкоджень піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити продукцію активних форм кисню / нітрогену, показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов тривалого внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *Salmonella typhi*.

2. Оцінити процеси деполімеризації колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів піднижньощелепних слинних залоз, а також їхню здатність ферментативно забезпечувати травну функцію (за активністю α-амілази) за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

3. Вивчити вплив інгібітора активації NF-κB амонію піролідиндитіокарбамату на показники оксидативно-нітрозативного стресу, деполімеризації колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів піднижньощелепних слинних залоз, а також їхню здатність ферментативно забезпечувати травну функцію (за активністю α-амілази) за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

4. Дослідити ефекти індуктора сигнальної системи Keap1 / Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галату на показники оксидативно-нітрозативного стресу, деполімеризації колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів піднижньощелепних слинних залоз, а також їхню здатність

ферментативно забезпечувати травну функцію (за активністю  $\alpha$ -амілази) за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

5. З'ясувати вплив водорозчинної форми кверцетину на показники оксидативно-нітрозативного стресу, деполімеризації колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів піднижньощелепних слинних залоз, а також їхню здатність ферментативно забезпечувати травну функцію (за активністю  $\alpha$ -амілази) за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

*Об'єкт дослідження:* патогенез ураження великих слинних залоз за умов системної запальної відповіді.

*Предмет дослідження:* участь сигнальних шляхів, асоційованих з NF- $\kappa$ B і Keap1 / Nrf2 / ARE, у механізмах метаболічних і функціональних порушень піднижньощелепних СЗ ссавців за умов LPS-індукованої СЗВ.

*Методи дослідження:* експериментальні (відтворення моделей LPS-індукованої СЗВ, оцінка впливу модуляторів сигнальних шляхів, пов'язаних з транскрипційними факторами NF- $\kappa$ B і Nrf на метаболічні та функціональні показники піднижньощелепних СЗ за умов експерименту), біохімічні (оцінка за умов експерименту активних форм кисню / нітрогену, активності ізоформ NOS, нітрат- і нітритредуктаз, вторинних продуктів ПОЛ, антиоксидантних ферментів, показників деполімеризації колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів, активності  $\alpha$ -амілази) та математико-статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Показано, що моделювання LPS-індукованої СЗВ супроводжується розвитком декомпенсованого окисно-нітрозативного стресу у піднижньощелепних слинних залозах: збільшенням у них генерації супероксидного аніон-радикала, зростанням загальної активності NOS з дисбалансом активностей індукбельного та конститутивних ізоферментів,

надмірним утворенням пероксинітриту та S-нітрозотіолів, вторинних продуктів ПОЛ при зменшенні антиоксидантного потенціалу,

Вперше виявлено, що відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді порушує авторегуляцію рівня NO в піднижньощелепних СЗ, що підтверджується одночасним збільшенням вмісту активних форм нітрогену NO-синтазним (при зменшенні активності ферменту конкурентного неокисного шляху метаболізму L-аргініну – орнітиндекарбоксилази) і нітрат- / нітритредуктазним компонентами циклу NO.

Вперше показано, що моделювання LPS-індукованої СЗВ супроводжується надмірною деполімеризацією біополімерів позаклітинного матриксу піднижньощелепних слинних залоз (колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів).

Вперше доведено роль NF-κB та сигнального шляху Nrf2 / ARE у патогенезі окисно-нітрозативного стресу у СЗ при відтворенні LPS-індукованої СЗВ. Застосування за цих умов інгібітора ядерної транслокації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію, індуктора Nrf2 епігалокатехін-3-галату та водорозчинної форми кверцетину, який поєднує властивості інгібітора NF-κB та індуктора системи Nrf2 / ARE, обмежує у тканинах піднижньощелепних СЗ ознаки окисно-нітрозативного стресу, зокрема, генерацію супероксидного аніон-радикала, зменшує у них активність iNOS, знижує вміст пероксинітриту та концентрацію вторинних продуктів ПОЛ, збільшує антиоксидантний потенціал, супероксиддисмутазну та каталазну активність, що супроводжується покращенням функціонального стану залоз (зростає активність α-амілази).

Вперше показано, що застосування наведених модуляторів транскрипційних факторів обмежує деполімеризацію біополімерів

позаклітинного матриксу піднижньощелепних СЗ (колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів).

**Практичне значення одержаних результатів.** У дисертаційній роботі розроблено нові підходи до прогнозування розвитку функціонально-метаболических розладів СЗ за умов СЗВ шляхом оцінки показників окисно-нітрозативного стресу та деполімеризації біополімерів позаклітинного матриксу.

Одержані авторкою результати обґрунтовують доцільність застосування модуляторів транскрипційних факторів NF-κB та Nrf2, як засобів попередження та терапії запально-дистрофічних захворювань СЗ на тлі СЗВ.

Здобувачкою разом зі співавторами запропоновано «Спосіб експериментального моделювання системної запальної відповіді» (патент України на корисну модель № 128236) та «Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу» (патент України на корисну модель № 131230).

Результати роботи впроваджено у науково-педагогічний процес на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету; кафедрах патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету, Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Харківського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачкою разом із науковим керівником розроблено програму, визначено мету та завдання дослідження, методичні підходи до його проведення. Дисертанткою особисто здійснено опрацювання літературних джерел з досліджуваних питань, виконання експериментальних робіт, здійснення математико-статистичної обробки одержаних результатів. Частину дослідів проведено разом із співавторами наукових публікацій (докт. мед. наук

А.М. Єлінською, канд. мед. наук Денисенко С.В., докторами філософії О.Є. Акімовим та І.В. Явтушенком, аспірантками С.М. Назаренко та О.В. Таран), які досліджували інші органи та системи. Здобувачкою особисто або у співавторстві підготовлено до друку наукові праці, у яких викладені основні положення дисертації, самостійно сформульовано основні положення та висновки.

**Апробація результатів дослідження.** Основні наукові положення і результати дисертації доповідалися та обговорювалися на X науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» (Тернопіль, 5–6 жовтня 2017 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Багаторівнева профілактика та діагностика в онкології», присвяченій 95-річчю з дня заснування Харківської медичної академії післядипломної освіти (Харків, 1-2 лютого 2018 р.), XVII читаннях імені В.В. Підвисоцького (Одеса, 24–25 травня 2018 р.), XI науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» (Тернопіль, 4–5 жовтня 2018 р.), VII пленумі Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практичній конференції «Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики», присвячені 110-річчю з дня народження члена-кореспондента АМН СРСР, професора М.Н. Зайка (Полтава, 10-12 жовтня 2018 р.), XVIII читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 21-22 травня 2019 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми» (Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р.), II науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 21 листопада 2019 р.), VIII Національному конгресі патофізіологів України

з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 13-15 травня 2020 р.), II науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 15 травня 2020 р.), III науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 19 листопада 2020 р.), I читаннях, присвячених проф. Д.О. Альперну «Актуальні питання патологічної фізіології» (до 150-річчя кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна) (Харків, 26 березня 2021 р.).

**Публікації.** Результати дослідження опубліковано в 20 друкованих працях, з яких 4 статті у фахових журналах України, 1 стаття у фаховому журналі, виданому в країні ЄС (Польща), що реферується міжнародною наукометричною базою “Scopus”, 13 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, 2 патенти України на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертація викладена на 185 сторінках комп'ютерного набору, містить 23 таблиці та 38 рисунків. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 4-х розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 326 джерел – 122 кирилицею та 204 латиницею, додатків.

## РОЗДІЛ 1

### МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ НА МЕТАБОЛІЗМ І ФУНКЦІЮ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ССАВЦІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1. Сучасні уявлення про системну запальну відповідь та механізми пошкодження на її тлі слинних залоз людини та тварин

Атрибутивною ознакою системної запальної відповіді (СЗВ) є генералізація факторів ушкодження [26-30]. Раніше вважалося, що СЗВ є реакцією на патогенні чинники дуже великої інтенсивності (надзвичайні подразники), такі як травматична та опікова хвороба [146, 262], ішемія / реперфузія [146], тяжка інфекційна патологія [160, 279], вивільнення ендотоксину (при сепсисі, кишковій транслокації) [201, 208, 226, 298, 308], гострий панкреатит [325], перитоніт [134] тощо. Саме цей підхід пов'язаний з прийняттям на погоджувальній конференції Американської колегії торакальних хірургів (англ. American College of Chest Physicians) і Товариства фахівців інтенсивної терапії (англ. Society of Critical Care Medicine) в Чикаго концепції синдрому системної запальної відповіді (англ. Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS).

Відповідно до цього консенсусу діагноз SIRS правомочний у разі наявності як мінімум 2-х з перерахованих критеріїв [128, 146]:

- температура тіла нижче 36 °С або вище 38 °С;
- частота серцевих скорочень більше 90 ударів у хвилину;
- тахіпноє з частотою більше 20 вдихів за хвилину або парціальний тиск діоксиду вуглецю в артеріальній крові менше ніж 4.3 кПа (32 мм рт. ст.);

- кількість лейкоцитів менш ніж 4000 клітин / мм<sup>3</sup> ( $4 \times 10^9$  / л) або більше 12000 клітин / мм<sup>3</sup> ( $12 \times 10^9$  / л), або наявність більше 10% незрілих нейтрофілів.

Використання критеріїв SIRS в клінічній практиці дозволило виділити групу ризику тяжких ускладнень [146].

Нині з'явилося достатньо доказів того, що СЗВ може викликатися дією звичайних подразників, які викликають так зване хронічне дифузне запалення низької інтенсивності ("low-grade inflammation") [143, 211, 237]. Причому запалення як процес, якщо не закінчується нормалізацією показників, може зберігатися у формі СЗВ.

СЗВ визначається як «реакція імунної системи на персистуючі патогенні стимули» [102], «типовий, мультисиндромний, фазоспецифічний патологічний процес, що розвивається внаслідок системних пошкоджень і характеризується загальною запальною реактивністю ендотеліоцитів, плазменних факторів та клітин крові, сполучної тканини та, на кінцевій стадії, порушеннями мікроциркуляції у життєво важливих органах і тканинах» [326].

Наслідком цього процесу є розвиток метаболічного синдрому та інших захворювань (ожиріння, атеросклерозу, цукрового діабету 2-го типу, неалкогольної жирової хвороби печінки, хронічного пародонтиту, остеопорозу, нейродегенеративних розладів, злоякісних пухлин тощо [32, 56, 102, 143, 145, 211, 237].

На думку дослідників у етіології СЗВ головне місце займають такі чинники [32, 56, 31, 99, 265, 293]:

- 1) хронічний стрес, в тому числі психосоціальний;
- 2) надлишковий за калорійністю та вмістом ліпідів раціон харчування («дієта західного типу»);
- 3) хронічні бактеріальні та вірусні інфекції, в тому числі зміни кишкової мікробіоти та ендотоксемія;



#### 4) гіпокінезія.

У розвитку СЗВ велику роль відіграють генетичні особливості імунної системи [102, 147].

Клінічно СЗВ визначається як підвищення вмісту в сироватці крові прозапальних і протизапальних цитокінів у 2-4 рази (на відміну від гострого запалення, при якому концентрація цитокінів підвищується короткочасно в десятки та сотні разів) [99, 102, 182, 326]. Серед інших маркерів СЗВ найчастіше згадується білки гострої фази запалення (С-реактивний протеїн, прокальцитонін, церулоплазмін, фібриноген, сіалові кислоти) [29, 32, 81, 326], показники оксидативно-нітрозативного стресу [41, 107, 224], рідше – LPS-зв'язувальний білок (англ. Lipopolysaccharide binding protein, LBP) [326], гіперглікемія (понад 6.66 ммоль/л) [281], білки теплового шоку, молекули клітинної адгезії, маркери внутрішньосудинної активації гранулоцитів [29].

Окрім того, СЗВ супроводжується системною тканинною деструкцією внаслідок порушення цілісності клітин і позаклітинного матриксу, генералізацією ефекторів неспецифічного тканинного ушкодження (гідролаз, вільних радикалів тощо); генералізацією ендогенних і екзогенних індукторів клітинного стресу, що відносяться до категорії DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns – молекулярних патернів, асоційованих з пошкодженням), змінами ключових параметрів гомеостазу, здатних ініціювати системний клітинний стрес та / або пошкодження тканин [26-30, 32, 102].

Дослідженню молекулярних механізмів, завдяки яким реалізується зв'язок етіологічних чинників та внутрішньоклітинних сигнальних шляхів запалення присвячено низку теоретичних, експериментальних і клінічних наукових праць. Так, показано, що при СЗВ активуються сигнальні шляхи редоксчутливих факторів транскрипції – ядерного чинника капа В (NF-κB), активаційного протеїну (AP-1), сигнального

трансдуктора й активатора транскрипції 3 (STAT-3) у макрофагах, лімфоцитах, адипоцитах, клітинах пародонта [13, 32, 34, 38-40, 45, 55, 57, 59, 102, 316, 317] Внаслідок цього виділяється низка цитокінів, що призводить до продукції гострофазних протеїнів.

Усі ці сполуки здатні впливати на метаболізм та функції СЗ, наприклад, прозапальні цитокіни (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) є ефекторами вторинної альтерації тканин СЗ [3, 312], викликають у них розвиток оксидативного стресу [137], протизапальний цитокін IL-10 бере участь у патогенезі ксеростомії [313], церулоплазмін – виконує у СЗ антиоксидантну дію [11], сіалові кислоти є важливими для утворення глікопротеїнів сполучної тканини [108].

Дійсно, захворювання, розвиток яких супроводжується СЗВ, виявляють негативний вплив на СЗ, порушують місцеву гемодинаміку в цих органах, що сприяє дистрофічним, атрофічним і запальним розладам у них.

Зокрема, при обстеженні 82 осіб з ознаками метаболічного синдрому, компонентом якого є СЗВ, у всіх випадках було виявлено патологічні зміни великих і малих СЗ, які автори розцінили як прояви сіаладенозу [7, 8]. Автори спостерігали збільшення під нижньощелепних і привушних залоз. При цьому в 84.1% випадків діагностувалася інтерстиціальна форма сіаладенозу, в 8.5% – паренхіматозна, в 7.3% – протокова.

На сіалограмах пацієнтів з метаболічним синдромом виявлялися звуження проток III-V порядку, а у біоптатах СЗ – явища склерозу та ліпоматозу строми, вогнищеві лімфоїдні інфільтрати [4].

На думку дослідників розвиток сіаладенозу при метаболічному синдромі має спільні ланки патогенезу з загальним патогенетичним механізмом – інсулінорезистентністю – та відповідає клінічній картині

раніш описаної патології СЗ – синдромам Харвата, Рубашова та Кютнера [4, 7, 8].

Клінічні дослідження свідчать, що одним із найчастіших симптомів у пацієнтів з метаболічним синдромом, ожирінням, цукровим діабетом, серцево-судинними захворюваннями є гіпосалівація та її клінічна ознака – ксеростомія [125, 193, 263, 205, 247, 249], що має різні негативні наслідки, включаючи бактеріальну інфекцію, карієс, дисфункцію жування та ковтання, дисгевзію та загальне зниження якості життя [129, 273]. Це знайшло підтвердження також при проведенні експериментальних досліджень [154, 187, 203, 310, 315].

Повідомляється про зменшення експресії тетрагідробіоптерину, кофактора NOS, у СЗ з порушенням у них конститутивного синтезу монооксиду нітрогену, що розглядається як механізм розвитку гіпосалівації при індукованій цукровим діабетом ксеростомії [282].

При дослідженні хворих на цукровий діабет виявлено реактивно-дистрофічні зміни великих СЗ, зменшення ацинусів, збільшення ліпідних відкладень у клітинах кінцевих відділів і проток, варіабельність розмірів проток, жирову інфільтрацію стромы СЗ [84, 144, 236, 227].

Активність амінотрансферази та лактатдегідрогенази у змішаній слині дітей, хворих на цукровий діабет, розглядаються як маркери деструкції клітин СЗ [153].

Показники функціонального стану СЗ використовуються як діагностичні та прогностичні маркери при захворюваннях серцево-судинної системи [15, 158, 172, 173, 256]. Наприклад, зменшення активності  $\alpha$ -амілази пов'язують з прогнозом підвищеної смертності у хворих з аневризмою аорти.

D. Suzuki et al. [289] вивчали співвідношення між властивостями слини та метаболічним синдромом у 4184 осіб. Дослідники виявили значний взаємозв'язок між рівнем білка в слині та рівнем HbA1c у

сироватці крові або рівнем артеріального тиску, а також між буферною здатністю слини та рівнем триацилгліцеролів у сироватці крові. Ці дослідження дають підставу вважати, що тести слини, що проводяться під час медичних оглядів великих груп населення, можуть бути корисним інструментом скринінгу компонентів метаболічного синдрому.

Окремі експериментальні дослідження підтверджують розлади СЗ за умов метаболічного синдрому.

Так, при відтворенні глюкокортикоїдної моделі метаболічного синдрому на щурах лінії Вістар (при внутрішньоочеревинному введенні дексаметазону у дозі 0.1 мг/кг маси тіла протягом 10 діб) у тварин знижувалася маса привушних і піднижньощелепних на 29% та 16%, відповідно [136]. Ці зміни, на думку авторів, були пов'язані зі значним зниженням об'єму клітин кінцевих відділів – на 50% та 26%, відповідно.

При тривалому призначенні щурам висококалорійної ліпідної дієти виявлено неоднозначну реакцію антиоксидантної системи привушних та піднижньощелепних СЗ на розвиток інсулінорезистентності [324]. Більший рівень підвищення активності антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази), а також сечової кислоти виявлено у тканинах привушних СЗ.

При цьому дієта з високим вмістом калорій (протягом 5 тижнів) викликає значні зміни складу ліпідів у СЗ (зниження концентрації фосфоліпідів та підвищення вмісту триацилгліцеролів), але не вільних жирних кислот та діацилгліцеролів [234]. Автори зазначають, що саме зниження концентрації фосфоліпідів часто означає атрофію та збої в роботі органів секреції слини. З іншого боку, посилене накопичення триацилгліцеролів у СЗ може вважатися важливим клінічним проявом метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу.

Тривале перебування на висококалорійній дієті, що супроводжується розвитком абдомінального ожиріння, суттєво пригнічує у тканинах СЗ активність орнітиндекарбоксилази та  $\alpha$ -амілази, підвищує загальну активності NOS та вміст нітрит-іонів, вміст маркерів вільнорадикального окиснення (ТБК-реактантів та окисно-модифікованих протеїнів, викликає дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом зі зростанням загальної протеолітичної активності на тлі зниження протеїназної активності [16, 17, 23]. За цих умов виявляються дистрофічні зміни в ацинусах і внутрішньодолькових вставних відділах піднижньощелепних СЗ [20].

Подібні функціонально-метаболічні та структурні зміни виявляються і при відтворенні глютамат-індукованого ожиріння. За цих умов автори також виявили зниження активності орнітиндекарбоксилази та  $\alpha$ -амілази, дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу при зростанні загальної протеолітичної активності на тлі зниження загальної антитриптичної активності, активацію NO-ергічної системи СЗ (при зростанні загальної активності NOS та вмісту нітрит-іонів), розвиток оксидативного стресу [18, 19, 22, 24, 133]. Дослідники встановили, що за умов наведеної експериментальної моделі у жировій тканині щурів підвищується рівень лептину та знижується рівень адипонектину, що розцінюється авторами як дисбаланс продукції адипоцитокінів [25]. При цьому патоморфологічна картина піднижньощелепних СЗ містила вакуольну дистрофію в ацинарному відділі, периваскулярний і перидуктальний набряк, дистрофічні зміни у внутрішньодолькових вставних відділах [21].

При відтворенні інсулін-індукованої моделі метаболічного синдрому також у СЗ виявляються значні метаболічні розлади (більш виражені у тварин віком понад 20 місяців) [264]. На думку дослідників

механізм дисфункції СЗ при старінні може бути пов'язаний з порушенням передачі інсулінового сигналу у гландулоцитах.

На кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету (до реорганізації – Української медичної стоматологічної академії) досліджено функціонально-метаболичні зміни у піднижньощелепних СЗ при відтворення метаболічного синдрому шляхом призначення щурам протягом 2-х місяців 20% водного розчину фруктози для пиття та «дієти західного типу», що викликає розвиток СЗВ поряд зі зниженням толерантності до глюкози, дисліпопротеїнемією та вісцеральним ожирінням [60]. Авторами виявлено суттєві змін окисного (NO-синтазного, за рахунок гіперактивації iNOS) і неокисного (аргіназного) шляхів метаболізму L-аргініну, підвищення генерації  $\cdot O_2^-$  мітохондріальним і NADPH-залежними електронно-транспортними ланцюгами з подальшою активацією процесів ПОЛ і зниженням антиоксидантного потенціалу [68]. Підкреслюється здатність pNOS зменшувати у тканинах СЗ вироблення АФН та обмежувати ПОЛ [85]. Функціонування цієї ізоформи NOS за умов експерименту сприяло збільшенню у тканинах СЗ активності  $\alpha$ -амілази [43].

Дослідники показали, що дисбаланс системи NO та аргіназного шляхів метаболізму L-аргініну, а також активація ПОЛ у тканинах СЗ за умов метаболічного синдрому є пероксинітрит- та NF- $\kappa$ B-залежними процесами [42, 44].

Незначна кількість досліджень підкреслює зв'язок розладів СЗ з прозапальною гіперцитокінемією та СЗВ. Наприклад, показано, що дисфункцію СЗ у мишей лінії NOD (Non-obese Diabetic) пов'язують не тільки з гіперглікемією, але і з підвищенням рівня прозапальних цитокінів сироватки крові IL-1 $\beta$ , IL-16 та CXCL-13 (англ. C-X-C motif chemokine ligand 13) [127].

Наявні внутрішньо- та позаклітинних ліпідні відкладення у опасистих інсулінорезистентних щурів лінії Zucker, на думку дослідників, розцінюються як джерела локального вироблення цитокінів зі шкідливим впливом на СЗ [239].

Прозапальні цитокіни, продукція яких пов'язана з лімфоцитарною інфільтрацією, спричиняють пошкодження СЗ через порушення інозитолтрифосфатного рецептора (IP3-R), головного каналу вивільнення кальцію, внаслідок чого виникає неадекватне індуковане агоністами надходження іонів  $Ca^{2+}$  в ацинарні клітини з порушенням транспортування слини [135]. Депо-залежний вхід кальцію (англ. Store-Operated Calcium Entry, SOCE) активує  $K^+$  і  $Cl^-$ -канали, внаслідок чого відкривається білок водного каналу аквапорин-5, який запускає виділення рідинного секрету із СЗ. Клітинний механізм дисфункції СЗ та гіпосалівації все ще залишається нез'ясованим.

Примітно, що підвищення рівня протизапального цитокіну IL-10 у сироватки крові сприяє регенерації структур піднижнещелепної СЗ у діабетичних щурів за рахунок зменшення вакуолізації ацинарних клітин [245].

Таким чином, сучасні літературні джерела підкреслюють, що запалення як типовий патологічний процес характеризується наявністю як місцевих, так і загальних ознак. «Класичне» нормергічне запалення також супроводжується загальною реакцією (гарячкою, лейкоцитозом, помірним підвищенням вмісту в крові «білків гострої фази» та прозапальних цитокінів, прискоренням швидкості осідання еритроцитів), адекватною інтенсивності впливу патогенних агентів. При перевищенні генералізованої дії первинних флогогенів над компенсаторними можливостями системи протизапальної резистентності створюються умови для розвитку СЗВ як дисфункціональної системи. Головною відмінністю останньої від

«класичного» нормергічного запалення, за даними літературних джерел, є втрата протективної для організму основи, що призводить до хронізації та / або агресивного перебігу запального процесу. Розвиток СЗВ (за умов метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу, серцево-судинній патології тощо) може супроводжуватися запально-дистрофічною патологією малих і великих СЗ, але механізми цих розладів все ще з'ясовані недостатньо.

## **1.2. Роль NF-κB у механізмах розвитку системної запальної відповіді та патології слинних залоз**

Сімейство ядерних факторів капа В (NF-κB) об'єднує групу транскрипційних чинників, здатних активувати низку генів, відповідальних за реалізацію запальних механізмів.

Такі представники родини NF-κB, як p65 (RelA), RelB, c-Rel, p105/p50 (NF-κB1), p100/p52 (NF-κB2), утворюють гомо- або гетеродимери між собою та з інгібіторними молекулами сімейства IκB (IκBα, IκBβ, IκBε, Bcl-3) [169, 181, 244, 295]. Останні формують IκB кіназний комплекс (IKK), що складається з трьох субодиниць: IKKα, IKKβ та IKKγ. IKKα та IKKβ (відомі як «канонічні» IKK) є каталітичними субодиницями, які фосфорилують IκBα на двох серинових залишках для активації NF-κB [301], тоді як IKKγ (також званий NEMO) є регуляторною субодиницею. IκB кіназа ε (IKKε) є «неканонічним» гомологом IKK, який поділяє 33 і 31% амінокислотної ідентичності з відповідними доменами у IKKα та IKKβ, і відіграє важливу роль в активації NF-κB-сигналізації шляхом фосфорилування IκBα [235, 255, 301].

Канонічний шлях активації NF-κB у найбільшій мірі відіграє активну роль у розвитку запального процесу в СЗ шляхом експресії



прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , білків класу II МНС HLA-DR, протоонкогену c-тус та аутоантигенів [179, 228, 302].

Прозапальні цитокіни, в свою чергу, також здатні активувати канонічний шлях, наприклад, IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$  через зв'язок зі своїми рецепторами. Активація NF- $\kappa$ B також відбувається через зв'язування патоген-асоційованих молекулярних патернів (англ. Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMPs) і молекулярних патернів, що асоційовані з ушкодженням (англ. Damage-associated molecular patterns, DAMPs), з відповідними патерн-розпізнавальними рецепторами: Toll-подібними (TLR), RIG-I-подібними, NOD-подібними (NLR), подібними до C-типу лектинів, цитозольними сенсорами ДНК [220]. Так, LPS, як ліганди TLR-4, викликають поляризацію макрофагів до фенотипу M1, що завдяки NF- $\kappa$ B-залежному механізму (через TLR адаптери – MyD88 і TRIF) продукують прозапальні цитокіни (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  та хемокіни) [222, 274, 304].

Взаємодія патерн-розпізнавальних рецепторів запускає активність «канонічних» ІКК, що завершується фосфорилуванням білків І $\kappa$ B в інгібіторному комплексі NF- $\kappa$ B і подальшою їх убіквітин-залежною деградацією [199].

Після протеасомної деградації І $\kappa$ B $\alpha$  димери NF- $\kappa$ B транслокуються в ядро, де зв'язуються з ділянкою ДНК, відомою як капа В енхансер, що утворюється 9-10 парами нуклеотидів [292].

Неканонічний шлях функціонує за допомогою дещо іншого механізму, зокрема, залучає рецептори сімейства TNFR (CD40, BAFFR, LT $\beta$ R, RANK) та залежить від ІКК $\epsilon$  [285, 286]. Тому, враховуючи експресію CD40 на клітинах протокового епітелію, цей шлях також, ймовірно, може реалізовуватися у великих СЗ [170, 257].

Активація NF- $\kappa$ B найчастіше відбувається за участю членів суперродин TLR, TNFR, IL-1R і рецепторів антигенів, а також може

опосередковуватися NOD і RIG-1-подібними рецепторами (при внутрішньоклітинних стресах: оксидативному, нітрозативному, стресі ендоплазматичного ретикулула тощо) [2, 169, 278].

Активованій NF-κB впливає експресію різних генів, що кодують прозапальні білки (IL-1β, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α, хемокини); ферменти (iNOS, COX-2, MMPs); білки комплементу (B, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>); молекули клітинної адгезії (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин); мітогенетичні та апоптотичні чинники (p53, цикліни, FasL, Bcl-2, TRAF та ін.) [140, 221, 244, 295].

Примітно, що ліпополісахариди активують у СЗ не тільки NF-κB, але і MAPK-сигнальний шлях. Підвищений рівень транскрипційних чинників NF-κB та AP-1 (c-Fos / c-Jun) утворює комплекс, який може зв'язуватися з NF-κB-респонсивним елементом на промоторі гена аквапорину 5, знижуючи рівень його транскрипції [185].

Нині з'ясована участь NF-κB у механізмах низки захворювань, що супроводжуються розвитком СЗВ (метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу, серцево-судинних захворювань, остеопорозу, хронічного пародонтиту, дифузних хвороб сполучної тканини, сепсису, широкого спектру неврологічної патології, хронічного обструктивного захворювання легень тощо [57, 101, 103, 194, 195, 219, 259, 317]. Саме з перманентною активацією цього транскрипційного чинника пов'язують інтеграцію всіх компонентів метаболічного синдрому, включаючи СЗВ (поряд з інсулінорезистентністю, артеріальною гіпертензією, ендотеліальною дисфункцією та ліпотоксичністю) [55, 59], що знайшло підтвердження у численних клінічних і експериментальних дослідженнях [9, 13, 82, 106, 117].

У найбільшій мірі вплив надмірної активації NF-κB у тканинах СЗ досліджено у хворих з ксеростомією, зокрема синдромом Шегрена, автоімунним ураженням, яке відносять до системних хвороб сполучної

тканини [167]. Так, при імуногістохімічному дослідженні біоптату СЗ у пацієнтів з синдромом Шегрена рівень фосфорильованих ІКК $\epsilon$ , ІкВ $\alpha$  та NF- $\kappa$ B p65 в протоковому епітелії СЗ та мононуклеарних клітинах – компонентах інфільтрату позитивно та достовірно корелює зі ступенем інфільтрації СЗ та загальною активністю захворювання [149]. У таких хворих підвищеними є рівні BAFF (англ. B cell Activating Factor of the TNF Family) і низки прозапальних цитокінів, що регулюються за участю NF- $\kappa$ B [175, 268].

З розвитком ксеростомії пов'язані однонуклеотидні поліморфізми в генах, що кодують білки сімейства NF- $\kappa$ B [248], а специфічна мутація в промоторі гена ІкВ (ІкВ $\alpha$ -826Т), виявила зв'язок зі сприйнятливістю до розвитку синдрому Шегрена [250].

Нечисленні експериментальні дослідження вивчали роль NF- $\kappa$ B-сигналізації в тканинах СЗ. Так, у клітинній лінії СЗ людини продукція ІЛ-6 регулювалася групою сигнальних шляхів (p38 MAPK, ERK, PI3K/Akt), включаючи NF- $\kappa$ B [307]. Стимуляція рецептора TLR2 у епітеліальних клітинах СЗ індукує продукцію ІЛ-2 через активацію NF- $\kappa$ B [206, 277].

Нокаут природного інгібітора NF- $\kappa$ B A20 у епітеліальних клітинах K14+ виявився достатнім для запуску механізму гіпосалівації та інфільтрації СЗ лімфоцитами [305]. Експресія білка ІкВ $\alpha$ , який пригнічує активність NF- $\kappa$ B, була значно нижчою в епітелії СЗ при ксеростомії [243, 276].

Дослідники припускають можливість взаємодії між шляхами NF- $\kappa$ B та кальцієвої сигналізації в ацинарних клітинах СЗ, внаслідок чого кальцієвий механізм є важливим для функціонування NF- $\kappa$ B [216]. Так, у хворих з гіпосалівацією виявлено, що кальцієва сигналізація у ацинарних клітинах СЗ є зниженою.

M.S. Mozaffari et al. [239] відмічають активацію NF-κB зі збільшенням коефіцієнту фосфо-NF-κB / загальний NF-κB у СЗ щурів лінії Zucker з ознаками метаболічного синдрому (інсулінорезистентності та гіперінсулінемії). При цьому підвищувалася експресія NF-κB-залежних прозапальних медіаторів.

Лише декілька праць наводять результати терапевтичного впливу модуляторів NF-κB на СЗ.

Нині лише 2 препарати, що діють як інгібітори NF-κB, перебувають у фазі клінічного випробування для лікування ксеростомії: ігуратимод (Iguratiomod) – новий синтетичний засіб з групи базисних протизапальних препаратів, який позитивно себе зарекомендував на тваринних моделях артриту й інших аутоімунних захворювань та запобігає активації сигнального шляху NF-κB через до цього часу незрозумілі механізми [180]. Триває також випробування 2-ї фази з використанням GS-9876, який пригнічує Syk-сигналізацію (від англ. Spleen tyrosine kinase), що активує IKK [257].

H. Inoue et al. [192] в експерименті на мишах лінії NOD (Non-obese Diabetic) з ознаками ксеростомії показали, що введення природного поліфенолу ресвератролу посилює у СЗ експресію протизапального цитокіну IL-10 та призводить до збільшення секреції слини. Автори розглядають ресвератрол як інгібітор NF-κB, механізм дія якого пов'язаний з пригніченням IKK з подальшим порушенням транслокації вільних димерів NF-κB у ядро [184], або з сиртуїн-залежним дезацетилюванням NF-κB [186].

Y.-H. Shin et al. [272] досліджували культуру епітеліальних клітин слинних залоз (SGEC) після стимулювання поліінозиновою-поліцитидиловою кислотою або ліпополісахаридом. За даними науковців, внесення капсаїцину, головного капсаїциноїду червоного перцю, пригнічувало LPS-індуковану деградацію і фосфорилювання

IkB- $\alpha$ , що порушувало активацію NF- $\kappa$ B та подальше утворення клітинами прозапальних цитокінів. На думку дослідників, капсаїцин може потенційно полегшувати запалення в СЗ.

А.М. Єлінська та В.О. Костенко [42] дослідили функціонально-метаболічні зміни у піднижньощелепних СЗ щурів при застосуванні інгібіторів активації NF- $\kappa$ B JSH-23 та метформіну гідрохлориду на тлі відтворення метаболічного синдрому (призначення щурам 20% водного розчину фруктози для пиття та «дієти західного типу»). Пригнічення NF- $\kappa$ B супроводжувалося зменшенням сумарної активності NOS, гальмуванням у тканинах СЗ продукції супероксидного аніон-радикала мітохондріальною і NADPH-залежними електронно-транспортними системами, обмеженням утворення вторинних продуктів ПОЛ. Окрім того, введення JSH-23 за умов експерименту покращувало активність  $\alpha$ -амілази у гомогенаті СЗ [43].

Таким чином, дані літературних джерел вказують на участь сімейства ядерних факторів капа В у патогенезі запально-дистрофічних процесів у СЗ, а також системної запальної відповіді. Численні публікації доводять роль NF- $\kappa$ B у механізмах гіпосалівації та ксеростомії. Проте механізми впливу активації NF- $\kappa$ B на розвиток пошкодження великих слинних залоз при LPS-індукованій СЗВ все ще з'ясовані недостатньо.

### **1.3. Роль системи Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент у патогенезі системної запальної відповіді та ушкодження слинних залоз**

Сигнальний шлях Nrf2 / ARE контролює експресію великої групи генів, що захищають клітини від оксидантів, електрофілів і генотоксичних сполук. Шість представників родини Nrf2 (Nrf1, Nrf2,

Nrf3, P45, Bach1 і Bach2) входить у велику групу ДНК-зв'язувальних протеїнів «лейцинової застіжки» – bZIP (англ. Basic Region Leucine Zipper) [130]. До цієї групи також належать транскрипційні фактори родин AP-1 і Maf.

Система Nrf2 / ARE регулює експресію понад 400 генів, більшість з яких кодує ферменти антиоксидантного захисту або 2-ї та 3-ї фаз метаболізму ксенобіотиків. Усі ці гени містять у промоторних ділянках антиоксидант-респонсивний елемент (ARE), який являє собою цис-регуляторний енансер [51, 53, 131, 225, 291, 294]. Регуляторна послідовність ARE також позначається як EpRE і StRE (англ. Electrophilic / Stress Response Element).

Функціональна активність Nrf2 визначається рівнем експресії та розподілом між ядром і цитоплазмою за участю репресорного білка Keap1 (англ. Kelch-like ECH-associated protein 1). У клітинах ссавців Keap1 є негативним регулятором Nrf2 за фізіологічних умов і відповідає за індукбельну активацію цього транскрипційного фактора у відповідь на окисдатовний та / або електрофільний стрес [123, 132, 210, 297]. Електрофільні сполуки модифікують чутливі тіольні групи Keap1, що гальмує його здатність пригнічувати Nrf2, який вивільняється та транслокується у ядро, де він зв'язується з ARE та активує процес транскрипції [198].

Серед білків, гени яких регулюються ARE, виділяються 2 групи ферментів, дія яких спрямована на підтримку окисно-відновного балансу та посилення антиоксидантного захисту клітин, а також детоксикацію електрофільних ксенобіотиків і виведення їх з клітин (таблиця 1.1). Ферменти II фази біотрансформації ксенобіотиків (глутатіон-S-трансфераза, уридин-5-дифосфат глюкуронілтрансфераза, NAD(P)H:хіноноксидоредуктаза, гемоксигеназа-1 та ін.) забезпечують

видалення та інактивацію ендogenous токсичних продуктів окиснення (гідропероксидів, хінонів тощо) та ксенобіотиків.

Таблиця 1.1

**Відомі білки, експресія яких відбувається через активацію ARE [90]**

Ферменти детоксикації ксенобіотиків, гени яких регулюються ARE	Антиоксиданти, гени яких регулюються ARE
Глутатіон-S-трансфераза А1 миші	Гемоксигеназа-1 миші, людини
Глутатіон-S-трансфераза А2 миші, щура, людини	Важкий і легкий ланцюги глутаматцистеїнлігази (γ-
Глутатіон-S-трансфераза А4 миші	глутамілцистеїнсинтетази) миші,
Глутатіон-S-трансфераза А5 щура, людини	людини Важкий ланцюг глутамат-
Глутатіон-S-трансфераза М1 миші	цистеїнлігази людини
Глутатіон-S-трансфераза М2 миші	Глутатіонпероксидаза 2 людини
Глутатіон-S-трансфераза М3 миші, людини	Глутатіонредуктаза миші, людини Синтаза тромбоксану А2 людини
Глутатіон-S-трансфераза М4 миші	Н і L-субодиниці феритину
NAD(P)H: хіноноксидоредуктаза 1 миші, людини	Металотіонеїн-1 мишей Металотіонеїн-1 і 2 щурів
NRH: хіноноксидоредуктаза 2 людини	Індуцибельна NO-синтаза щурів
Глюкуронілтрансфераза-1 аб	Тіоредоксин миші, бика, людини
	Тіоредоксинредуктаза людини
	Тіоредоксинредуктаза 1 бика
	Пероксиредоксин 1 миші, людини
	Супероксиддисмутаза 1 людини
	Супероксиддисмутаза 3 миші

Разом з тим, більшість з цих ензимів мають певні антиоксидантні властивості, тобто посилення їхнього синтезу за умов оксидативного стресу має цитопротективне значення [90].

Сигнальна система Nrf2 / ARE також бере участь у негативній регуляції транскрипційної активності NF-κB і пригнічує залежну від цитокінів індукцію прозапальних генів [111, 213, 225].

Показано, що у макрофагах трансгенних мишей з нокаутом за геном Nrf2 (лінія Nrf2<sup>-/-</sup>) застосування індукторів Nrf2, таких як сульфорафан і CDDO (2-суано-3,12-діоксоолеан-1,9(11)-діен-28-оїс acid), не викликало пригнічення індукції iNOS та COX-2 під дією IL-1, TNF-α і IFN-γ, що вказує на те, що такий інгібіторний ефект може бути опосередкований експресією залежних від Nrf2 генів [162]. При цьому в макрофагах мишей лінії Nrf2<sup>-/-</sup> сульфорафан і CDDO продовжували пригнічувати LPS-залежну індукцію iNOS [217]. Очевидно, цей процес не вимагає активації експресії Nrf2-залежних генів і обумовлений, скоріше за все, гальмуванням NF-κB-сигналізації. Відомо, що ефекти LPS опосередковуються через активацію NF-κB, тоді як прозапальні цитокіни активують поряд з NF-κB також сигнальну систему JAK / STAT [254].

Фармакологічна активація сигнальної системи Nrf2 / ARE може бути застосована для лікування і профілактики багатьох захворювань, що супроводжуються запаленням та оксидативно-нітрозативним стресом [88, 89, 91, 120-122, 148, 162, 225, 291, 319, 320], запобігає їхній хронізації [261]. Найбільш відомими активаторами цього сигнального шляху є диметилфумарат, кверцетин, сульфорафан, куркумін, ресвератрол та ін.

Іншим природним індуктором сигнальної системи Nrf2 / ARE є епігалокатехін-3-галат, основний флавоноїд листя зеленого чаю (*Camellia sinensis*) [124, 152, 161, 200]. Цей поліфенол має цитопротекторну дію в



епітеліальних клітинах *in vitro* [164] та в клінічних випробуваннях [124]. Більше того, епігалокатехін-3-галат у дозі 200 мг на день має виражений профіль безпеки з обмеженими побічними ефектами [124, 152]. Виявлено, що активація Nrf2 при дії епігалокатехін-3-галату відбувається через протеоліз репресорного білка Keap1 [197, 287].

Лише незначна кількість наукових праць висвітлює роль сигнальної системи Nrf2 / ARE у механізмах дисфункції СЗ.

Показано, що системне зменшення білка Keap1 з подальшою активацією Nrf2 у піднижньощелепних СЗ старих щурів зменшується інтенсивність запального процесу [204, 288].

Активація системи Nrf2 / ARE знижує вироблення АФО та збільшення їхніх скевенджерів, що призводить до пригнічення залежного від віку тварин оксидативного стресу в піднижньощелепних СЗ. Автори роблять висновок, що інгібування Keap1 та активація шляху Nrf2 послаблюють прогресування вікових змін СЗ у мишей [306]. Очікується, що активація системи Nrf2 / ARE може підтримувати здоров'я порожнини рота, поліпшуючи стан СЗ.

Природні індуктори сигнальної системи Keap1 / Nrf2 / ARE, такі як сульфорафан, що міститься у паростках броколі, та фенетил ізотіоціанат, що міститься у крес-салаті, можуть бути ефективними для ослаблення старіння СЗ через помірну активацію Nrf2 [251, 306]. Примітно, що анітолтритіон, що був клінічно апробований як засіб лікування гіпосалівації [242], здатний активувати Nrf2 [183]. Автори роблять висновок, що стимулювальна дія анетолтритіону на СЗ опосередковується Nrf2.

Епігалокатехін-3-галат виявив антиапоптотичну активність у тканинах СЗ, здатність збільшувати популяції попередників епітеліоцитів у протоках та про-ацинарних клітинах при їх радіаційному

пошкодженні [151, 284, 311]. У той же час цей флавоноїд пригнічує інвазію та міграцію клітин аденокарциноми СЗ [253].

Показана здатність епігалокатехін-3-галату модулювати експресію пероксиредоксину 6, основного антиоксидантного захисного білка, та каталази у піднижньощелепній СЗ мишей лінії NOD та культивованих ацинарних клітинах СЗ людини [161].

Таким чином, літературні джерела вказують на участь сигнальної системи Nrf2 / ARE у антиоксидантному захисті та геронтопротекції СЗ. Деякі публікації підкреслюють наявність у природних індукторів Nrf2 цитопротекторних властивостей щодо епітеліальних клітин СЗ. Проте механізми впливу цих сполук на патогенез ураження СЗ при LPS-індукованій СЗВ залишаються нез'ясованими, що потребує проведення додаткових досліджень.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Загальна характеристика матеріалів та методів дослідження

Експерименти виконані на 50 білих щурах лінії «Вістар» масою 180-230 г.

Тварин утримували в умовах віварію згідно зі «Стандартними правилами по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)». При роботі з лабораторними тваринами дотримувалися 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.), Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу науковця України. Комісією з питань біоетики Української медичної стоматологічної академії (протокол №200 від 16.12.2021 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Тварини були розподілені на 5 груп (таблиця 2.1).

*Таблиця 2.1.*

#### Розподіл експериментальних тварин

№ серії дослідів	Умови експерименту	Кількість тварин
1	2	3
1-ша	Інтактні тварини	10
2-га	Відтворення LPS-індукованої СЗВ	10

Продовження табл. 2.1.

1	2	3
3-тя	Застосування інгібітора активації NF-κB амонію піролідіндитіокарбамату на тлі LPS-індукованої СЗВ	10
4-та	Застосування індуктора системи Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галату на тлі LPS-індукованої СЗВ	10
5-та	Призначення водорозчинного комплексу кверцетину з полівінілпіролідом (корвітину) на тлі LPS-індукованої СЗВ	10

У щурів, що знаходилися під інгаляційним етерним наркозом, вилучали піднижньощелепні залози разом з великими під'язиковими, які у подальшому відсепаровували. Далі тварин, не виводячи з наркозу, декапітували.

## **2.2. Методика експериментального моделювання системної запальної відповіді**

СЗВ відтворювали шляхом внутрішньоочеревинного введення LPS *S. typhi* («Пірогенал», філія «Медгамал», ФДБУ «Національний дослідницький центр епідеміології та мікробіології імені М.Ф. Гамалеї», РФ) згідно з описом патенту України на корисну модель № 128236 «Спосіб експериментального моделювання системної запальної відповіді», запропонованим з нашою участю: протягом 1-го тижня вводили по 4 мінімальні пірогенні дози (МПД), що складають 0.4 мкг, на

1 кг маси щура 3 рази на тиждень. Протягом наступних семи тижнів досліду щурам вводили по 4 МПД/кг маси тіла 1 раз на тиждень.

Розвиток СЗВ при реалізації цього способу доведений у роботі нашої співавторки д.мед.н. Єлінської А.М., яка виявила зміни головних маркерів зазначеного процесу: підвищення у сироватці крові концентрації прозапальних цитокінів – ІЛ-6, TNF- $\alpha$ , протеїну гострої фази – церулоплазмину, зменшення протизапального цитокіну – ІЛ-10, а також ознаки декомпенсованого ПОЛ у крові [41].

### **2.3. Методика застосування модуляторів факторів транскрипції NF- $\kappa$ B та Nrf2**

Піролідиндитіокарбамат амонію (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США), інгібітор ядерної транслокації NF- $\kappa$ B, вводили внутрішньоочеревинно у дозі 76 мг/кг 3 рази на тиждень, починаючи з 30 доби моделювання LPS-індукованої СЗВ [258].

Епігалокатехін-3-галат (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США), індуктор системи Nrf2 / ARE, вводили внутрішньоочеревинно в дозі 20 мг/кг 3 рази на тиждень, починаючи з 30 доби відтворення LPS-індукованої СЗВ [260].

Кверцетин, який поєднує властивості інгібітора NF- $\kappa$ B (через пригнічення протеасоми) та індуктора системи Nrf2 / ARE, у вигляді водорозчинного комплексу з полівінілпіролідом («Корвітин») виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (Україна) вводили внутрішньоочеревинно у дозі 100 мг/кг (10 мг/кг у перерахунку на кверцетин) 3 рази на тиждень, починаючи з 30 доби моделювання LPS-індукованої СЗВ [112].

## 2.4. Біохімічні методи дослідження

Перелік біохімічних методів дослідження наведено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

### Біохімічні методи дослідження

№	Параметр, що вивчається	Літературні джерела
1	2	3
1.	Швидкість продукції супероксидного аніон-радикала	Костенко В.О., Цебржинський О.І. (2000) [80]
2.	Активність NOS (загальна, cNOS, iNOS)	Акимов О.Уе., Kostenko V.O. (2016) [126]
3.	Активність орнітиндекарбоксилази	Храмов В.А. (1997) [114]
4.	Активність нітратредуктази	Храмов В.А. (1992) [113]
5.	Активність нітритредуктази	Храмов В.А. (1992) [113]
6.	Концентрація пероксинітритів лужних та лужноземельних металів	Шрайбман Г.Н. та співавт. (2011) [118]
7.	Концентрація S-нітрозотіолів	Gaston B. et al. (1993) [188]
8.	Концентрація вторинних продуктів ПОЛ (ТБК-активних сполук)	Кайдашев І.П. та співавт. (2003) [61]
9.	Супероксиддисмутазна активність	Кайдашев І.П. та співавт. (2003) [61]
10.	Каталазна активність	Короліук М.А. (1988) [66]
11.	Концентрація вільного оксипроліну	Тетянец С.С. (1985) [109]
12.	Концентрація глікозаміногліканів (GAGs)	Шараев П.Н. та співавт. (1987) [115]

## Продовження табл. 2.2

1	2	3
13.	Концентрація N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA)	Кайдашев І.П. та співавт. (2003) [61]
14.	$\alpha$ -Амілазна активність	Меньшиков В.В. та співавт. (1987) [87]

2.4.1. Оцінка показників окисно-нітрозативного стресу у гомогенаті СЗ. Швидкість генерації супероксидного аніон-радикала ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) в гомогенаті СЗ визначали у реакції з нітросинім тетразолієм з використанням спектрофотометру Ulab 101 (Китай) [80]. Як індуктори продукції  $\cdot\text{O}_2^-$  NADPH-залежними мікросомальними монооксигеназами і NOS (1), NADH-залежним дихальним ланцюгом мітохондрій (1) та NADPH-оксидазою лейкоцитів (3) застосовували, відповідно, NADPH ("Sigma-Aldrich, Inc.", США), NADH ("Sigma-Aldrich, Inc.", США) та LPS *S. typhi* (пірогенал).

Загальну активність NOS визначали за різницею концентрації нітрит-іонів до та після інкубації гомогенату тканин у середовищі, що містить L-аргінін і NADPH [126]. Для визначення активності cNOS додавали 1% розчин аміногуанідину гідрохлориду ("Sigma-Aldrich, Inc.", США). Активність iNOS визначали за різницею величин загальної активності NOS та активності cNOS.

Індекс спряження cNOS розраховували як відношення активності cNOS до швидкості продукції  $\cdot\text{O}_2^-$  NADPH-залежними електронно-транспортними ланцюгами.

Активність орнітиндекарбоксилази визначали за зниженням вмісту орнітину в інкубаційному середовищі методом Chinard [114]. Нітрат- та

нітритредуктазну активності оцінювали за різницею концентрації нітритів та нітратів до та після інкубації гомогенату СЗ в умовах присутності донора електронів (водного розчину NADH) [113].

Для оцінки вмісту активних форм нітрогену в гомогенаті СЗ визначали концентрацію пероксинітритів лужних та лужноземельних металів [115] та S-нітрозотіолів [188] з використанням спектрофотометру Ulab 101 (Китай).

Концентрацію вторинних продуктів ПОЛ визначали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-реактантами забарвленого триметинового комплексу [61]. Стан антиоксидантної системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних сполук за час 1.5-годинної інкубації гомогенату в прооксидантному буферному розчині (залізо-аскорбатній системі), а також за супероксиддисмутазною [61] та каталазою активністю [66].

*2.4.2. Дослідження продуктів деполімеризації біополімерів позаклітинного матриксу СЗ.* Про деполімеризацію колагену судили за вмістом вільного оксипроліну [109], протеогліканів – за концентрацією глікозаміногліканів (GAGs) шляхом визначення гексуронових кислот [115], сіалоглікопротеїнів – за вмістом ацетилнейрамінової кислоти [61].

*2.4.3. Визначення активності  $\alpha$ -амілази.* Активність  $\alpha$ -амілази у гомогенаті піднижньощелепних СЗ визначали за методикою Каравея за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна, м. Дніпропетровськ).

## **2.5. Статистична обробка результатів експерименту**

Статистичні розрахунки проводили з використанням Microsoft Office Excel з розширенням Real Statistics. Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Вілка.



Якщо варіаційні ряди відповідали нормальному розподілу, то для їх порівняння використовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок. У випадку, коли ряди результатів не підлягали нормальному розподілу, статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод – U-критерій Манна-Уїтні. Для множинного порівняння застосовували поправку Бонфероні, а при розподілі, який відрізняється від нормального, – критерій Краскела-Уоліса [104].

**РОЗДІЛ 3**  
**ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ВНУТРІШНЬООЧЕРЕВИННОГО**  
**ВВЕДЕННЯ ЛІПОПОЛІСАХАРИДУ *S. TYPHI* НА МАРКЕРИ**  
**ПОШКОДЖЕННЯ ТКАНИН ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ**  
**СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ**

**3.1. Вплив тривалого внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi* на продукцію активних форм оксигену та нітрогену в піднижньощелепних слинних залозах щурів**

Нестимульована продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  у тканинах піднижньощелепних СЗ контрольних щурів становила  $1.40 \pm 0.08$  нмоль/с·г (рис. 3.1).

Внутрішньоочеревинне введення LPS *S. typhi* підвищувало загальний фон генерації  $\cdot\text{O}_2^-$  до  $1.93 \pm 0.11$  нмоль/с·г, тобто на 37.9% ( $p < 0.01$ ).

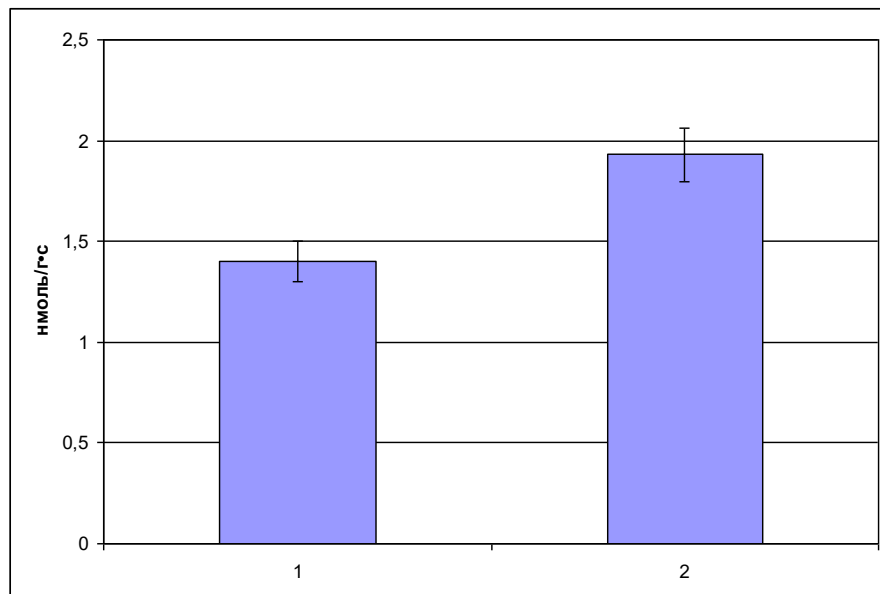


Рис. 3.1. Нестимульована генерація  $\cdot\text{O}_2^-$  (нмоль/с·г) у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1) та після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2).

NADPH-індукована продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  у тканинах піднижньощелепних СЗ контрольних щурів становила  $14.65 \pm 0.72$  нмоль/с·г (рис. 3.2). Введення LPS *S. typhi* підвищувало цей показник до  $20.76 \pm 1.01$  нмоль/с·г, тобто на 41.7% ( $p < 0.01$ ).

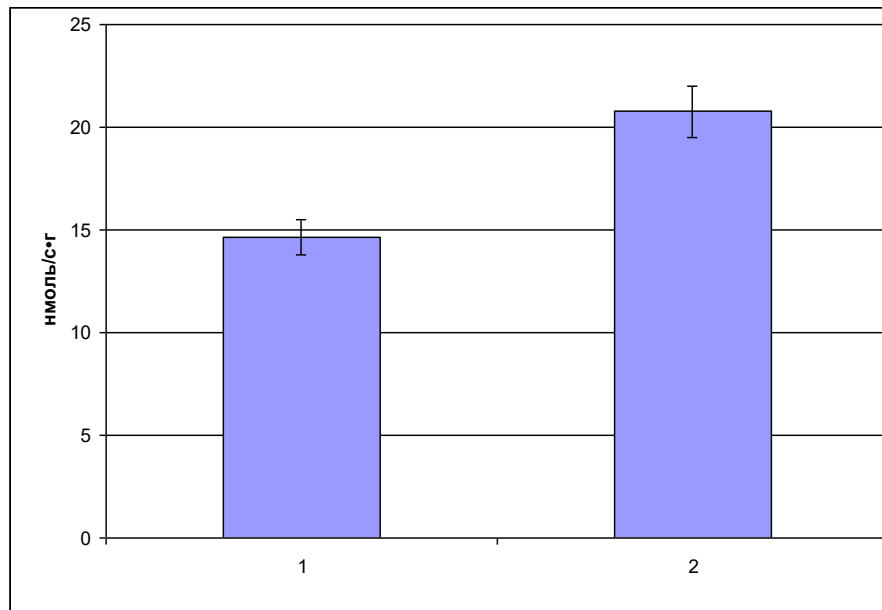


Рис. 3.2. NADPH-індукована продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  (нмоль/с·г) у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1) та після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2).

NADH-індукована продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  мітохондріями у тканинах піднижньощелепних СЗ контрольних щурів становила  $18.69 \pm 1.02$  нмоль/с·г (рис. 3.3). Введення LPS *S. typhi* підвищувало цей показник до  $25.72 \pm 1.10$  нмоль/с·г (на 37.6%,  $p < 0.01$ ).

LPS-індукована продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  фагоцитами у тканинах піднижньощелепних СЗ контрольних щурів становила  $1.92 \pm 0.13$  нмоль/с·г (рис. 3.4). Відтворення LPS-індукованої СЗВ підвищувало цей показник до  $3.28 \pm 0.32$  нмоль/с·г (на 70.8%,  $p < 0.01$ ).

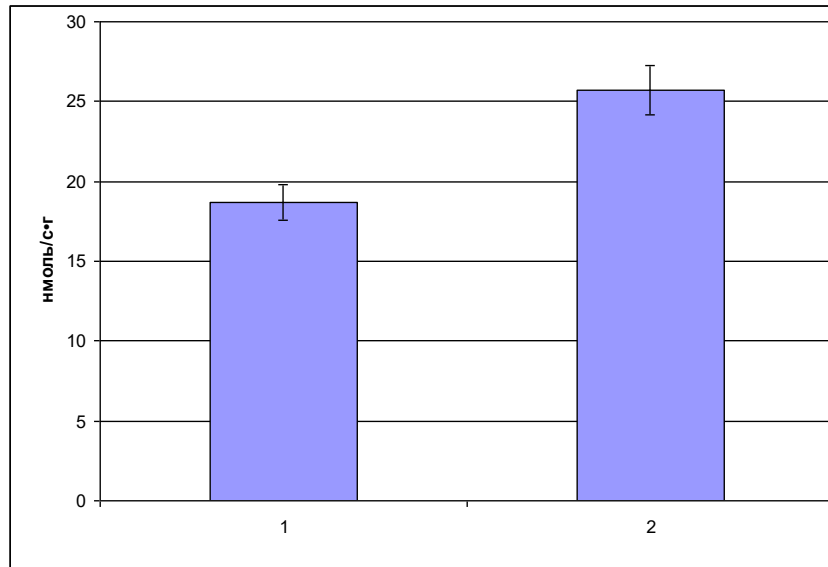


Рис. 3.3. NADH-індукована продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  (нмоль/с·г) у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1) та після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2).

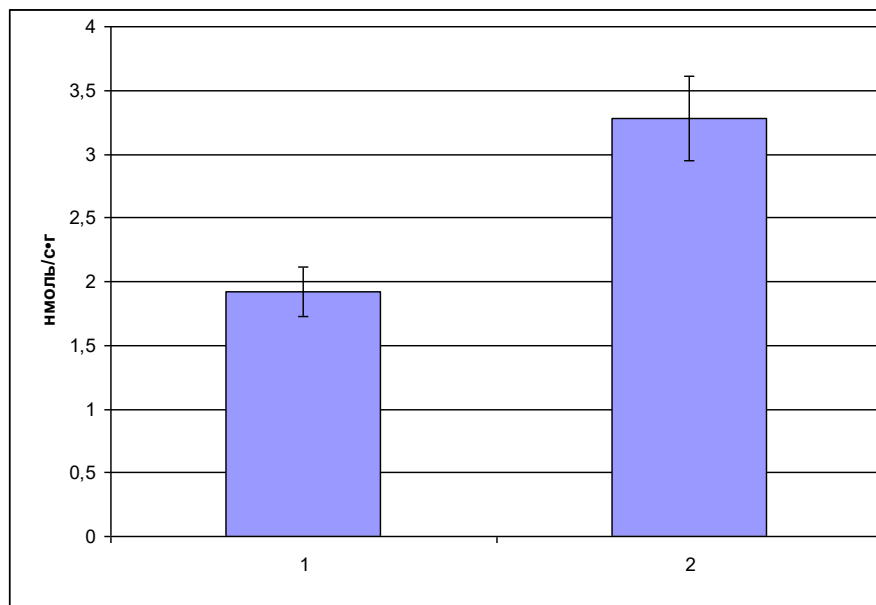


Рис. 3.4. LPS-індукована продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  (нмоль/с·г) у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1) та після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2).

За умов LPS-індукованої СЗВ активність NOS у тканинах піднижньощелепних СЗ (табл. 3.1) збільшилася – у 1.9 раза ( $p < 0.001$ ).

Це, вочевидь, пов'язано зі здатністю LPS забезпечувати NF- $\kappa$ B-залежну активацію iNOS [295].

Таблиця 3.1

**Активність NO-синтази в тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )**

Групи дослідів	Активність NO-синтази, мкмоль( $\text{NO}_2^-$ )/хв·г·білка		
	Загальна	Конститутивні	Індуцибельна
Інтактні тварини	7.27 $\pm$ 0.52	0.62 $\pm$ 0.04	6.66 $\pm$ 0.55
LPS-індукована СЗВ	13.56 $\pm$ 0.86 *	0.29 $\pm$ 0.05 *	13.27 $\pm$ 0.82 *

Примітка. \* -  $p < 0.05$  порівняно з контролем (інтактні тварини).

Дійсно, активність iNOS у тканинах піднижньощелепних СЗ збільшилася вдвічі ( $p < 0.001$ ). При цьому активність cNOS у тканинах піднижньощелепних СЗ зменшилася на 53.2% ( $p < 0.001$ ).

За цих умов істотно (на рівні  $p < 0.001$ ) зменшувався індекс спряження cNOS до 0.013 $\pm$ 0.002 (в інтактних тварин – 0.043 $\pm$ 0.004) (рис. 3.5), тобто на 69.8% ( $p < 0.001$ ).

Ці результати підтверджують вироблення  $\text{O}_2^-$  конститутивними NO-синтазами, які замість NO виробляють АФО.

Спостерігалися вірогідні зміни у тканинах піднижньощелепних СЗ активності орнітиндекарбоксилази (рис. 3.6), ферменту аргіназного шляху метаболізму L-аргініну, значення якої зменшувалося до 196.0 $\pm$ 12.2 нмоль/г·хв (в інтактних тварин – 264.2 $\pm$ 14.1 нмоль/г·хв),

тобто на 25.8% ( $p < 0,01$ ).

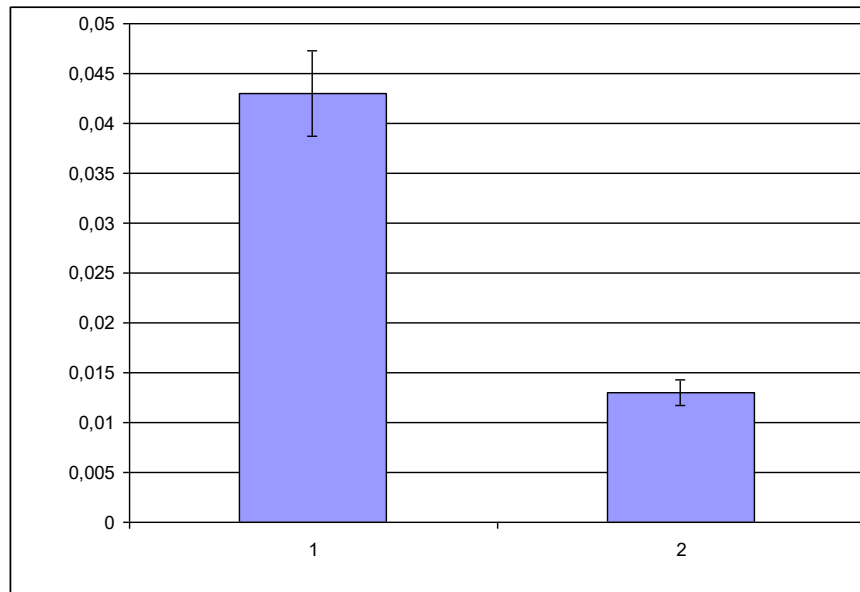


Рис. 3.5. Індекс спряження sNOS у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1) та після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2).

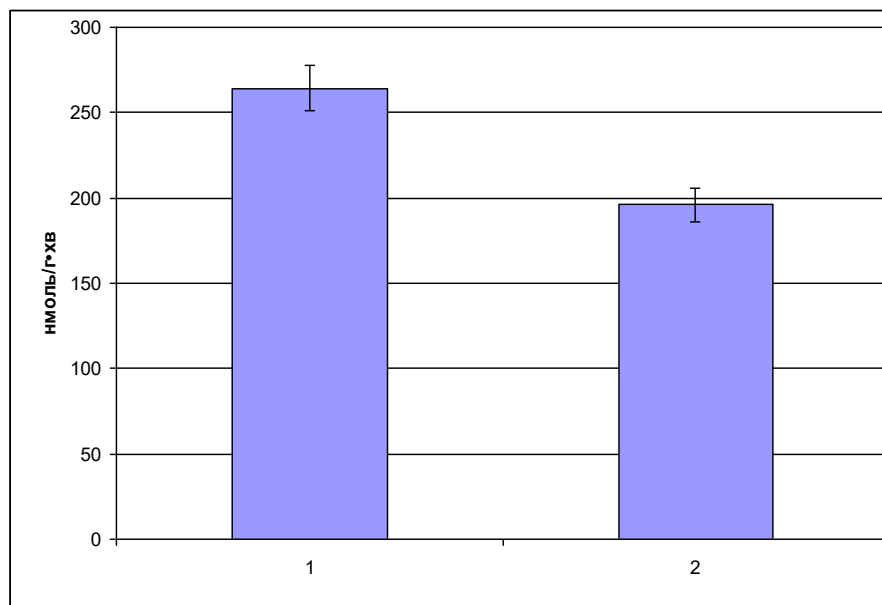


Рис. 3.6. Активність орнітиндекарбоксилази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1) та після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2).

За умов LPS-індукованої СЗВ у тканинах піднижньощелепних СЗ збільшилася активність нітрат- і нітритредуктаз (табл. 3.2) – на 34.1% ( $p<0.05$ ) та на 38.3% ( $p<0.05$ ) відповідно.

Таблиця 3.2

**Показники нітрат- та нітритредуктазного шляху метаболізму в тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді ( $M \pm m$ ,  $n=10$ )**

Групи дослідів	Показники	
	Активність нітратредуктази, мкмоль/хв·г білка	Активність нітритредуктази, мкмоль /хв·г білка
Інтактні тварини	32.23±2.42	7.20±0.66
LPS-індукована СЗВ	43.23±3.64 *	9.96±0.82 *

Примітка. \* -  $p<0.05$  порівняно з контролем (інтактні тварини).

Закономірним наслідком надлишкового утворення NO за участю iNOS та нітрат- / нітритредуктазного механізму є виявлене нами підвищення утворення найбільш агресивного метаболіту NO – пероксинітриту, що супроводжується збільшенням концентрації пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у тканинах піднижньощелепних СЗ (рис. 3.7) – до  $2.56 \pm 0.43$  мкмоль/г (у інтактних тварин –  $0.99 \pm 0.07$  мкмоль/г), тобто у 2.6 раза ( $p<0.01$ ).

Токсичність NO на клітинному рівні пов'язують також з утворенням S-нітрозотіолів (RS-NO), які є стабільними метаболітами NO, що утворюються шляхом зв'язування останнього з тіоловими групами амінокислот, пептидів або білків.

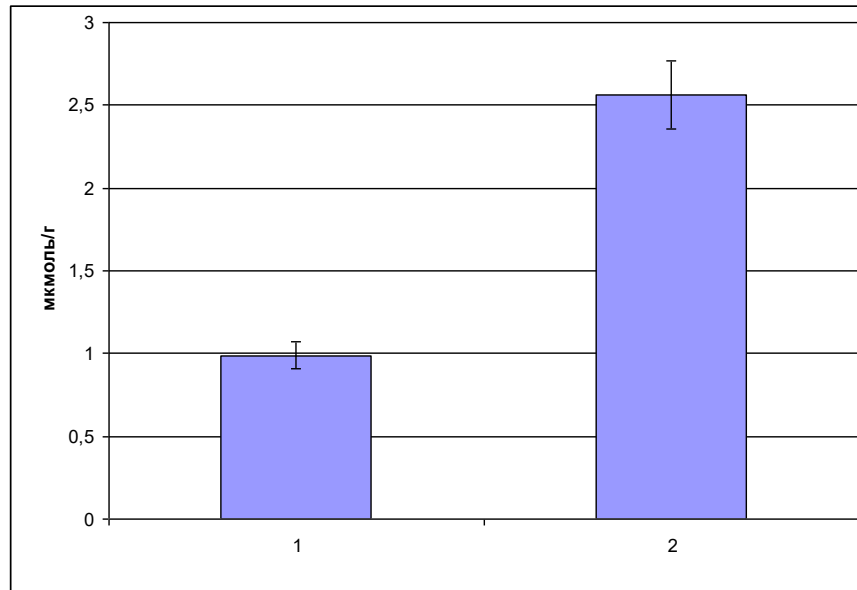


Рис. 3.7. Концентрація пероксинітритів лужних та лужно-земельних металів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1) та після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2).

За умов LPS-індукованої СЗВ вміст S-нітрозотіолів у тканинах піднижньощелепних СЗ (рис. 3.8) збільшувався до  $0.77 \pm 0.02$  мкмоль/г (у інтактних тварин –  $0.64 \pm 0.01$  мкмоль/г), тобто на 20.3% ( $p < 0.01$ ).

Таким чином,

1) моделювання LPS-індукованої системної запальної відповіді супроводжується збільшенням продукції активних форм кисню в піднижньощелепних слинних залозах щурів, що підтверджується зростанням у них нестимульованої генерації супероксидного аніон-радикала, його вироблення мітохондріями, мікросомами, NO-синтазою (при порушенні її спряження), а також NADPH-оксидазою лейкоцитів;

2) відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді порушує авторегуляцію рівня нітроген (II) оксиду в піднижньощелепних слинних залозах, що підтверджується одночасним збільшенням вмісту



активних форм нітрогену NO-синтазним (при зменшенні активності ферменту конкурентного неокисного шляху метаболізму L-аргініну – орнітиндекарбоксилази) і нітрат- / нітритредуктазним компонентами циклу NO;

3) моделювання LPS-індукованої системної запальної відповіді супроводжується збільшенням загальної активності NO-синтази з дисбалансом активностей індукцйбельного та конститутивних ізоферментів, надмірним утворенням пероксинітриту та S-нітрозотіолів;

4) збільшення продукції активних форм кисню та нітрогену в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів на тлі відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді свідчить про розвиток у них окисно-нітрозативного стресу.

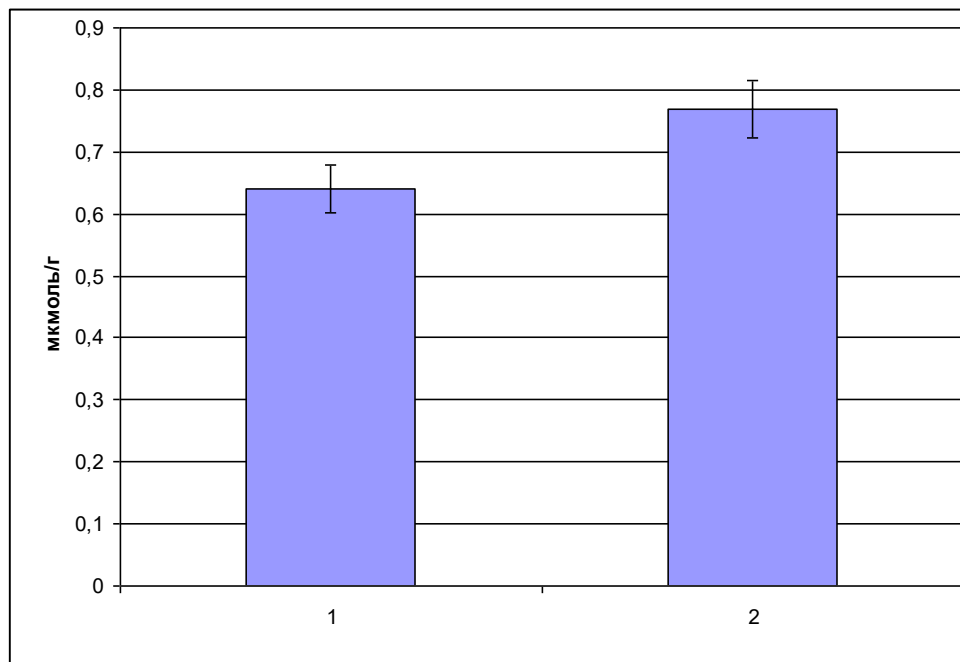


Рис. 3.8. Концентрація S-нітрозотіолів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1) та після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2).

### 3.2. Вплив тривалого внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi* на показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в піднижньощелепних слинних залозах щурів

Моделювання LPS-індукованої СЗВ викликало суттєве збільшення концентрації ТБК-реактивів у гомогенаті піднижньощелепних СЗ до та після його інкубації в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині – на 70.8% ( $p < 0.001$ ) та 89.3% ( $p < 0.001$ ) відповідно (таблиця 3.3). При цьому приріст їхньої концентрації за час інкубації збільшувався в 2.24 раза ( $p < 0.01$ ).

Наведені зміни свідчили про значне зменшення у тканинах піднижньощелепних СЗ антиоксидантного потенціалу з розвитком декомпенсованого пероксидного окиснення ліпідів.

Таблиця 3.3

#### Концентрація ТБК-реактивів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді ( $M \pm m$ , $n=10$ )

Групи дослідів	Концентрація ТБК-реактивів, мкмоль/кг		
	До інкубації	Після інкубації	Приріст за час інкубації
Інтактні тварини	25.67±2.94	39.09±1.86	13.41±3.85
LPS-індукована СЗВ	43.85±1.84 *	73.99±3.80 *	30.14±2.98 *

Примітка. \* -  $p < 0.05$  порівняно з контролем (інтактні тварини).

Висновок щодо декомпенсованого характеру пероксидного окиснення ліпідів у тканинах піднижньощелепних СЗ підтверджується результатами дослідження у них активності антиоксидантних ферментів (таблиця 3.4).

Таблиця 3.4

**Активність антиоксидантних ферментів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (M±m, n=10)**

Групи дослідів	Активність антиоксидантних ферментів	
	Супероксиддисмутаза, од. акт.	Каталаза, мккат/г
Інтактні тварини	0.32±0.03	0.30±0.01
LPS-індукована СЗВ	0.17±0.03 *	0.19±0.01 *

Примітка. \* -  $p < 0.05$  порівняно з контролем (інтактні тварини).

Так, за умов відтворення LPS-індукованої СЗВ активності супероксиддисмутази та каталази суттєво знижувалися – на 46.9% ( $p < 0.01$ ) та 36.7% ( $p < 0.001$ ) відповідно.

Таким чином, моделювання LPS-індукованої системної запальної відповіді суттєво підвищує концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою) та їхній приріст за час інкубації гомогенату в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині, зменшує активності антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази та каталази, що свідчить про розвиток у тканинах піднижньощелепних слинних залоз декомпенсованого пероксидного окиснення ліпідів.

### 3.3. Вплив тривалого внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi* на маркери деструкції сполучної тканини піднижньощелепних слинних залоз щурів

Внутрішньоочеревинне введення LPS призводило до змін біохімічних маркерів деполімеризації колагену, протеогліканів та глікопротеїнів у тканинах СЗ (таблиця 3.5). Таким чином, вміст вільного оксипроліну зростав на 64.8% ( $p < 0.001$ ), вміст GAGs на 83.7% ( $p < 0.001$ ), а вміст NANA на 59.8% ( $p < 0.001$ ).

Таблиця 3.5

#### Показники деполімеризації компонентів позаклітинного матриксу піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді ( $M \pm m$ , $n=10$ )

Групи дослідів	Вільний оксипролін, мкмоль/г	GAGs, мкмоль/г	NANA, мкмоль/г
Інтактні тварини	3.21±0.25	1.41±0.16	3.51±0.07
LPS-індукована СЗВ	5.29±0.12 *	2.59±0.10 *	5.61±0.28 *

Примітка. \* -  $p < 0.05$  порівняно з контролем (інтактні тварини).

Таким чином, моделювання LPS-індукованої системної запальної відповіді супроводжується надмірною деполімеризацією колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз, що підтверджується вірогідним збільшенням у них концентрації вільного оксипроліну, глікозаміногліканів і N-ацетилнейрамінової кислоти.

### 3.4. Вплив тривалого внутрішньоочеревинного введення ліпополісахариду *S. typhi* на ферментативне забезпечення травної функції піднижньощелепних слинних залоз щурів

У тварин і людини  $\alpha$ -амілаза, яка забезпечує травну функцію СЗ, є  $\text{Ca}^{2+}$ -залежним ензимом, що забезпечує гідроліз  $\alpha$ -1,4-глікозидних зв'язків у молекулах полісахаридів. Цей фермент належить до підкласу гідролаз глікозидів, що розривають зв'язки між залишками  $\alpha$ -глюкопіранози, з утворенням різних продуктів гідролізу – моносахаридів (глюкози), олігосахаридів і дисахаридів (мальтози) [12, 108].

Активність  $\alpha$ -амілази в гомогенаті піднижньощелепних СЗ контрольних щурів становила  $67.2 \pm 1.2$  мг/год  $\times$  г (рис. 3.9).

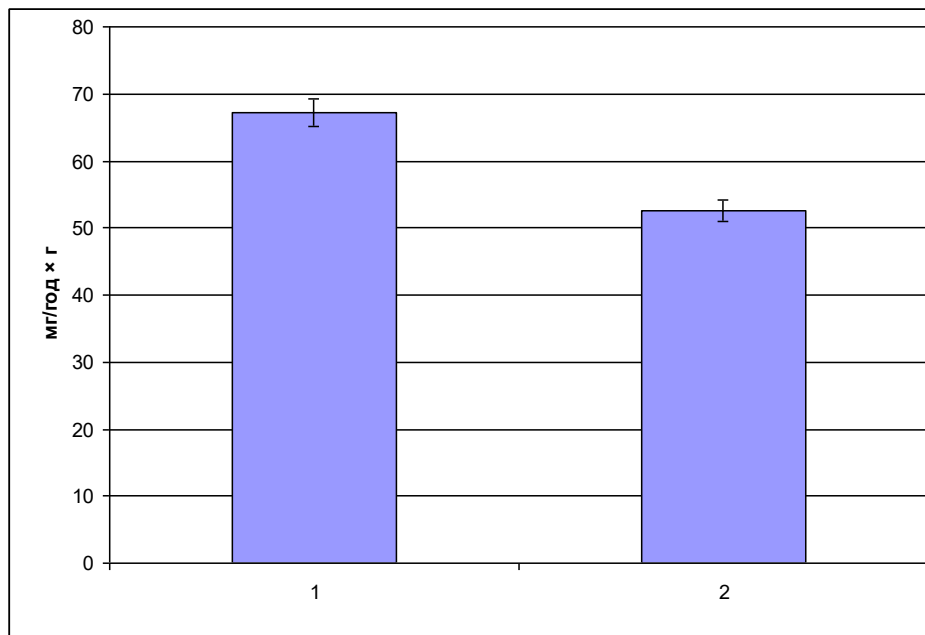


Рис. 3.9. Активність  $\alpha$ -амілази в гомогенаті піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1) та після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2).

Це узгоджується з даними літературних джерел [43]. Введення LPS *S. typhi* зменшувало цей показник до  $52.6 \pm 0.8$  мг/год  $\times$  г (на 21.7%,  $p < 0.001$ ).

Таким чином, моделювання LPS-індукованої системної запальної відповіді викликає у тканинах піднижньощелепних слинних залоз білих щурів істотне зниження активності  $\alpha$ -амілази, що вказує на порушення ферментативного забезпечення травної функції.

Матеріали цього розділу оприлюдненні в статтях [48, 49, 321, 322], тезах [70] та опису до патенту на корисну модель [1].

## РОЗДІЛ 4

### РОЛЬ NF-κB У МЕХАНІЗМАХ ПОШКОДЖЕННЯ ТКАНИН ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВІДТВОРЕННЯ ЛІПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

#### 4.1. Вплив інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію на продукцію активних форм оксигену та нітрогену в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi*

Введення піролідиндитіокарбамату амонію достовірно зменшувало нестимульовану продукцію  $\cdot\text{O}_2^-$  у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов LPS-індукованої СЗВ (рис. 4.1) до  $1.54 \pm 0.09$  нмоль/с·г (на 20.2%,  $p < 0.05$ ).

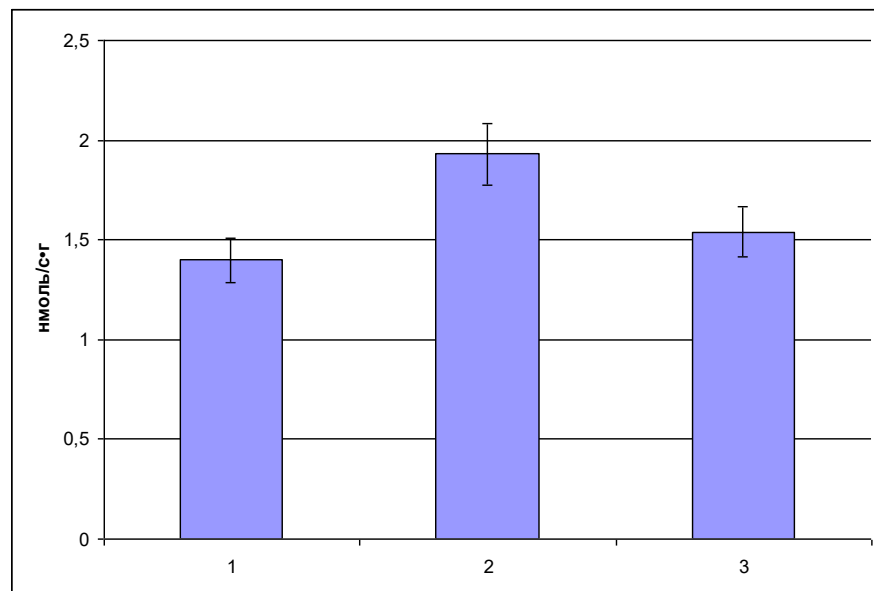


Рис. 4.1. Нестимульована продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  (нмоль/с·г) у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання піролідиндитіокарбамату амонію (3).

Застосування піролідиндитіокарбамату амонію вірогідно зменшувало NADPH-індуковану продукцію  $\cdot\text{O}_2^-$  (мікросомами та NOS) у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов LPS-індукованої СЗВ (рис. 4.2) до  $16.45 \pm 0.80$  нмоль/с·г (на 20.8%,  $p < 0.02$ ).

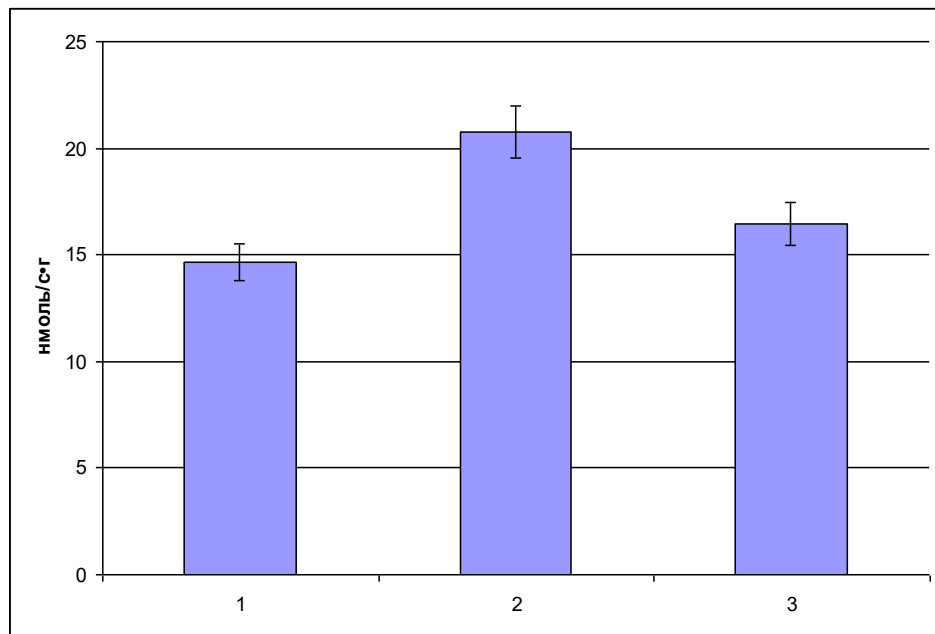


Рис. 4.2. NADPH-індукована продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  (нмоль/с·г) у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання піролідиндитіокарбамату амонію (3).

Введення піролідиндитіокарбамату амонію достовірно зменшувало NADH-індуковану продукцію  $\cdot\text{O}_2^-$  (мітохондріями) у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов LPS-індукованої СЗВ (рис. 4.3) до  $19.96 \pm 0.96$  нмоль/с·г (на 22.4%,  $p < 0.01$ ).

Застосування піролідиндитіокарбамату амонію вірогідно зменшувало також LPS-індуковану продукцію  $\cdot\text{O}_2^-$  NADPH-оксидазою лейкоцитів у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов СЗВ (рис. 4.4) до  $2.00 \pm 0.08$  нмоль/с·г (на 39.0%,  $p < 0.01$ ).



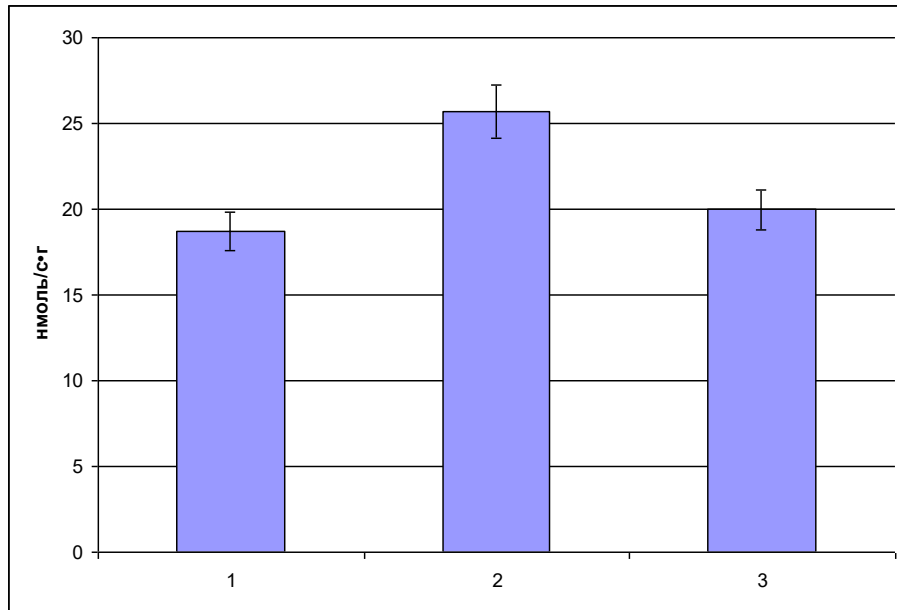


Рис. 4.3. NADH-індукована продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  (нмоль/с·г) у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання піролідиндитіокарбамату амонію (3).

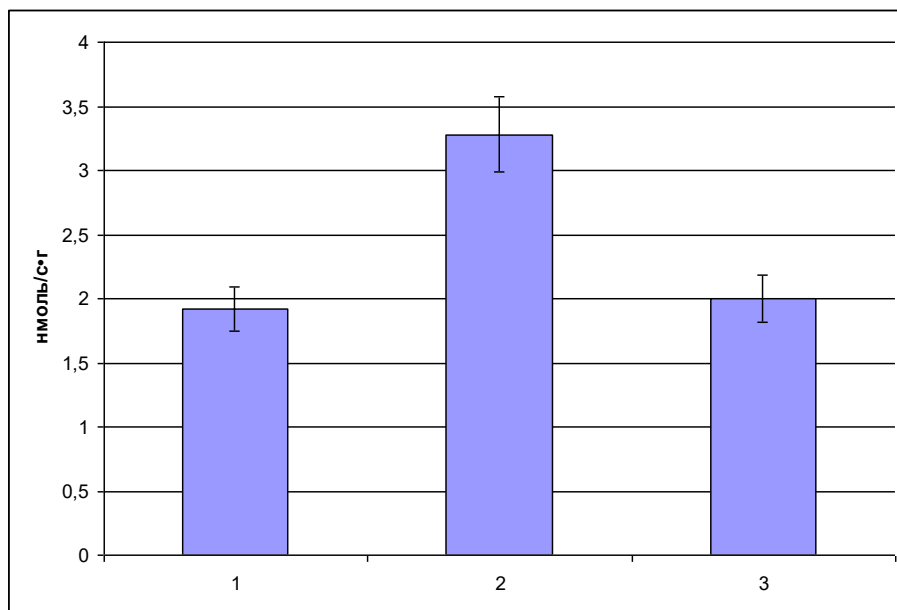


Рис. 4.4. LPS-індукована продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  (нмоль/с·г) NADPH-оксидазою лейкоцитів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання піролідиндитіокарбамату амонію (3).

Застосування піролідиндитіокарбамату амонію вірогідно зменшувало загальну активність NOS та активність її індукцйбельної ізоформи у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов СЗВ (таблиця 4.1) на 33.0% ( $p<0.01$ ) на 35.3% ( $p<0.01$ ), відповідно.

Таблиця 4.1

**Вплив піролідиндитіокарбамату амонію на активність NO-синтази в тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді ( $M\pm m$ ,  $n=15$ )**

Групи дослідів	Активність NO-синтази, мкмоль( $\text{NO}_2^-$ )/хв·г·білка		
	Загальна	Конститутивні	Індуцибельна
Інтактні тварини	7.27±0.52	0.62±0.04	6.66±0.55
LPS-індукована СЗВ	13.56±0.86 *	0.29±0.05 *	13.27±0.82 *
Застосування амонію піролідиндитіокарбамату на тлі LPS-індукованої СЗВ	9.08±0.65 **	0.49±0.09	8.59±0.72 **

Примітка:

- 1) \* -  $p<0.05$  порівняно з контролем (інтактні тварини);
- 2) \*\* –  $p<0.05$  порівняно з даними 2-ї групи.

За цих умов активність cNOS вірогідно не змінювалася.

Проте індекс спряження cNOS у СЗ при введенні піролідиндитіокарбамату амонію на тлі LPS-індукованої СЗВ підвищувався до  $0.031\pm 0.008$  (рис. 4.5), що у 2.38 раза перевищувало показник 2-ї групи ( $p<0.05$ ).

Ці результати підтверджують здатність інгібітора NF-кВ відновлювати баланс конститутивних та індукцйбельної ізоформ NO-

синтази, внаслідок чого зникають умови для порушення спряження cNOS та вироблення нею  $\cdot\text{O}_2^-$  замість NO.

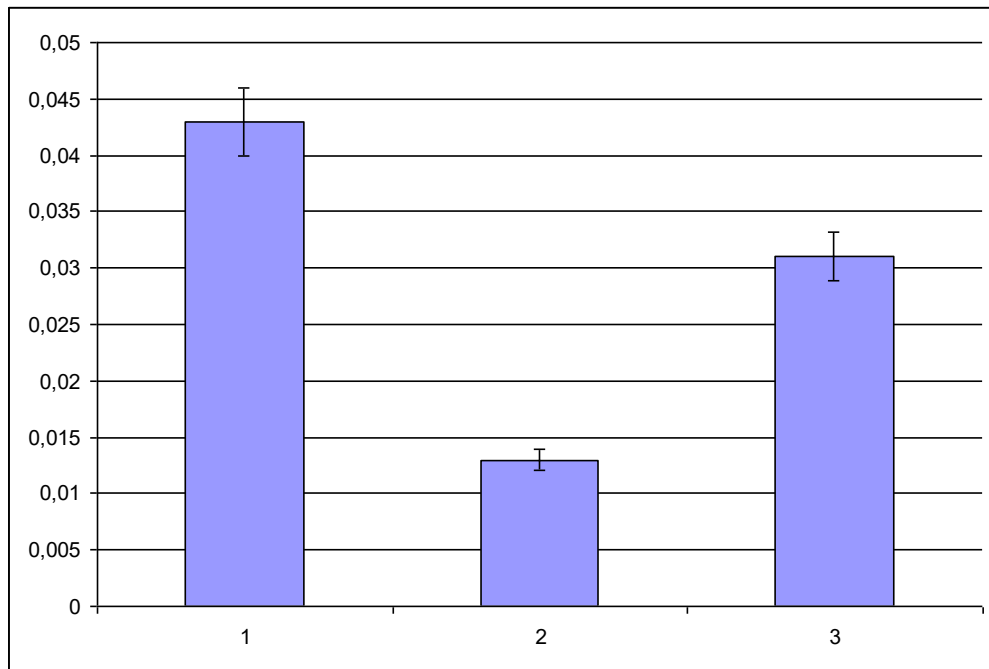


Рис. 4.5. Індекс спряження cNOS у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання піролідиндитіокарбамату амонію (3).

На рис. 4.6. наведено результати щодо визначення активності у тканинах піднижньощелепних СЗ ферменту аргіназного шляху метаболізму L-аргініну – орнітиндекарбоксилази при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію на тлі LPS-індукованої СЗВ. За цих умов спостерігалася нормалізація цього показника, значення якого становило  $276.3 \pm 18.8$  нмоль/г·хв, що на 41.0% ( $p < 0.01$ ) перевищувало дані 2-ї групи.

Введення піролідиндитіокарбамату амонію за умов LPS-індукованої СЗВ вірогідно не позначалося на показниках стану нітрат- і нітритредуктазної ланки циклу NO (активності нітрат- і нітритредуктаз) у тканинах піднижньощелепних СЗ (таблиця 4.2).

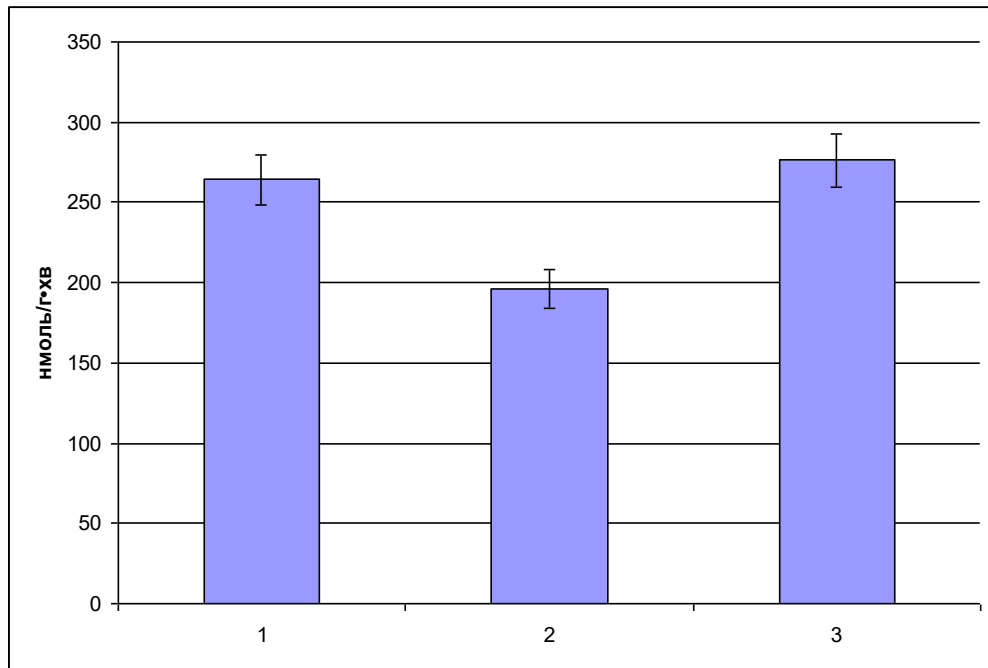


Рис. 4.6. Активність орнітиндекарбоксилази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання піролідиндитіокарбамату амонію (3).

Таблиця 4.2

**Вплив піролідиндитіокарбамату амонію на показники нітрат- та нітритредуктазного шляху метаболізму в тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (M±m, n=15)**

Групи дослідів	Показники	
	Активність нітратредуктази, мкмоль/хв·г білка	Активність нітритредуктази, мкмоль /хв·г білка
1	2	3
Інтактні тварини	32.23±2.42	7.20±0.66
LPS-індукована СЗВ	43.23±3.64 *	9.96±0.82 *

Продовження табл. 4.2

1	2	3
Застосування амонію піролідидитіокарбамату на тлі LPS-індукованої СЗВ	36.03±2.25	7.95±0.59

Примітка:

- 1) \* -  $p < 0.05$  порівняно з контролем (інтактні тварини);  
 2)  $p < 0.05$  порівняно з даними 2-ї групи не виявлено.

Застосування піролідидитіокарбамату амонію суттєво зменшувало утворення в тканинах піднижньощелепних СЗ за умов СЗВ найбільш токсичного метаболіту NO – пероксинітриту, що підтверджувалося зниженням концентрації пероксинітритів лужних та лужноземельних металів (рис. 4.7) – до  $1.16 \pm 0.04$  мкмоль/г, що на 54.7% ( $p < 0.02$ ) поступалося результату 2-ї групи.

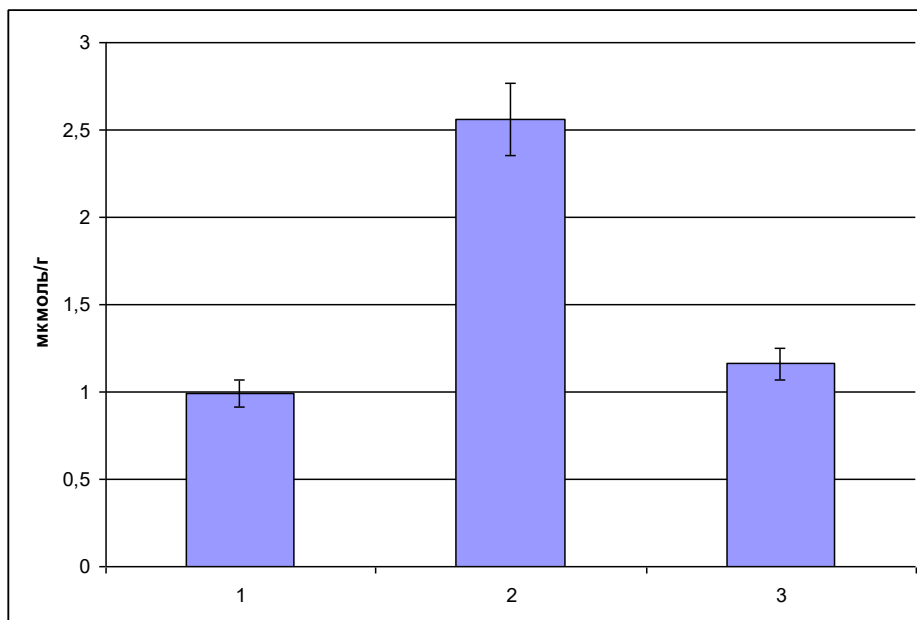


Рис. 4.7. Концентрація пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз

контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання піролідиндитіокарбамату амонію (3).

«Депо» оксиду азоту – S-нітрозотіоли – також зазнавали кількісні зміни при введенні піролідиндитіокарбамату амонію на тлі СЗВ. Так, концентрація цих сполук у тканинах піднижньощелепних СЗ (рис. 4.8) вірогідно зменшувалася – до  $0.65 \pm 0.02$  мкмоль/г, що на 15.6% ( $p < 0.01$ ) поступалося результату 2-ї групи.

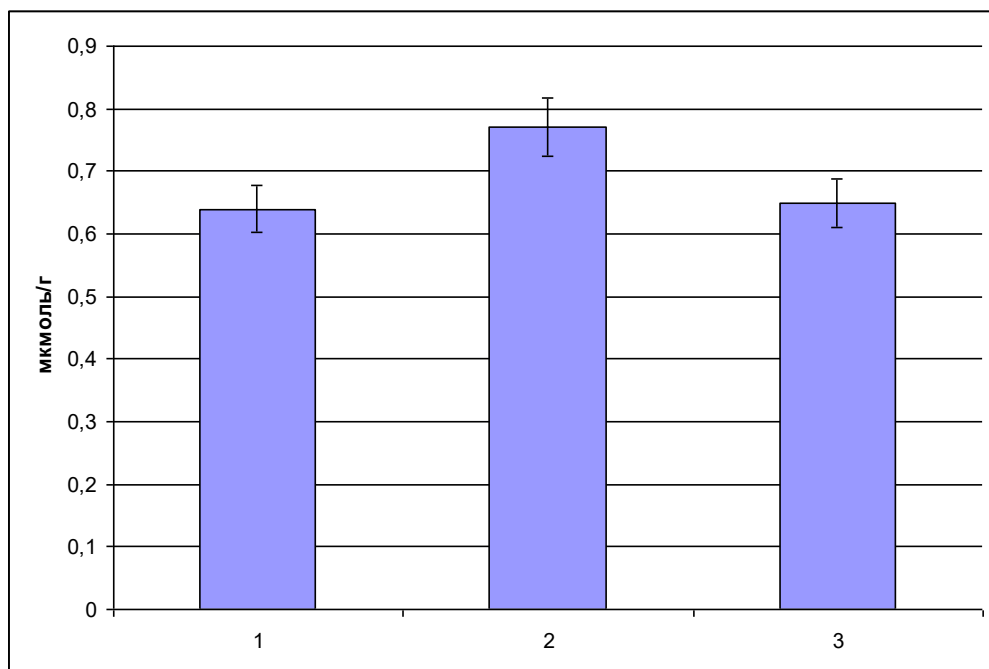


Рис. 4.8. Концентрація S-нітрозотіолів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання піролідиндитіокарбамату амонію (3).

Таким чином,

1) застосування інгібітора ядерної транслокації NF-κB амонію піролідіндитіокарбамату за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді обмежує у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів утворення активних форм оксигену: знижує нестимульовану продукцію супероксидного аніон-радикала, його індуковану генерацію при введенні NADPH (мікросомами та NOS), NADH (мітохондріями), ліпополісахариду *Salmonella typhi* (NADPH-оксидазою лейкоцитів);

2) застосування піролідіндитіокарбамату амонію на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді зменшує ознаки нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів, що підтверджується зменшенням у них індукцибельної NO-синтазної активності (при збільшенні активності орнітиндекарбоксилази), зростанням спряженості конститутивної ізоформи NO-синтази, зниженням концентрації активних метаболітів нітроген (II) монооксиду - пероксинітриту та S-нітрозотіолів.

#### **4.2. Вплив інгібітора активації NF-κB піролідіндитіокарбамату амонію на показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi***

Введення піролідіндитіокарбамату амонію достовірно зменшувало у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов LPS-індукованої СЗВ концентрацію вторинних продуктів ПОЛ – ТБК-реактантів (таблиця 4.3): до інкубації – на 45.4% ( $p < 0.001$ ), після

інкубації – на 45.8% ( $p < 0.001$ ) порівняно з відповідними результатами 2-ї групи.

Таблиця 4.3

**Вплив піролідиндитіокарбамату амонію на концентрацію ТБК-реактантів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (M±m, n=15)**

Групи дослідів	Концентрація ТБК-реактантів, мкмоль/кг		
	До інкубації	Після інкубації	Приріст за час інкубації
Інтактні тварини	25.67±2.94	39.09±1.86	13.41±3.85
LPS-індукована СЗВ	43.85±1.84 *	73.99±3.80 *	30.14±2.98 *
Застосування амонію піролідиндитіокарбамату на тлі LPS-індукованої СЗВ	23.94±1.39 **	40.10±3.29 **	16.15±2.07 **

Примітка:

- 1) \* -  $p < 0.05$  порівняно з контролем (інтактні тварини);
- 2) \*\* –  $p < 0.05$  порівняно з даними 2-ї групи.

При цьому приріст концентрації ТБК-реактантів за час інкубації поступався на 46.4% ( $p < 0.01$ ) даним групи порівняння. Такі зміни вказують на значне зростання антиоксиданного потенціалу (високо- і низькомолекулярних антиоксидантів) у тканинах СЗ.

Позитивна дія піролідиндитіокарбамату амонію на антиоксидантну систему підтверджується також збільшенням у



тканинах піднижньощелепних СЗ за умов LPS-індукованої СЗВ активності антиоксидантних ферментів (таблиця 4.4).

Таблиця 4.4

**Вплив піролідиндитіокарбамату амонію на активність антиоксидантних ферментів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (M<sub>+</sub>m, n=15)**

Групи дослідів	Активність антиоксидантних ферментів	
	Супероксиддисмутаза, од. акт.	Каталаза, мккат/г
Інтактні тварини	0.32±0.03	0.30±0.01
LPS-індукована СЗВ	0.17±0.03 *	0.19±0.01 *
Застосування амонію піролідиндитіокарбамату на тлі LPS-індукованої СЗВ	0.28±0.03 **	0.30±0.01 **

Примітка:

- 1) \* -  $p < 0.05$  порівняно з контролем (інтактні тварини);
- 2) \*\* –  $p < 0.05$  порівняно з даними 2-ї групи.

Так, активність супероксиддисмутази та каталази при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію на тлі LPS-індукованої СЗВ вірогідно перевищувала результати 2-ї групи – на 64.7% ( $p < 0.05$ ) та 57.9% ( $p < 0.001$ ), відповідно.

Таким чином, застосування інгібітора ядерної транслокації NF- $\kappa$ B амонію піролідиндитіокарбамату за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді обмежує у тканинах піднижньощелепних

слинних залоз щурів концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, збільшує загальний пул високо- і низькомолекулярних антиоксидантів, супероксиддисмутазу та каталазу активність.

### **4.3. Вплив інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію на маркери деструкції сполучної тканини піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi***

Застосування піролідиндитіокарбамату амонію суттєво зменшувало у гомогенаті піднижньощелепних СЗ за умов LPS-індукованої СЗВ концентрацію біохімічних компонентів сполучної тканини (таблиця 4.5): вільного оксипроліну – на 32.3% ( $p < 0.001$ ), вміст GAGs на 32.8% ( $p < 0.001$ ), а вміст NANA на 24.8% ( $p < 0.01$ ) порівняно з відповідними результатами 2-ї групи.

*Таблиця 4.5*

#### **Вплив піролідиндитіокарбамату амонію на показники деполімеризації компонентів позаклітинного матриксу піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді ( $M \pm m$ , $n=15$ )**

Групи дослідів	Вільний оксипролін, мкмоль/г	GAGs, мкмоль/г	NANA, мкмоль/г
1	2	3	4

Продовження табл. 4.5

1	2	3	4
Інтактні тварини	3.21±0.25	1.41±0.16	3.51±0.07
LPS-індукована СЗВ	5.29±0.12 *	2.59±0.10 *	5.61±0.28 *
Застосування амонію піролідиндитіокарбамату на тлі LPS-індукованої СЗВ	3.58±0.22 **	1.74±0.08 **	4.22±0.17 *,**

Примітка:

- 1) \* -  $p < 0.05$  порівняно з контролем (інтактні тварини);
- 2) \*\* –  $p < 0.05$  порівняно з даними 2-ї групи.

Таким чином, введення інгібітора ядерної транслокації NF-κB амонію піролідиндитіокарбамату на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді обмежує деполімеризацію колагену, протеогліканів та глікопротеїнів піднижньощелепних слинних залоз, що підтверджується зменшенням концентрації їхніх складових – вільного оксипроліну, глікозаміногліканів і N-ацетилнейрамінової кислоти.

**4.4. Вплив інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію на ферментативне забезпечення травної функції піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi***

Активация гістолітичних процесів у структурах позаклітинного матриксу при СЗВ і пов'язаний з цим протеоліз становить небезпеку порушення біосинтезу білка епітеліальними клітинами СЗ.

Нами досліджено вплив піролідіндитіокарбамату амонію на активність  $\alpha$ -амілази у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов LPS-індукованої СЗВ (рис. 4.9).

При введенні щурам піролідіндитіокарбамату амонію на тлі LPS-індукованої СЗВ спостерігалось збільшення у тканинах піднижньощелепних СЗ активності  $\alpha$ -амілази – до  $63.6 \pm 1.9$  мг/год  $\times$  г, що на 20.9% ( $p < 0.001$ ) перевищувало результат 2-ї групи.

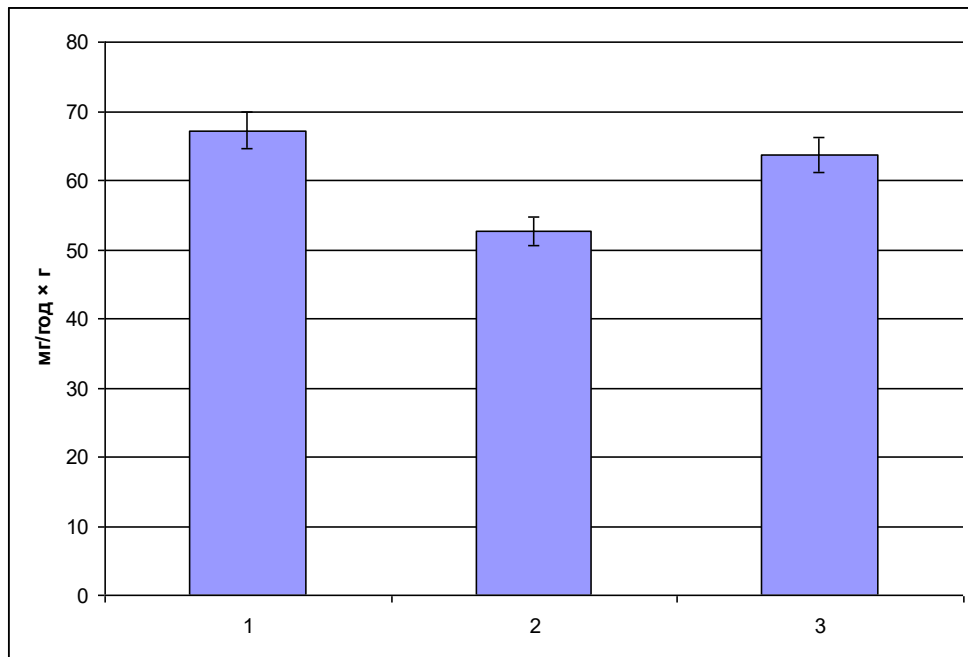


Рис. 4.9. Активність  $\alpha$ -амілази в гомогенаті піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання піролідіндитіокарбамату амонію (3).

Таким чином, введення інгібітора ядерної транслокації NF- $\kappa$ B піролідиндитіокарбамату амонію на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді суттєво покращує ферментативне забезпечення травної функції піднижньощелепних слинних залоз щурів, що підтверджується зростанням в них активності  $\alpha$ -амілази.

Матеріали цього розділу оприлюдненні в статтях [49] і тезах [37, 46, 69, 71, 72, 74, 76, 78].

## РОЗДІЛ 5

### РОЛЬ СИСТЕМИ Nrf2 / ARE У МЕХАНІЗМАХ ПОШКОДЖЕННЯ ТКАНИН ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВІДТВОРЕННЯ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

#### 5.1. Вплив індуктора системи Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галату на продукцію активних форм оксигену та нітрогену в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi*

Застосування епігалокатехін-3-галату вірогідно знижувало загальний фон продукції  $\cdot\text{O}_2^-$  у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов LPS-індукованої СЗВ (рис. 5.1) до  $1.48 \pm 0.10$  нмоль/с·г (на 23.3%,  $p < 0.02$ ).

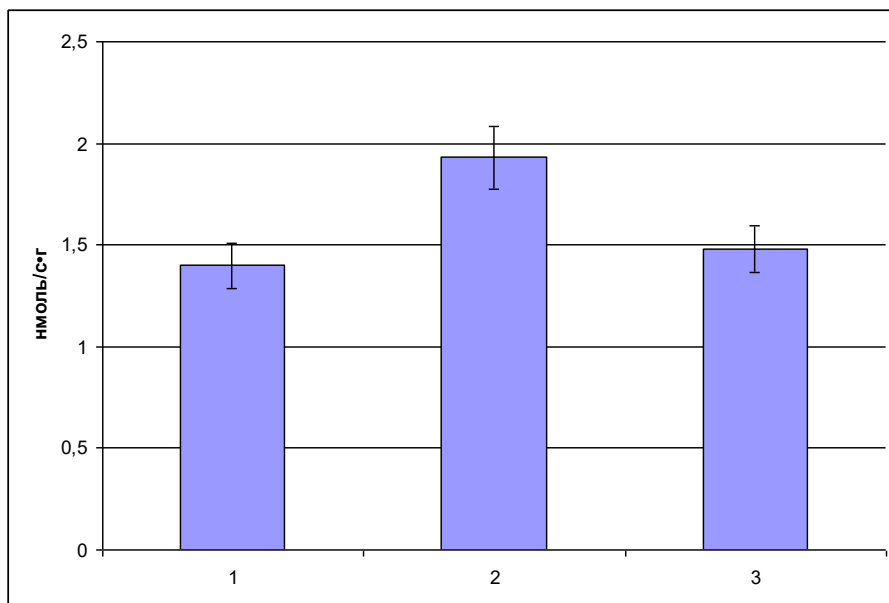


Рис. 5.1. Нестимульована продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  (нмоль/с·г) у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання епігалокатехін-3-галату (3).

Введення епігалокатехін-3-галату вірогідно зменшувало NADPH-індуковану продукцію  $\cdot\text{O}_2^-$  (мікосомами та NOS) у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов LPS-індукованої СЗВ (рис. 5.2) до  $15.75 \pm 1.10$  нмоль/с·г (на 24.1%,  $p < 0.02$ ).

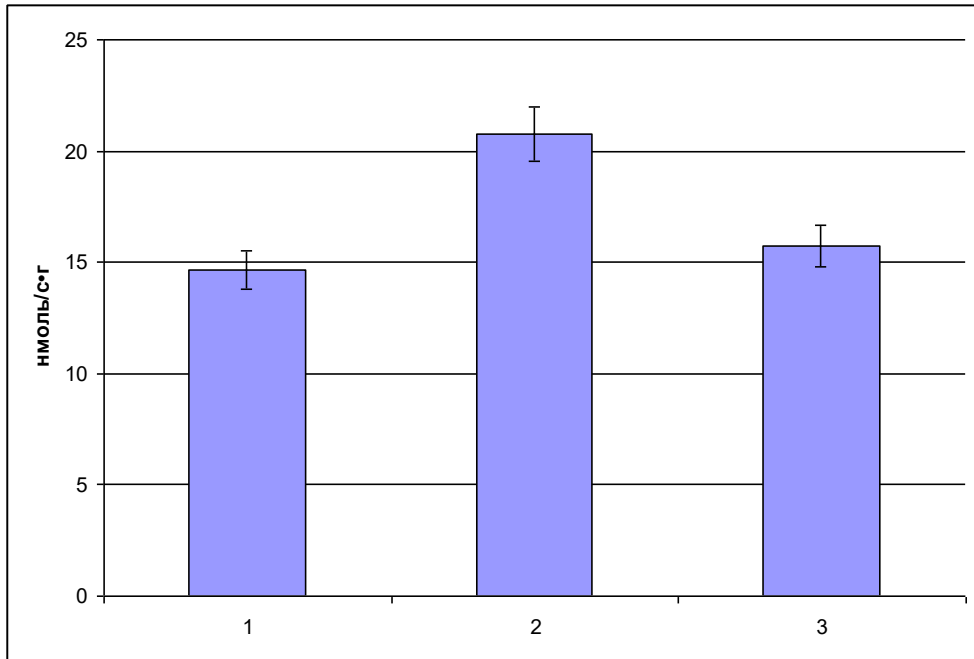


Рис. 5.2. NADPH-індукована продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  (нмоль/с·г) у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання епігалокатехін-3-галату (3).

Застосування епігалокатехін-3-галату вірогідно знижувало NADH-індуковану продукцію  $\cdot\text{O}_2^-$  (мітохондріями) у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов LPS-індукованої СЗВ (рис. 5.3) до  $19.08 \pm 1.24$  нмоль/с·г (на 25.8%,  $p < 0.01$ ).

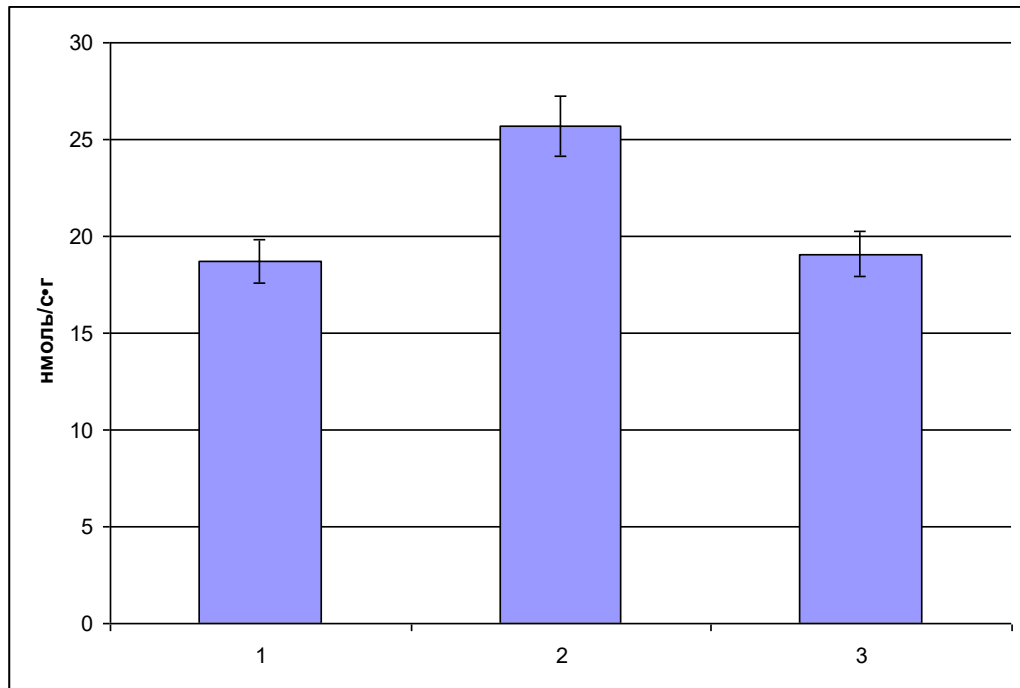


Рис. 5.3. NADH-індукована продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  (нмоль/с·г) у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання епігалокатехін-3-галату (3).

Введення епігалокатехін-3-галату вірогідно зменшувало також LPS-індуковану продукцію  $\cdot\text{O}_2^-$  NADPH-оксидазою лейкоцитів у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов СЗВ (рис. 5.4) до  $1.93 \pm 0.14$  нмоль/с·г (на 41.2%,  $p < 0.01$ ).

За нашими даними, застосування епігалокатехін-3-галату вірогідно зменшувало загальну активність NOS та активність її індукційної ізоформи у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов СЗВ (таблиця 5.1) на 38.3% ( $p < 0.001$ ) на 40.5% ( $p < 0.01$ ), відповідно.



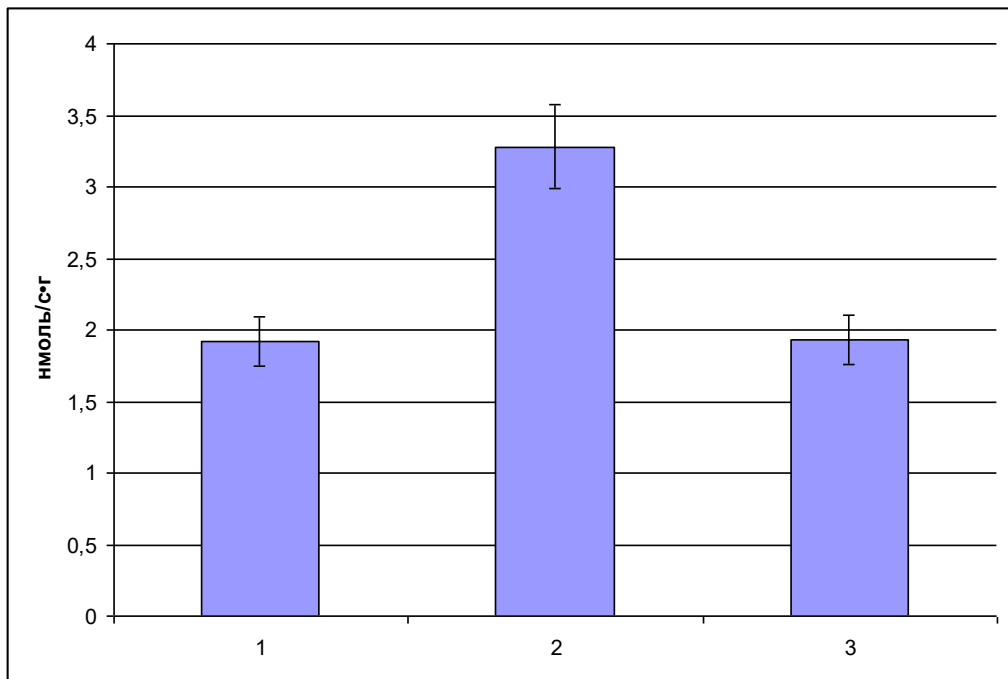


Рис. 5.4. LPS-індукована продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  (нмоль/с·г) NADPH-оксидазою лейкоцитів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання епігалокатехін-3-галату (3).

Таблиця 5.1

Вплив епігалокатехін-3-галату на активність NO-синтази в тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )

Групи дослідів	Активність NO-синтази, мкмоль( $\text{NO}_2^-$ )/хв·г·білка		
	Загальна	Конститутивні	Індуцибельна
1	2	3	4
Інтактні тварини	$7.27 \pm 0.52$	$0.62 \pm 0.04$	$6.66 \pm 0.55$

Продовження табл. 5.1

1	2	3	4
LPS-індукована СЗВ	13.56±0.86 *	0.29±0.05 *	13.27±0.82 *
Застосування епігалокатехін-3-галату на тлі LPS-індукованої СЗВ	8,37±0,54 **	0.47±0.06	7.9±0.52 **

Примітка:

- 1) \* -  $p < 0.05$  порівняно з контролем (інтактні тварини);
- 2) \*\* –  $p < 0.05$  порівняно з даними 2-ї групи.

За цих умов активність сNOS вірогідно не змінювалася.

Проте індекс спряження сNOS у СЗ при введенні епігалокатехін-3-галату на тлі LPS-індукованої СЗВ підвищувався до  $0.031 \pm 0.005$  (рис. 5.5), що у 2.38 раза перевищувало показник 2-ї групи ( $p < 0.02$ ).

Таким чином, індуктор сигнального шляху Keap1 / Nrf2 / ARE має коригуючий вплив на баланс конститутивних та індукцибельної ізоформ NO-синтази. Внаслідок цього покращується спряження сNOS усувається небезпека вироблення нею  $\cdot O_2^-$  замість NO.

На рис. 5.6. наведено результати щодо визначення активності у тканинах піднижньощелепних СЗ ферменту аргіназного шляху метаболізму L-аргініну – орнітиндекарбоксилази при введенні епігалокатехін-3-галату на тлі LPS-індукованої СЗВ. За цих умов спостерігалася значне підвищення цього показнику – до  $249.5 \pm 17.8$  нмоль/Г·хв, що на 27.3% ( $p < 0.05$ ) перевищувало дані 2-ї групи.

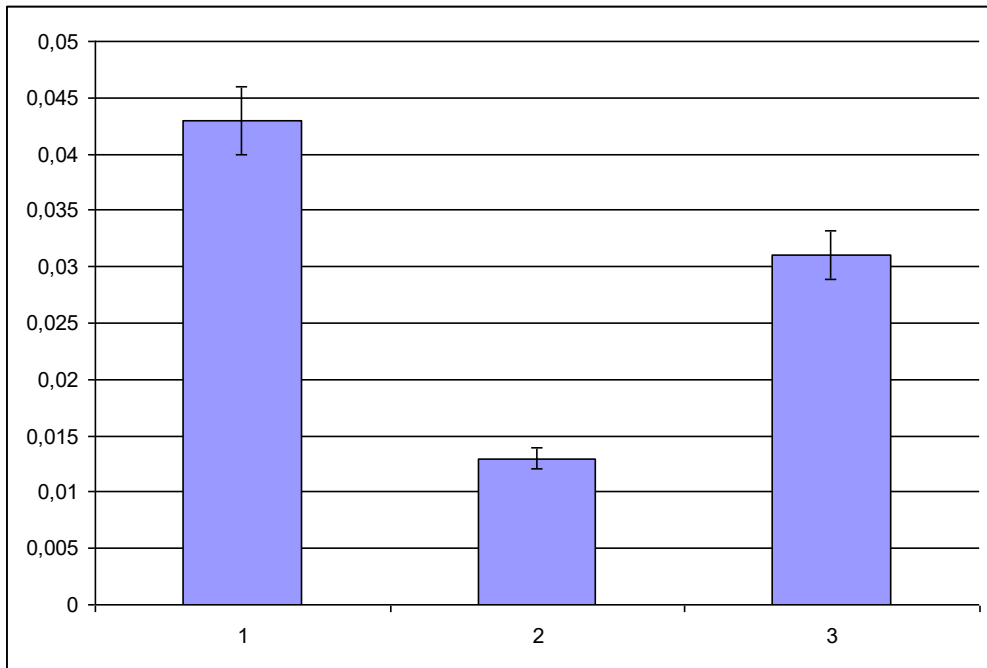


Рис. 5.5. Індекс спряження sNOS у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання епігалокатехін-3-галату (3).

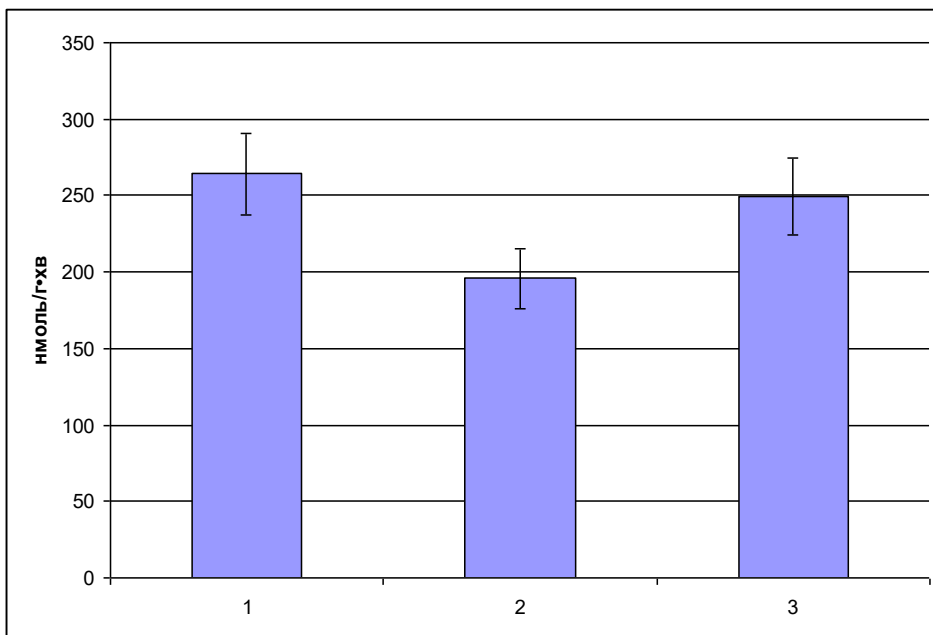


Рис. 5.6. Активність орнітиндекарбоксилази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після

відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання епігалокатехін-3-галату (3).

Застосування епігалокатехін-3-галату за умов LPS-індукованої СЗВ достовірно не позначалося на показниках стану нітрат- і нітритредуктазної ланки циклу NO (активності нітрат- і нітритредуктаз) у тканинах піднижньощелепних СЗ (таблиця 5.2).

Таблиця 5.2

Вплив епігалокатехін-3-галату на показники нітрат- та нітритредуктазного шляху метаболізму в тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (M<sub>±m</sub>, n=15)

Групи дослідів	Показники	
	Активність нітратредуктази, мкмоль/хв·г білка	Активність нітритредуктази, мкмоль /хв·г білка
Інтактні тварини	32.23±2.42	7.20±0.66
LPS-індукована СЗВ	43.23±3.64 *	9.96±0.82 *
Застосування епігалокатехін-3-галату на тлі LPS-індукованої СЗВ	34.86±2.35	7.80±0.66

Примітка:

- 1) \* - p<0.05 порівняно з контролем (інтактні тварини);
- 2) p<0.05 порівняно з даними 2-ї групи не виявлено.

Введення епігалокатехін-3-галату суттєво зменшувало утворення в тканинах піднижньощелепних СЗ за умов СЗВ найбільш токсичного

метаболіту NO – пероксинітриту, що підтверджувалося зниженням концентрації пероксинітритів лужних та лужноземельних металів (рис. 5.7) – до  $1.06 \pm 0.07$  мкмоль/г, що на 58.6% ( $p < 0.01$ ) поступалося результату 2-ї групи.

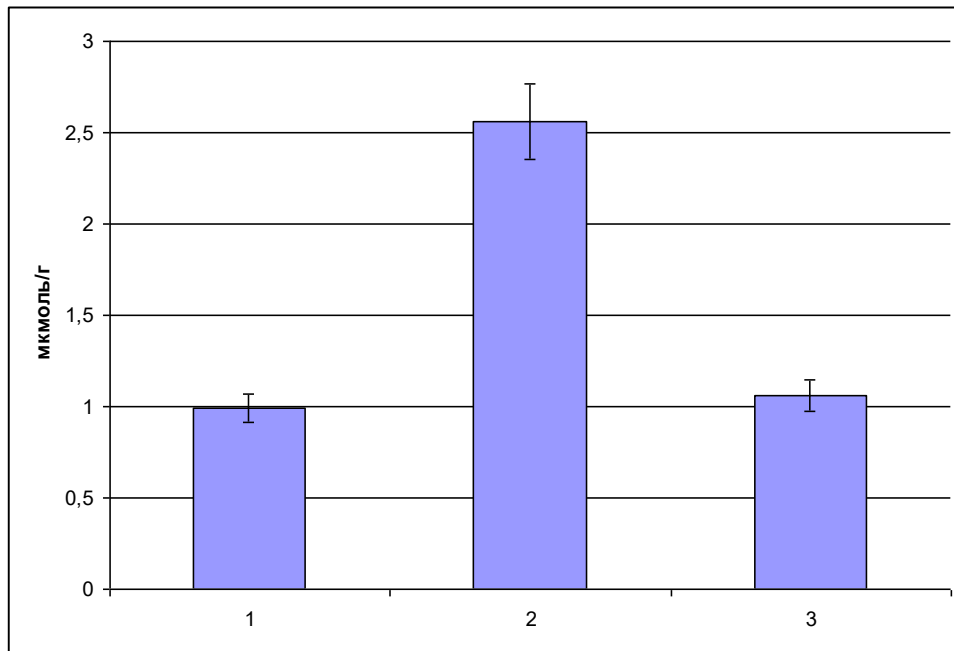


Рис. 5.7. Концентрація пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання епігалокатехін-3-галату (3).

Примітно, що вміст іншого маркера нітрозативного стресу – S-нітрозотіолів (рис. 5.8) – становив  $0.66 \pm 0.05$  мкмоль/г, що вірогідно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

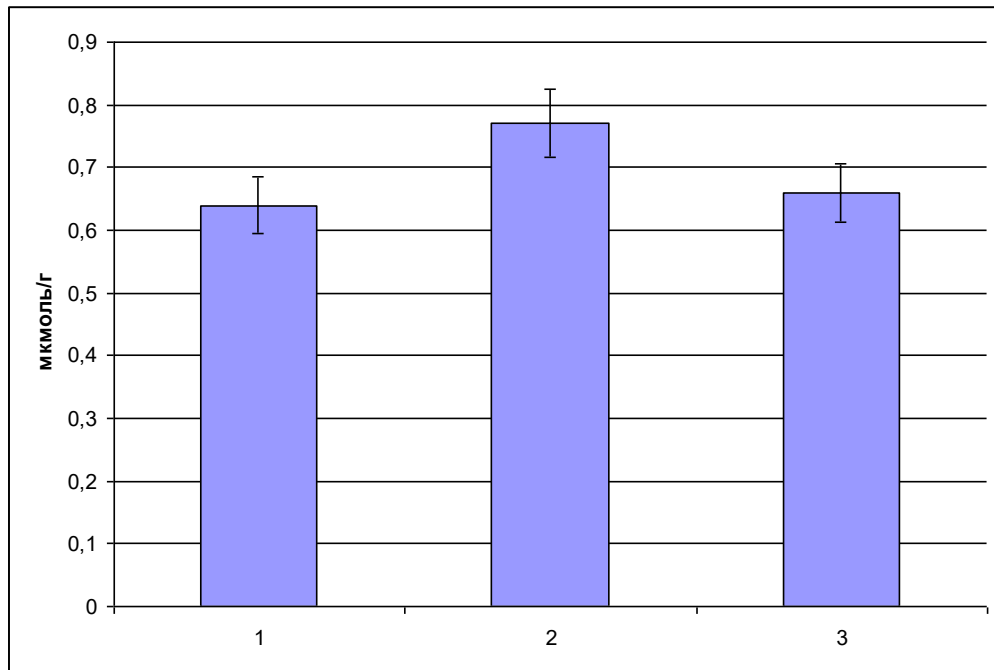


Рис. 5.8. Концентрація S-нітрозотіолів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання епігалокатехін-3-галату (3).

Таким чином,

1) застосування індуктора сигнального шляху Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галату за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді обмежує у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів утворення активних форм кисню: знижує нестимульовану продукцію супероксидного аніон-радикала, його індуквану генерацію при введенні NADPH (мікросомами та NOS), NADH (мітохондріями), ліпополісахариду *S. typhi* (NADPH-оксидазою лейкоцитів);

2) введення епігалокатехін-3-галату на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді зменшує ознаки нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів, що підтверджується зменшенням у них індукційної NO-

синтазної активності (при збільшенні активності орнітиндекарбоксилази), зростанням спряженості конститутивної ізоформи NO-синтази, зниженням концентрації високоактивного пероксинітриту, але без істотних змін умісту S-нітрозотіолів.

## 5.2. Вплив індуктора системи Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галату на показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi*

Застосування епігалокатехін-3-галату вірогідно зменшувало у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов LPS-індукованої СЗВ концентрацію вторинних продуктів ПОЛ – ТБК-реактантів (таблиця 5.3): до інкубації – на 44.2% ( $p < 0.001$ ), після інкубації – на 33.7% ( $p < 0.001$ ) порівняно з відповідними результатами 2-ї групи.

Таблиця 5.3

Вплив епігалокатехін-3-галату на концентрацію ТБК-реактантів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )

Групи дослідів	Концентрація ТБК-реактантів, мкмоль/кг		
	До інкубації	Після інкубації	Приріст за час інкубації
1	2	3	4
Інтактні тварини	25.67±2.94	39.09±1.86	13.41±3.85

Продовження табл. 5.3

1	2	3	4
LPS-індукована СЗВ	43.85±1.84 *	73.99±3.80 *	30.14±2.98 *
Застосування епігалокатехін-3-галату на тлі LPS-індукованої СЗВ	24.47±3.10 **	49.09±2.32 *,**	24.62±2.63 *

Примітка:

- 1) \* -  $p < 0.05$  порівняно з контролем (інтактні тварини);
- 2) \*\* –  $p < 0.05$  порівняно з даними 2-ї групи.

При цьому приріст концентрації ТБК-реактивів за час інкубації поступався за цих умов достовірно не змінювався порівняно з даними 2-ї групи.

Проте епігалокатехін-3-галат виявив за умов LPS-індукованої СЗВ позитивну дію на антиоксидантну систему, що підтверджується збільшенням у тканинах піднижньощелепних СЗ активності антиоксидантних ферментів (таблиця 5.4).

Так, активність супероксиддисмутази та каталази при застосуванні епігалокатехін-3-галату на тлі LPS-індукованої СЗВ вірогідно перевищувала результати 2-ї групи – на 47.1% ( $p < 0.05$ ) та 57.9% ( $p < 0.001$ ), відповідно.



Таблиця 5.4

Вплив епігалокатехін-3-галату на активність антиоксидантних ферментів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )

Групи дослідів	Активність антиоксидантних ферментів	
	Супероксиддисмутаза, од. акт.	Каталаза, мккат/г
Інтактні тварини	0.32±0.03	0.30±0.01
LPS-індукована СЗВ	0.17±0.03 *	0.19±0.01 *
Застосування епігалокатехін-3-галату на тлі LPS-індукованої СЗВ	0.25±0.01 **	0.30±0.01 **

Примітка:

- 1) \* -  $p < 0.05$  порівняно з контролем (інтактні тварини);
- 2) \*\* –  $p < 0.05$  порівняно з даними 2-ї групи.

Таким чином, застосування індуктора сигнального шляху Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галату за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді обмежує у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, а також збільшує супероксиддисмутазну та каталазну активність.

**5.3. Вплив індуктора системи Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галату на маркери деструкції сполучної тканини піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi***

Введення епігалокатехін-3-галату суттєво зменшувало у гомогенаті піднижньощелепних СЗ за умов LPS-індукованої СЗВ концентрацію біохімічних компонентів сполучної тканини (таблиця 5.5): вільного оксипроліну – на 37.8% ( $p < 0.001$ ), вміст GAGs на 39.8% ( $p < 0.001$ ), а вміст NANA на 37.6% ( $p < 0.001$ ) порівняно з відповідними результатами 2-ї групи.

Таблиця 5.5

**Вплив епігалокатехін-3-галату на показники деполімеризації компонентів позаклітинного матриксу піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )**

Групи дослідів	Вільний оксипролін, мкмоль/г	GAGs, мкмоль/г	NANA, мкмоль/г
Інтактні тварини	3.21±0.25	1.41±0.16	3.51±0.07
LPS-індукована СЗВ	5.29±0.12 *	2.59±0.10 *	5.61±0.28 *
Застосування епігалокатехін-3-галату на тлі LPS-індукованої СЗВ	3.29±0.18 **	1.56±0.05 **	3.50±0.23 **

Таким чином, введення індуктора сигнального шляху Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галату на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді обмежує деполімеризацію колагену, протеогліканів та глікопротеїнів піднижньощелепних слинних залоз, що підтверджується зменшенням концентрації їхніх складових – вільного оксипроліну, глікозаміногліканів і N-ацетилнейрамінової кислоти.

#### 5.4. Вплив індуктора системи Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галату на ферментативне забезпечення травної функції піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi*

При введенні щурам епігалокатехін-3-галату на тлі LPS-індукованої СЗВ спостерігалось збільшення у тканинах піднижньощелепних СЗ активності  $\alpha$ -амілази (рис. 5.9) – до  $59.9 \pm 1.7$  мг/год  $\times$  г, що на 13.9% ( $p < 0.01$ ) перевищувало результат 2-ї групи.

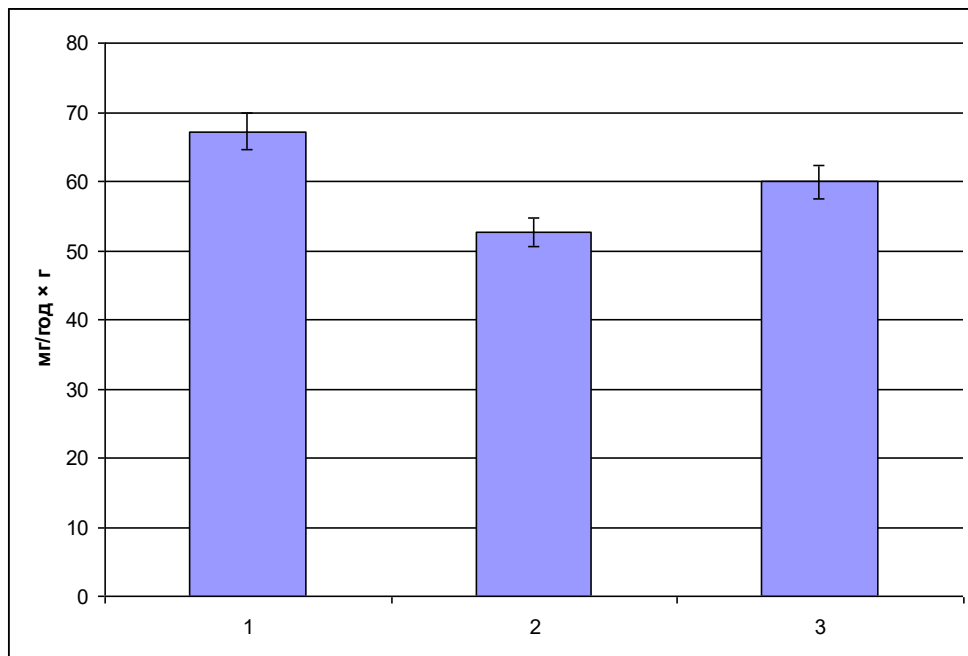


Рис. 5.9. Активність  $\alpha$ -амілази в гомогенаті піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання епігалокатехін-3-галату (3).

Таким чином, введення індуктора сигнального шляху Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галату на тлі ліпополісахарид-індукованої системної

запальної відповіді суттєво покращує ферментативне забезпечення травної функції піднижньощелепних слинних залоз щурів, що підтверджується зростанням в них активності  $\alpha$ -амілази.

Матеріали цього розділу оприлюдненні в статтях [48, 322], тезах [35, 36, 37, 47, 63, 72, 74, 76, 77] та опису до патенту на корисну модель [75].

## РОЗДІЛ 6

### ВПЛИВ ВОДОРОЗЧИННОЇ ФОРМИ КВЕРЦЕТИНУ НА МЕХАНІЗМИ ПОШКОДЖЕННЯ ТКАНИН ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВІДТВОРЕННЯ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

**6.1. Вплив водорозчинної форми кверцетину на продукцію активних форм оксигену та нітрогену в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi***

Введення кверцетину достовірно зменшувало нестимульовану продукцію  $\cdot\text{O}_2^-$  у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов LPS-індукованої СЗВ (рис. 6.1) до  $1.59 \pm 0.06$  нмоль/с·г (на 17.6%,  $p < 0.05$ ).

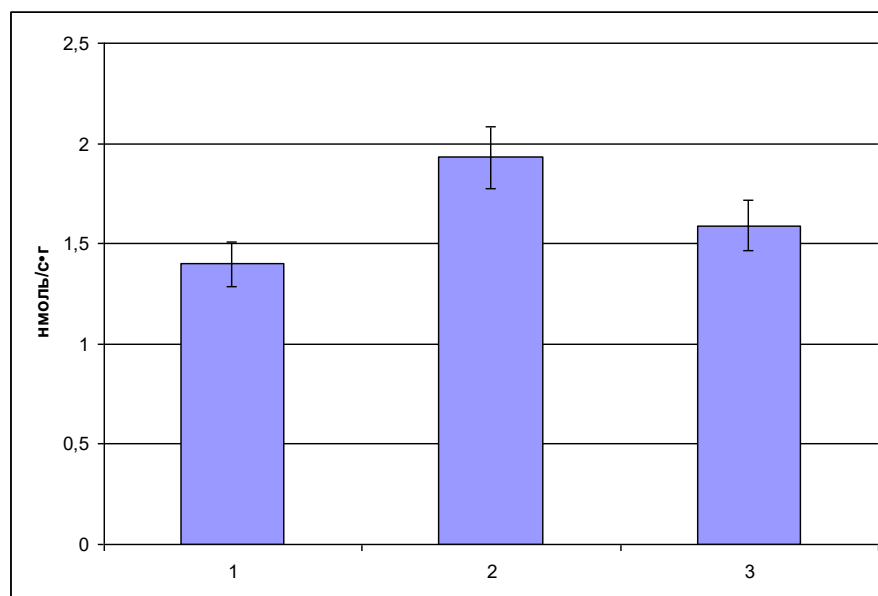


Рис. 6.1. Нестимульована продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  (нмоль/с·г) у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання кверцетину (3).

Застосування кверцетину вірогідно зменшувало NADPH-індуковану продукцію  $\cdot\text{O}_2^-$  (мікросомами та NOS) у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов LPS-індукованої СЗВ (рис. 6.2) до  $17.07 \pm 0.39$  нмоль/с·г (на 17.8%,  $p < 0.01$ ).

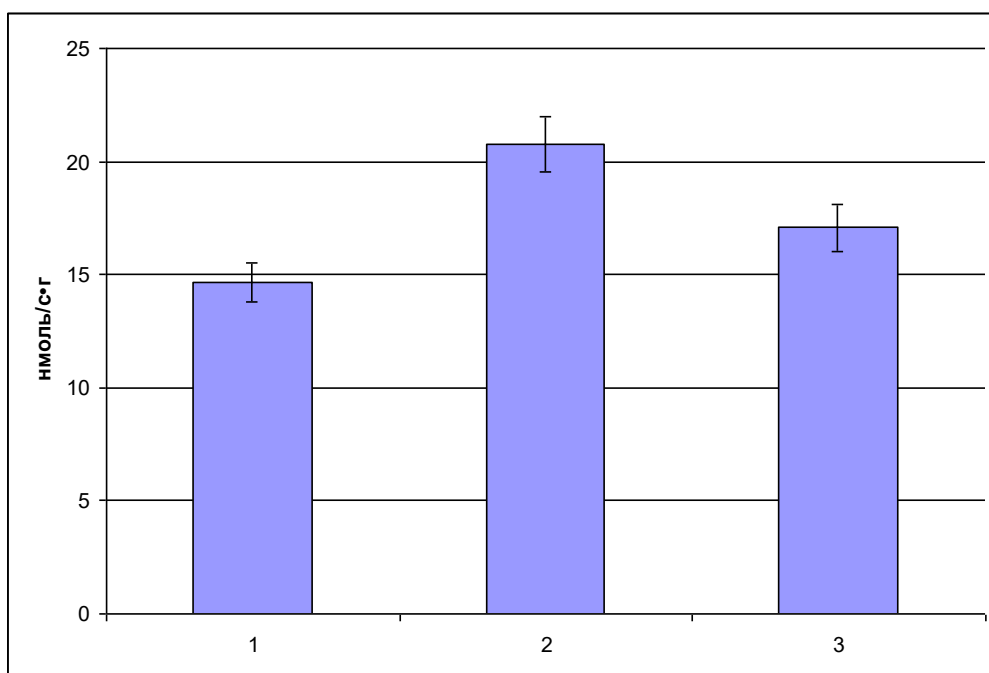


Рис. 6.2. NADPH-індукована продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  (нмоль/с·г) у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання кверцетину (3).

Введення кверцетину достовірно зменшувало NADH-індуковану продукцію  $\cdot\text{O}_2^-$  (мітохондріями) у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов LPS-індукованої СЗВ (рис. 6.3) до  $20.69 \pm 0.49$  нмоль/с·г (на 19.6%,  $p < 0.01$ ).

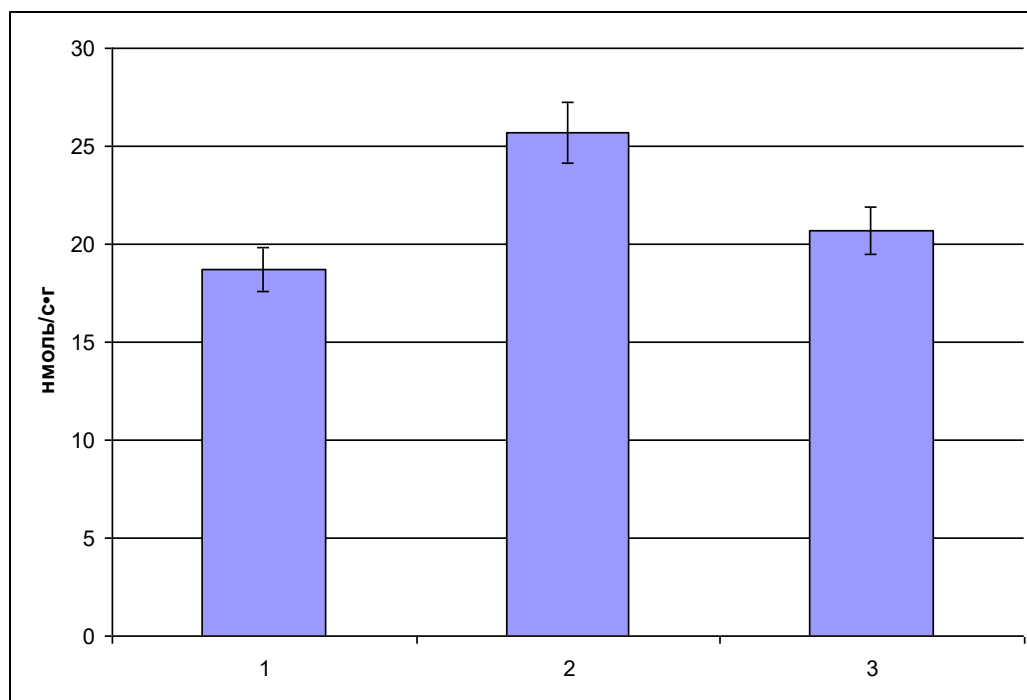


Рис. 6.3. NADH-індукована продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  (нмоль/с·г) у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання кверцетину (3).

Застосування кверцетину вірогідно зменшувало також LPS-індуковану продукцію  $\cdot\text{O}_2^-$  NADPH-оксидазою лейкоцитів у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов СЗВ (рис. 6.4) до  $2.06 \pm 0.04$  нмоль/с·г (на 37.2%,  $p < 0.01$ ).

Як стало нещодавно відомо, кверцетин як інгібітор протеасоми виявляє здатність гальмувати активацію транскрипційного фактора NF- $\kappa$ B на етапі деградації I $\kappa$ B [196]. Через це порушується транслокація компонентів NF- $\kappa$ B у ядро та зменшується експресія генів прозапальних цитокінів, що також обмежує NADPH-оксидазну активність лейкоцитів. Цьому також може сприяти здатність кверцетину знижувати біосинтез деяких білків сімейства NF- $\kappa$ B, наприклад, p65 [207].

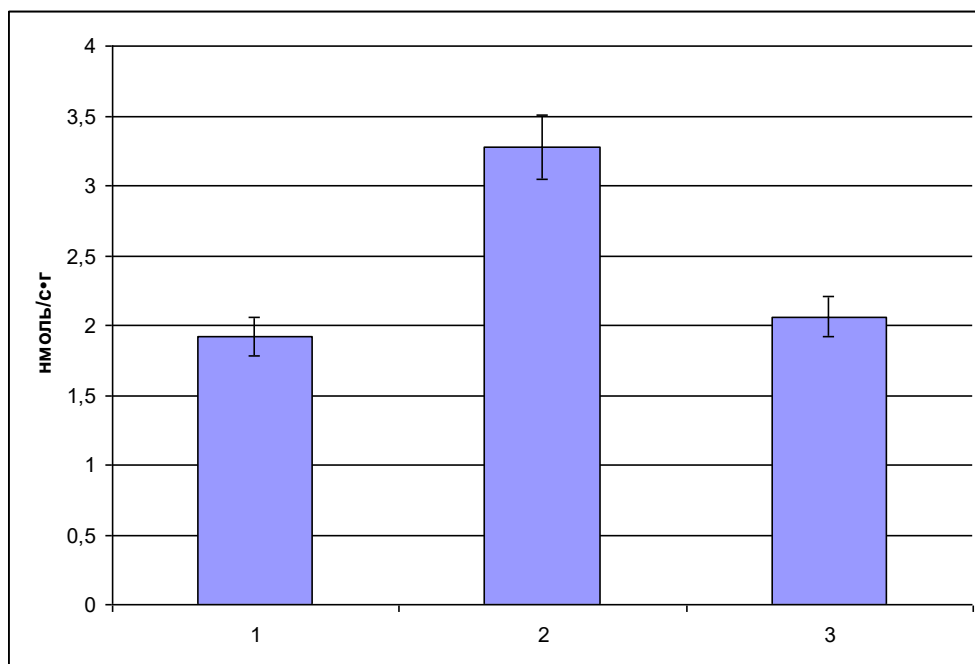


Рис. 6.4. LPS-індукована продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  (нмоль/с·г) NADPH-оксидазою лейкоцитів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання кверцетину (3).

З іншого боку, цей флавоноїд може індукувати транскрипційний фактор Nrf2 та залежний від його активності ген гемоксигенази-1. Причому цей процес супроводжується пригніченням NF- $\kappa$ B-сигналізації [202].

Проте здатність кверцетину позитивно впливати на NO-синтазно-аргіназну систему суттєво не відрізняється від такої дії піролідиндитіокарбамату амонію та епігалокатехін-3-галату.

За нашими даними, застосування кверцетину вірогідно зменшувало загальну активність NOS та активність її індукційної ізоформи у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов СЗВ (таблиця 6.1) на 26.0% ( $p < 0.01$ ) на 27.6% ( $p < 0.01$ ), відповідно.



Таблиця 6.1

**Вплив кверцетину на активність NO-синтази в тканинах  
піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення  
LPS-індукованої системної запальної відповіді (M±m, n=15)**

Групи дослідів	Активність NO-синтази, мкмоль(NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> )/хв·г·білка		
	Загальна	Конститутивні	Індуцибельна
Інтактні тварини	7.27±0.52	0.62±0.04	6.66±0.55
LPS-індукована СЗВ	13.56±0.86 *	0.29±0.05 *	13.27±0.82 *
Застосування кверцетину на тлі LPS-індукованої СЗВ	10.04±0.60 **	0.43±0.11	9.61±0.61 *,**

Примітка:

- 1) \* - p<0.05 порівняно з контролем (інтактні тварини);
- 2) \*\* – p<0.05 порівняно з даними 2-ї групи.

За цих умов активність cNOS вірогідно не змінювалася.

Індекс спряження cNOS у СЗ при введенні кверцетину на тлі LPS-індукованої СЗВ також вірогідно не змінювався (рис. 6.5), що вказує на небезпеку вироблення cNOS ·O<sub>2</sub><sup>-</sup> замість NO.

Звертає на себе увагу відсутність достовірних відмінностей між активністю орнітиндекарбоксилази у тканинах піднижньощелепних СЗ (рис. 6.6) при застосуванні кверцетину на тлі LPS-індукованої СЗВ (257.4±29.1 нмоль/г·хв) та відповідним результатом 2-ї групи.

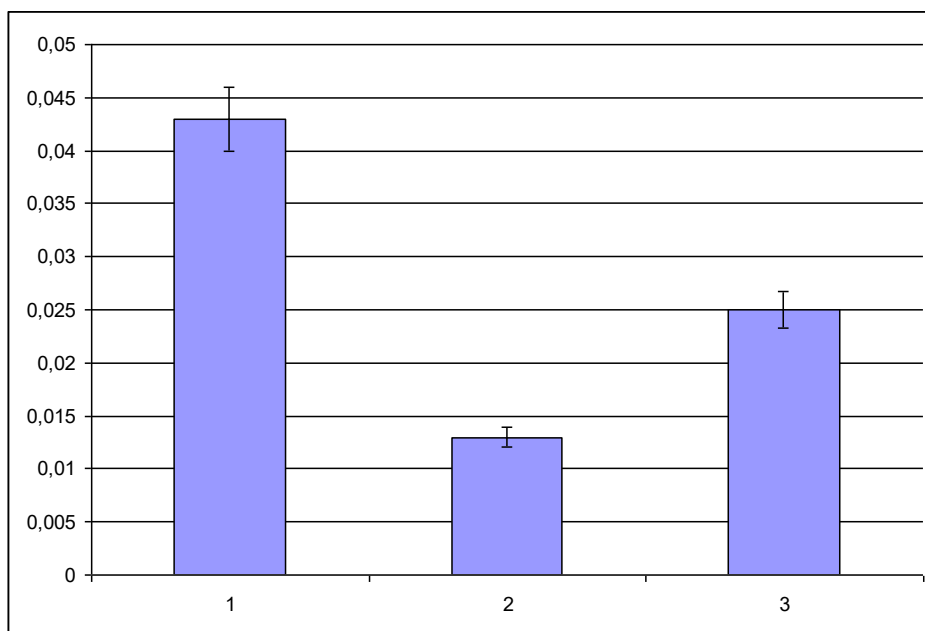


Рис. 6.5. Індекс спряження sNOS у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання кверцетину (3).

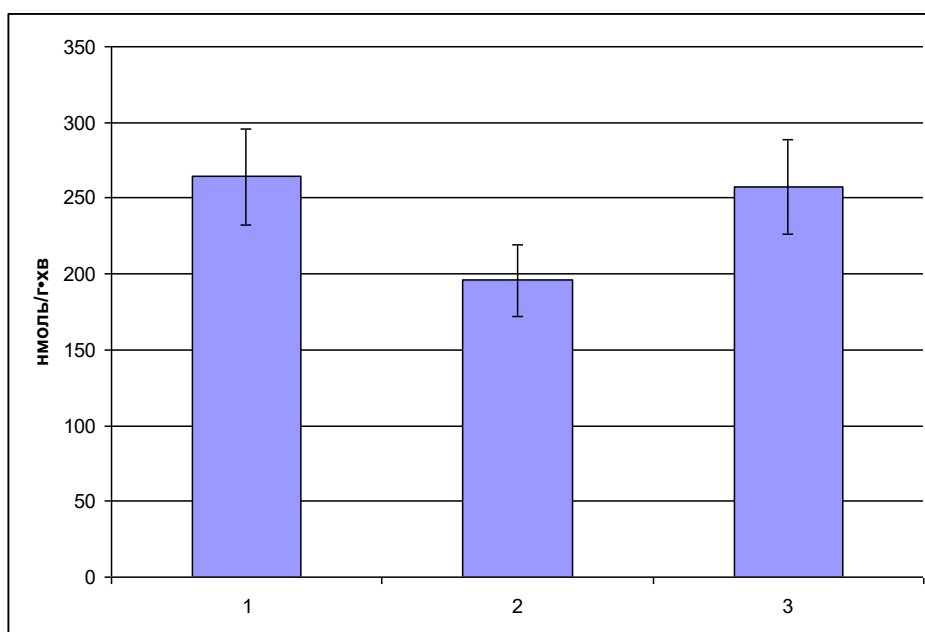


Рис. 6.6. Активність орнітиндекарбоксилази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після

відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання кверцетину (3).

Введення кверцетину за умов LPS-індукованої СЗВ вірогідно не позначалося на показниках стану нітрат- і нітритредуктазної ланки циклу NO (активності нітрат- і нітритредуктаз) у тканинах піднижньощелепних СЗ (таблиця 6.2).

Таблиця 6.2

**Вплив кверцетину на показники нітрат- та нітритредуктазного шляху метаболізму в тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (M±m, n=15)**

Групи дослідів	Показники	
	Активність нітратредуктази, мкмоль/хв·г білка	Активність нітритредуктази, мкмоль /хв·г білка
Інтактні тварини	32.23±2.42	7.20±0.66
LPS-індукована СЗВ	43.23±3.64 *	9.96±0.82 *
Застосування кверцетину на тлі LPS-індукованої СЗВ	34.94±3.04	7.71±0.85

Примітка:

- 1) \* -  $p < 0.05$  порівняно з контролем (інтактні тварини);
- 2)  $p < 0.05$  порівняно з даними 2-ї групи не виявлено.

Застосування кверцетину суттєво зменшувало утворення в тканинах піднижньощелепних СЗ за умов СЗВ найбільш токсичного метаболіту NO – пероксинітриту, що підтверджувалося зниженням

концентрації пероксинітритів лужних та лужноземельних металів (рис. 6.7) – до  $1.15 \pm 0.06$  мкмоль/г, що на 55.1% ( $p < 0.02$ ) поступалося результату 2-ї групи.

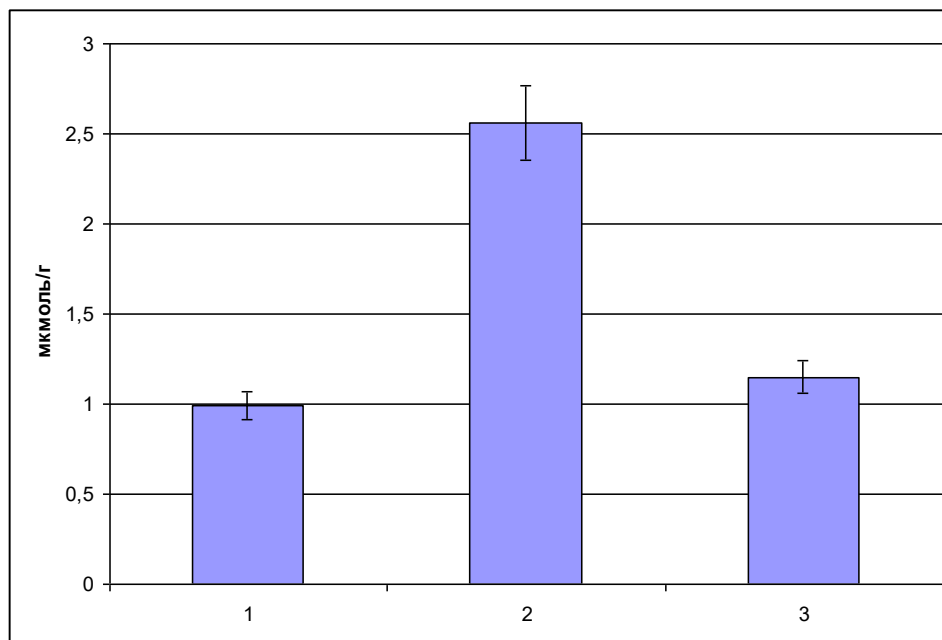


Рис. 6.7. Концентрація пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання кверцетину (3).

Проте вміст S-нітрозотіолів у тканинах піднижньощелепних СЗ за цих умов (рис. 6.8) становив  $0.71 \pm 0.03$  мкмоль/г, що вірогідно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

Таким чином,

1) застосування водорозчинної форми кверцетину за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді обмежує у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів утворення активних форм кисню: знижує нестимульовану продукцію супероксидного

аніон-радикала, його індуковану генерацію при введенні NADPH (мікросомами та NOS), NADH (мітохондріями), ліпополісахариду *S. typhi* (NADPH-оксидазою лейкоцитів);

2) введення водорозчинної форми кверцетину на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді зменшує ознаки нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів, що підтверджується зменшенням у них індукцйбельної NO-синтазної активності без істотних змін активності орнітиндекарбоксилази та рівня спряженості конститутивної ізоформи NO-синтази, зниженням концентрації високоактивного пероксинітриту, але без вірогідного зрушення вмісту S-нітрозотіолів.

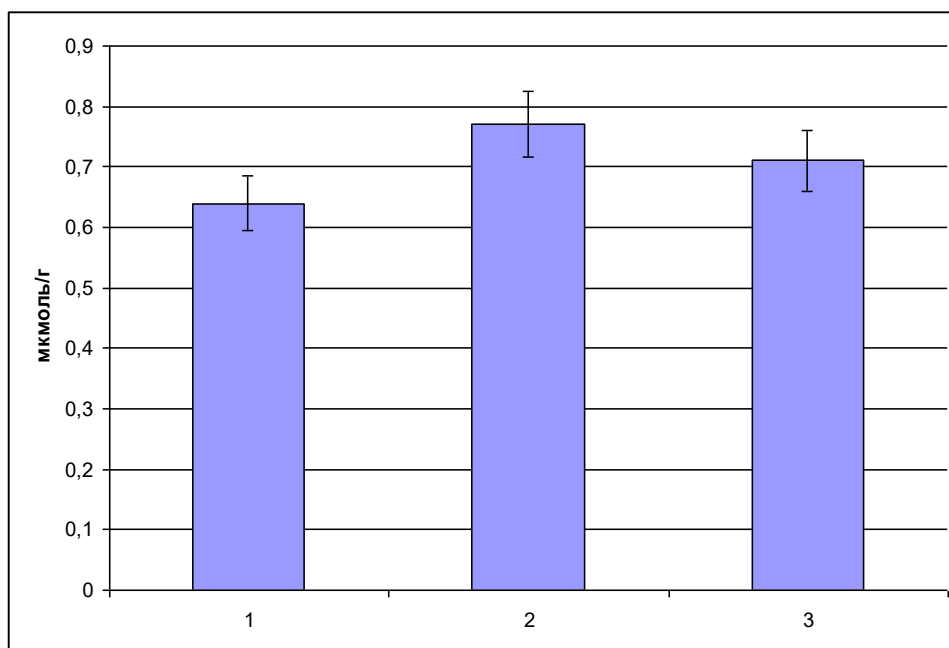


Рис. 6.8. Концентрація S-нітрозотіолів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання кверцетину (3).

**6.2. Вплив водорозчинної форми кверцетину на показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi***

Введення кверцетину достовірно зменшувало у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов LPS-індукованої СЗВ концентрацію вторинних продуктів ПОЛ – ТБК-реактантів (таблиця 6.3): до інкубації – на 39.5% ( $p < 0.01$ ), після інкубації – на 36.6% ( $p < 0.001$ ) порівняно з відповідними результатами 2-ї групи.

Таблиця 6.3

**Вплив кверцетину на концентрацію ТБК-реактантів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )**

Групи дослідів	Концентрація ТБК-реактантів, мкмоль/кг		
	До інкубації	Після інкубації	Приріст за час інкубації
Інтактні тварини	25.67±2.94	39.09±1.86	13.41±3.85
LPS-індукована СЗВ	43.85±1.84 *	73.99±3.80 *	30.14±2.98 *
Застосування кверцетину на тлі LPS-індукованої СЗВ	26.54±3.55 **	46.92±3.37 **	20.39±2.31 **

Примітка:

- 1) \* -  $p < 0.05$  порівняно з контролем (інтактні тварини);
- 2) \*\* –  $p < 0.05$  порівняно з даними 2-ї групи.

При цьому приріст концентрації ТБК-реактантів за час інкубації поступався на 32.3% ( $p < 0.05$ ) даним групи порівняння, що вказує на

зростання антиоксиданного потенціалу (високо- і низькомолекулярних антиоксидантів) у тканинах СЗ.

Позитивна дія кверцетину на антиоксидантну систему підтверджується також збільшенням у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов LPS-індукованої СЗВ активності антиоксидантних ферментів (таблиця 4.4).

Таблиця 6.4

**Вплив кверцетину на активність антиоксидантних ферментів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді ( $M \pm m$ ,  $n=15$ )**

Групи дослідів	Активність антиоксидантних ферментів	
	Супероксиддисмутаза, од. акт.	Каталаза, мккат/г
Інтактні тварини	0.32±0.03	0.30±0.01
LPS-індукована СЗВ	0.17±0.03 *	0.19±0.01 *
Застосування кверцетину на тлі LPS-індукованої СЗВ	0.27±0.02 **	0.28±0.01 **

Примітка:

- 1) \* -  $p < 0.05$  порівняно з контролем (інтактні тварини);
- 2) \*\* –  $p < 0.05$  порівняно з даними 2-ї групи.

Так, активність супероксиддисмутази та каталази при застосуванні кверцетину на тлі LPS-індукованої СЗВ вірогідно перевищувала результати 2-ї групи – на 58.8% ( $p < 0.05$ ) та 47.4% ( $p < 0.001$ ), відповідно.

Таким чином, застосування водорозчинної форми кверцетину за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

обмежує у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів концентрацію вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, збільшує загальний пул високо- і низькомолекулярних антиоксидантів, супероксиддисмутазу та каталазну активність.

### **6.3. Вплив водорозчинної форми кверцетину на маркери деструкції сполучної тканини піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi***

Введення кверцетину вірогідно зменшувало у гомогенаті піднижньощелепних СЗ за умов LPS-індукованої СЗВ концентрацію біохімічних компонентів сполучної тканини (таблиця 6.5): вільного оксипроліну – на 38.0% ( $p < 0.001$ ), вміст GAGs на 30.1% ( $p < 0.01$ ), а вміст NANA на 32.3% ( $p < 0.01$ ) порівняно з відповідними результатами 2-ї групи.

*Таблиця 6.5*

#### **Вплив кверцетину на показники деполімеризації компонентів позаклітинного матриксу піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (M $\pm$ m, n=15)**

Групи дослідів	Вільний оксипролін, мкмоль/г	GAGs, мкмоль/г	NANA, мкмоль/г
1	2	3	4
Інтактні тварини	3.21 $\pm$ 0.25	1.41 $\pm$ 0.16	3.51 $\pm$ 0.07



Продовження табл. 6.5

1	2	3	4
LPS-індукована СЗВ	5.29±0.12 *	2.59±0.10 *	5.61±0.28 *
Застосування кверцетину на тлі LPS-індукованої СЗВ	3.28±0.19 **	1.81±0.14 **	3.80±0.25 **

Примітка:

- 1) \* -  $p < 0.05$  порівняно з контролем (інтактні тварини);
- 2) \*\* –  $p < 0.05$  порівняно з даними 2-ї групи.

Таким чином, введення водорозчинної форми кверцетину на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді обмежує деполімеризацію колагену, протеогліканів та глікопротеїнів піднижньощелепних слинних залоз, що підтверджується зменшенням концентрації їхніх складових – вільного оксипроліну, глікозаміногліканів і N-ацетилнейрамінової кислоти.

#### **6.4. Вплив водорозчинної форми кверцетину на ферментативне забезпечення травної функції піднижньощелепних слинних залоз шурів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi***

При введенні шурам водорозчинної форми кверцетину на тлі LPS-індукованої СЗВ спостерігалось збільшення у тканинах піднижньощелепних СЗ активності  $\alpha$ -амілази (рис. 5.9) – до  $61.5 \pm 1.1$  мг/год  $\times$  г, що на 16.9% ( $p < 0.001$ ) перевищувало результат 2-ї групи.

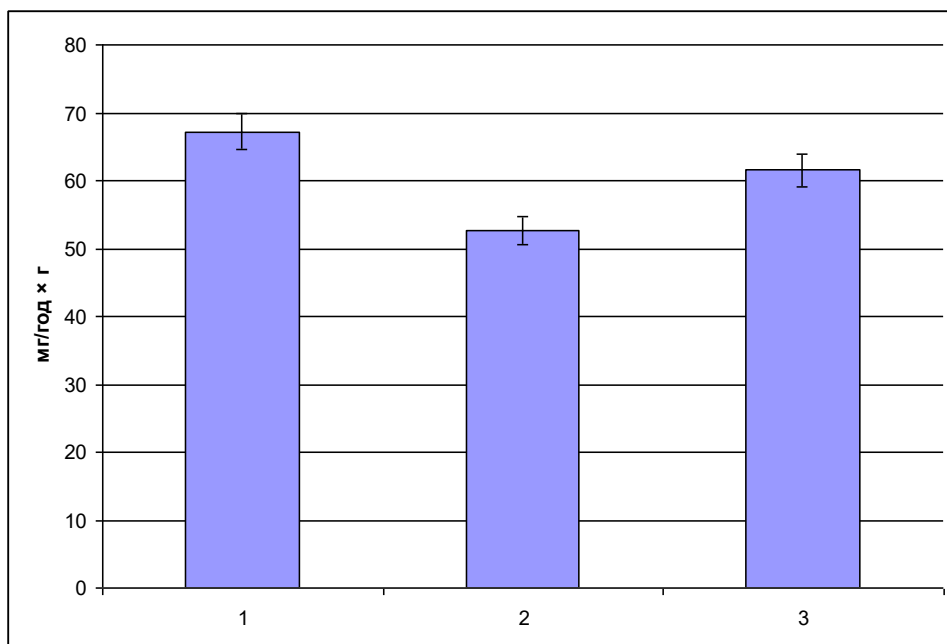


Рис. 6.9. Активність  $\alpha$ -амілази в гомогенаті піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин (1), після відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді (2) та введення на тлі її моделювання кверцетину (3).

Таким чином, введення водорозчинної форми кверцетину на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді суттєво покращує ферментативне забезпечення травної функції піднижньощелепних слинних залоз щурів, що підтверджується зростанням в них активності  $\alpha$ -амілази.

Матеріали цього розділу оприлюдненні в статтях [116], тезах [36, 37, 46, 72, 74, 76, 78] та опису до патенту на корисну модель [75].

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для моделювання СЗВ використовували модель, що включала внутрішньоочеревинне введення LPS *S. typhi* (препарат «Пірогенал»), який вводили в дозі 0,4 мкг/кг маси протягом 1-го тижня 3 рази, протягом наступних 7-ми тижнів – 1 раз у тиждень [1].

Характер асептичного перитоніту, що розвивається за цих умов відповідає клінічній картині хронічного дифузного низькоінтенсивного запалення, що виявляє загальну відповідь у вигляді СЗВ [168]. Так, за даними наших співавторів, реалізація такого підходу викликала збільшення в сироватці крові вмісту прозапальних цитокінів (IL-6 і TNF- $\alpha$ ), зменшення концентрації протизапального IL-10, зростання концентрації гострофазних білків С-реактивного протеїну та церулоплазміну, підвищення у крові вторинних продуктів ПОЛ, що є маркерами СЗВ, зміни яких підтверджують адекватність експериментальної моделі [41, 64].

Примітно, що модель LPS-індукованої СЗВ викликає також загальні розлади вуглеводного та ліпідного обміну. За цих умов виявляються ознаки інсулінорезистентності (значно збільшується концентрація інсуліну та індекс інсулінорезистентності – НОМА-IR), дисліпопротеїнемії, гіпертриацилгліцеролемії та гіпо- $\alpha$ -ліпопротеїнемії [41]. Такі зміни свідчать про взаємозв'язки між СЗВ та деякими іншими компонентами метаболічного синдрому, які мають спільні ланки патогенезу, зокрема, перманентну активацію певних транскрипційних факторів (NF- $\kappa$ B, AP-1, STAT-3) [38, 42, 57, 59, 316].

Вироблення  $\cdot\text{O}_2^-$  вважається одним з найважливіших маркерів окисного стресу [90]. Гіперпродукція  $\cdot\text{O}_2^-$  у СЗ забезпечується різними джерелами: мітохондріями, NADPH-залежними мікросомальними

монооксигеназами, NOS (при порушенні її «спряження»), а також NADPH-оксидазою лейкоцитів [42, 62, 68, 85, 93]. У той же час надлишкове утворенні нітроген (II) монооксиду (NO) NOS та нітритредуктазами та генерація АФН (наприклад, пероксинітриту) вважається чутливими маркерами нітрозативного стресу в СЗ [73, 97].

Оскільки залишаються недостатньо з'ясованими механізми розвитку метаболічних розладів у тканинах СЗ за умов СЗВ нами було досліджено джерела продукції АФО / АФН у тканинах піднижньощелепних СЗ щурів за умов тривалого введення ліпополісахариду *S. typhi*.

За нашими даними, при моделюванні LPS-індукованої СЗВ у СЗ суттєво зростає нестимульована генерація  $\cdot\text{O}_2^-$  та його вироблення мітохондріями, мікросомами, NO-синтазою (при порушенні її спряження), а також NADPH-оксидазою лейкоцитів, що вказує на збільшення продукції АФО.

Найбільш потужним джерелом вироблення  $\cdot\text{O}_2^-$  вважаються мітохондрії, де за умов патології (порушення транспорту електронів у дихальному ланцюзі, активація роз'єднувальних протеїнів UCP та ін.) відбувається 1-електронне відновлення кисню [65, 138, 163, 309].

Недостатнє постачання в мітохондрії субстратів та посттрансляційні модифікації компонентів дихального ланцюга мітохондрій істотно впливають на вироблення АФО, які, в свою чергу, приводять до вторинного пошкодження мітохондріальної ДНК та ферментних комплексів [65].

Як доводять результати нашого дослідження, не менш суттєвим порівняно з дихальним ланцюгом мітохондрій джерелом є NADPH-залежні електронно-транспортні системи ендоплазматичного ретикулу та NOS. NADPH індукує утворення  $\cdot\text{O}_2^-$  у реакціях мікросомального окиснення, що реалізуються за участю цитохрому

P-450 [191], а також NOS, що мають спільні ланцюги транспорту електронів, розташовані у ендоплазматичному ретикулумі. За несприятливих умов (при дефіциті субстратів або кофакторів NOS, надмірному утворенні АФК / АФА та ін.) cNOS може переходити у неспряжений стан та продукувати  $\cdot\text{O}_2^-$  замість NO [209, 223].

Дійсно, одержані нами результати підтверджують вироблення у тканинах СЗ  $\cdot\text{O}_2^-$  cNOS. Нами показано, що за умов СЗВ істотно зменшується індекс спряження cNOS.

Окрім того, нами за умов відтворення СЗВ показано, що іншим джерелом надмірного вироблення АФК у тканинах СЗ, хоча і менш потужним, є NADPH-оксидаза. Цей фермент, як відомо, здійснює трансмембранний транспорт електронів від NADPH на кисень, 1-електронне відновлення якого супроводжується утворенням  $\cdot\text{O}_2^-$  [14]. Останній у реакції спонтанної або ферментативної дисмутації утворює пероксид водню, який потрібний для вироблення таких високоактивних сполук, як гідроксильний радикал, гіпохлоритна кислота (HOCl) та її іонізована форма – гіпохлорит-аніон. При дії бактеріальних LPS та/або прозапальних цитокінів «дихальний вибух» лейкоцитів (генерація активних метаболітів NADPH-оксидазою та мієлопероксидазою) зростає у 10-70 разів [14, 139, 252].

Раніше було показано, що LPS, що належить до патоген-асоційованих молекулярних патернів (PAMPs), взаємодіючи з TLR-4, викликають генерацію АФО, NO та індукцію прозапальних цитокінів. Така дія LPS, на думку дослідників, опосередковується через активацію транскрипційного фактора NF-κB [176, 189, 271, 280] (рис. 7.1). Надмірна продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  закономірно викликає зміни окисно-відновного потенціалу, внаслідок чого активуються все той же NF-κB [178], який є

редоксчутливим чинником, що ще більше посилює прояви оксидативного стресу, утворюючи своєрідне «порочне» коло.

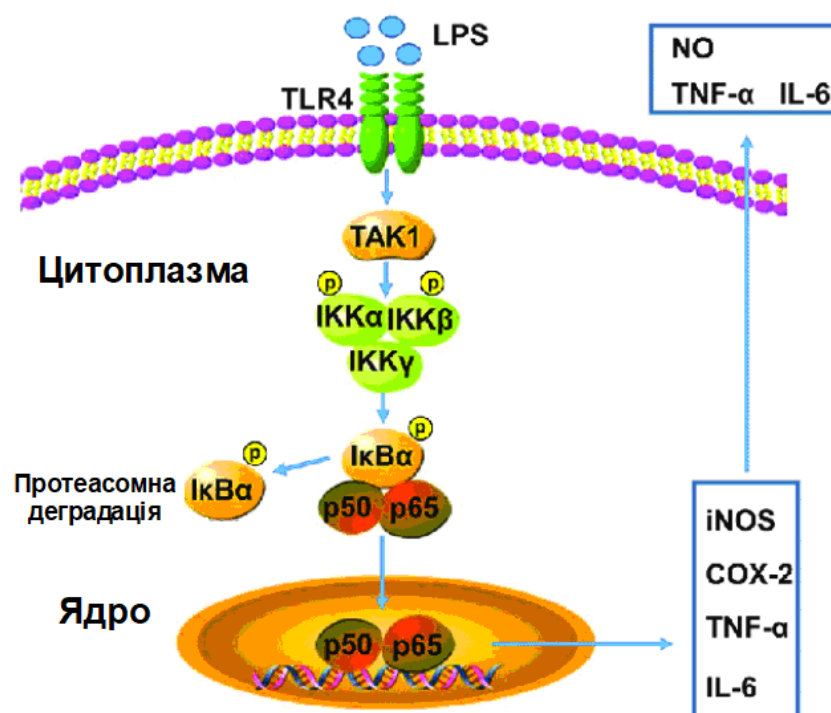


Рис. 7.1. LPS-індукований сигнальний шлях NF-κB, опосередкований TLR-4 (адаптовано за [189]).

Нами виявлено, що відтворення LPS-індукованої СЗВ порушує авторегуляцію рівня NO в піднижньощелепних СЗ, що підтверджується одночасним збільшенням вмісту активних форм нітрогену NO-синтазним (при зменшенні активності ферменту конкурентного неокисного шляху метаболізму L-аргініну – орнітиндекарбоксилази) і нітрат- / нітритредуктазним компонентами циклу NO.

Такі зміни, вочевидь, можуть бути пов'язані зі здатністю LPS забезпечувати NF-κB-залежну активацію iNOS [295]. Дійсно, активність iNOS у тканинах піднижньощелепних СЗ збільшилася вдвічі.

Оскільки неокисний (аргіназний) і окисний (NO-синтазний) шляхи є конкурентними щодо загального субстрату (L-аргініну), підвищення активності NOS супроводжується зменшенням активності ферментів аргіназного шляху, в тому числі орнітиндекарбоксилази [141, 142, 165]. Ця закономірність раніше спостерігалася при пошкодженні СЗ за умов запалення та інтоксикації [93, 96].

Активація нітрат- / нітратредуктаз у тканинах відбувається, головним чином, за умов гіпоксії. За цих умов згідно з принципом роботи циклу нітроген (II) оксиду має зменшуватися вироблення цієї молекули NO-синтазним комплексом [190]. Проте збільшення активності нітрат- та нітритредуктазного шляху метаболізму на тлі гіперпродукції останнього за участю iNOS вказує на розлад механізму авторегуляції фізіологічної кількості NO у тканинах [67, 73, 79, 97].

Закономірним наслідком надлишкового утворення NO за участю iNOS та нітрат- / нітритредуктазного механізму є виявлене нами підвищення утворення найбільш агресивного метаболіту NO – пероксинітриту, що супроводжується збільшенням концентрації пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у тканинах піднижньощелепних СЗ.

Іншим маркером токсичність NO на клітинному рівні є утворення стабільних метаболітів NO – S-нітрозотіолів (RS-NO), що утворюються шляхом зв'язування NO з тіловими групами амінокислот, пептидів або білків. За нашими даними, за умов LPS-індукованої СЗВ вміст S-нітрозотіолів у тканинах піднижньощелепних СЗ також значно збільшується, що вказує на розвиток нітрозативного стресу.

Як «депо» NO S-нітрозотіоли забезпечують транспортування цієї молекули від клітин-продуцентів до мішеней [92, 299, 300], здійснюють посттрансляційну модифікацію сигнальних каскадів клітини [33, 98]. Дія високих концентрацій S-нітрозотіолів може викликати незворотне

пригнічення ферментів дихального ланцюга, циклу Кребса та синтезу ДНК [10, 98, 299].

Таким чином, збільшення продукції АФО / АФН в тканинах піднижньощелепних слинних залозах щурів на тлі відтворення LPS-індукованої СЗВ свідчить про розвиток у них окисно-нітрозативного стресу.

Закономірним наслідком цього є виявлене нами суттєве підвищення концентрації вторинних продуктів ПОЛ (сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою) та їхнього приросту за час інкубації гомогенату СЗ в прооксидантному залізо-аскорбатному буферному розчині. На виснаження антиоксидантного потенціалу за цих умов вказує також зменшення активності супероксиддисмутази та каталази, що свідчить про розвиток декомпенсованого ПОЛ [318].

Важливою ланкою патогенеза запальних і дистрофічних захворювань СЗ є ремоделювання сполучної тканини, на що раніше не зверталось достатньо уваги. Це ремоделювання забезпечується складними механізмами контролю синтезу та деградації біополімерів позаклітинного матриксу цих органів.

Нещодавно було виявлено, що сполучна тканина відіграє вирішальну роль у морфогенезі та диференціації СЗ, забезпечуючи їхню міцність та жорсткість на додаток до багатьох інших функцій [269]. При цьому вона характеризується високою чутливістю до впливу ендогенних патогенних чинників.

Позаклітинний матрикс у СЗ складається з фібрилярних білків (колагену, еластину), допоміжних білків, гідрофільних гетерополісахаридів (глікозаміногліканів – GAGs). Останні можуть бути нефіксованими (наприклад, гіалуронан) або фіксованими – прикріпленими до білків (протеоглікани). Чинне місце серед компонентів позаклітинного матриксу у СЗ займають білки, що



регулюють ріст, а також протеази та їх інгібітори, які впливають на розщеплення біополімерів сполучної тканини та асоційованих білків [269]. Переважаючим протеогліканом, який синтезується паренхіматозними клітинами піднижньощелепних СЗ щурів є гепарансульфат, локалізований у щільній пластинці базальної мембрани, що оточує всі епітеліальні компоненти залози, а також базальну мембрану капілярів і дрібних артеріол в стромі СЗ. Окрім того, гепарансульфат виявлено у везикулах і ямках уздовж базальної плазмалеми ацинарних клітин, прилеглих до базальної мембрани, а також в ендоплазматичному ретикулумі та апараті Гольджі ацинарних клітин [174].

GAGs регулюють у СЗ такі клітинні реакції, як диференціювання, міграція та поляризація. Ланцюги GAGs можуть виступати резервуарами для різних факторів росту, наприклад рецепторів фактора росту фібробластів – FGF / FGF2, FGF7 [269]. Показано, що колаген, ламінін і протеоглікан хондроїтинсульфат типів I, III і IV відіграють провідну роль у регуляції морфогенезу та цитодиференціації СЗ. Колаген IV типу регулює також диференціювання секреторних клітин СЗ [155]. Згідно із сучасними уявленнями, одержаними на підставі вивчення “salivary slice culture model”, позаклітинний матрикс є необхідним для експресії аквапорину 5 (AQP-5) та апікального розташування ацинарних клітин СЗ людини [157, 283]. Проте, коли ці клітини були оброблені гістолітичними ферментами та поміщені на тривимірні (3D) гелі або в поляризовані клітинні моношари, була втрачена експресія AQP-5, або його локалізація була зміщена в бік цитоплазми [157, 229, 230, 231].

Нами виявлено, що внутрішньочеревинне введення LPS призводить до змін біохімічних маркерів деполімеризації колагену, протеогліканів та глікопротеїнів у тканинах СЗ: істотно зростає вміст вільного оксипроліну, GAGs та NANA.

Попередні дослідження задокументували важливість компонентів позаклітинного матриксу та пов'язаної з епітеліальними клітинами базальної мембрани для підтримки структури епітелію і підкреслювали той факт, що сполучна тканина СЗ бере участь у регулюванні процесу морфогенезу та екзокринної секреції ацинарними структурами [269]. Позаклітинний матрикс та базальна мембрана розглядаються як динамічна структура, яка піддається ремоделюванню під час морфогенезу та диференціації клітин СЗ [269].

Порушення сполучної тканини розцінюється як провідна ланка патогенезу при дисфункції різних органів, включаючи СЗ, за умов системної патології [8, 296]. Нині виявлено роль порушень позаклітинного матриксу, базальної мембрани та зв'язаних з ними білками при різних захворюваннях СЗ, включаючи їхню карциному та синдром Шегрена [269]. При порівнянні СЗ при їх запальних ураженнях з нормальними СЗ відмічається підвищення вмісту гістолітичних ферментів – MMPs 2, 3, 9 і 13. Поряд з цим збільшення імунореактивності MMP-2 спостерігається у СЗ при старінні [269, 296].

Оксидативно-нітрозативний стрес та деполімеризація біополімерів сполучної тканини піднижньощелепних СЗ при моделюванні LPS-індукованої СЗВ, за нашими даними, супроводжується істотним зниженням активності  $\alpha$ -амілази, що вказує на порушення ферментативного забезпечення травної функції.

Літературні джерела вказують на участь родини NF- $\kappa$ B у патогенезі запально-дистрофічних процесів у СЗ, а також СЗВ [42, 43]. Важливою є роль NF- $\kappa$ B у механізмах гіпосалівації та ксеростомії [167, 175, 268]. Проте механізми впливу NF- $\kappa$ B на розвиток пошкодження СЗ при LPS-індукованій СЗВ все ще з'ясовані недостатньо.

Нами виявлено, що застосування інгібітора ядерної транслокації NF- $\kappa$ B піролідиндитіокарбамату амонію за умов LPS-індукованої СЗВ

обмежує у тканинах піднижньощелепних СЗ щурів утворення АФО: знижує нестимульовану продукцію супероксидного аніон-радикала, його індуковану генерацію при введенні NADPH (мікросомами та NOS), NADH (мітохондріями), LPS *S. typhi* (NADPH-оксидазою лейкоцитів).

Відомо, що крім LPS потужними стимуляторами синтезу АФО в тканинах є прозапальні цитокіни (гранулоцитарний і гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулюючі фактори, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, інтерферон- $\gamma$ ), синтез яких пов'язаний з активацією NF- $\kappa$ B [220]. Останній окрім ядра може проникати в мітохондрії, де сприяє розвитку окисного стресу [232]. Низка мітохондріальних ферментів є особливо чутливими до АФО-опосередкованого пошкодження, що призводить до зміни синтезу АТР, порушення регуляції транспорту електронів та індукції проникності мітохондріальної мембрани, що спричиняє порушення функції різних органів.

Піролідиндитіокарбамат амонію, як інгібітор активації NF- $\kappa$ B, порушує механізм деградації інгібіторного протеїну I $\kappa$ B- $\alpha$  та перешкоджає подальшому переміщенню димерів NF- $\kappa$ B у ядро клітини, його зв'язуванню з відповідним респонсивним елементом, внаслідок чого обмежується експресія генів, що кодують прозапальні цитокіни, а також прооксидантні білки (gp91 phox, мікросомальні монооксигенази, ксантиноксидоредуктази, COX-2 та 5-LOX) [156, 238, 275]. Примітно, що ген iNOS також знаходиться під контролем NF- $\kappa$ B [166].

За нашими даними, застосування піролідиндитіокарбамату амонію вірогідно зменшувало загальну активність NOS та активність її індукцибельної ізоформи у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов СЗВ. Одержані результати підтверджують здатність інгібітора NF- $\kappa$ B відновлювати баланс конститутивних та індукцибельної ізоформ NOS, внаслідок чого зникають умови для порушення спряження cNOS та вироблення нею  $\cdot\text{O}_2^-$  замість NO. Це закономірно сприяє зниженню у

тканинах піднижньощелепних СЗ концентрації активних метаболітів NO – пероксинітриту та S-нітрозотіолів.

Відомо, що утворення пероксинітриту неоднозначно впливає на NF-κB-залежну експресію генів [171, 212]. У СЗ виявлена здатність пероксинітриту підвищувати генерацію  $\cdot\text{O}_2^-$  [68], що, за даними літератури, реалізується через нітрування тирозину, окиснення цистеїнових і метіонінових залишків білків, ушкодження заліzosіркових кластерів у мітохондріях [290].

Нами виявлено, що введення інгібітора ядерної транслокації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію на тлі LPS-індукованої СЗВ зменшує деполімеризацію колагену, протеогліканів та глікопротеїнів піднижньощелепних СЗ, що підтверджується зниженням концентрації їхніх складових – вільного оксипроліну, GAGs і NANA.

Такі зміни можуть бути пов'язаними з обмеженням здатності NF-κB активувати MMPs, зокрема, колагенази, желатиназу В, стромелізін і матрилізін. Сайти цього транскрипційного фактора виявлені у промоторній ділянці MMPs у макрофагах і фібробластах [270, 303]. Тобто, саме з активацією NF-κB пов'язаний біосинтез колагенази та желатинази В, що забезпечують колагеноліз, а зростання експресії матрилізіну впливає на структуру протеогліканів.

Обмеження оксидативно-нітрозативного стресу та деполімеризації біополімерів сполучної тканини при введенні амонію піролідиндитіокарбамату на тлі LPS-індукованої СЗВ суттєво покращує ферментативне забезпечення травної функції піднижньощелепних СЗ, що підтверджується зростанням в них активності α-амілази.

Літературні джерела вказують на участь сигнальної системи Nrf2 / ARE у антиоксидантному захисті та геронтопротекції СЗ [204, 288, 306]. Деякі публікації підкреслюють наявність у природних індукторів Nrf2 цитопротекторних властивостей щодо епітеліальних клітин СЗ [183, 242,

251, 306]. Проте механізми впливу цих сполук на патогенез ураження СЗ при LPS-індукованій СЗВ залишаються нез'ясованими.

За нашими даними, застосування індуктора сигнального шляху Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галату за умов LPS-індукованої СЗВ обмежує у тканинах піднижньощелепних СЗ утворення АФО: знижує нестимульовану продукцію супероксидного аніон-радикала, його індуковану генерацію при введенні NADPH (мікосомами та NOS), NADH (мітохондріями), ліпополісахариду *S. typhi* (NADPH-оксидазою лейкоцитів).

Раніше було виявлено, що індуктори системи Nrf2 / ARE потенційно здатні обмежувати також LPS-опосередковану активацію антагоністичного щодо Nrf2 транскрипційного фактора – NF-κB [177, 213, 314], що може супроводжуватися зменшенням експресії генів прозапальних цитокінів та знижувати розвиток «дихального вибуху» лейкоцитів.

Примітно, що сигнальний шлях Nrf2 / ARE може неоднозначно позначатися на експресії ферментів NO-синтазно-аргіназої системи. З одного боку, ген iNOS є підконтрольним транскрипційному фактору Nrf2 та залежить від активації ARE [52]. З іншого боку, відомим є пригнічення експресії iNOS через інгібування NF-κB-сигналізації та продукування прозапальних цитокінів [213, 225].

Нами виявлено, що введення епігалокатехін-3-галату на тлі LPS-індукованої СЗВ зменшує також ознаки нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних СЗ, що підтверджується зменшенням у них індукцибельної NO-синтазної активності (при збільшенні активності орнітиндекарбоксилази), зростанням спряженості cNOS, зниженням концентрації високоактивного пероксинітриту, але без істотних змін умісту S-нітрозотіолів.

При застосуванні епігалокатехін-3-галату за умов експерименту в СЗ зростає активність сNOS, з якою пов'язана протективна дія на СЗ [43]. При цьому збільшується спряження сNOS, що значно обмежує вироблення  $\cdot O_2^-$  цим ізоферментом.

Наслідком індукції системи Nrf2 / ARE є обмеження ПОЛ та зростання антиоксидантного потенціалу СЗ із збільшенням супероксиддисмутази та каталазної активності.

З одного боку, антиоксидантна дія епігалокатехін-3-галату може бути пов'язана з безпосередньою індукцією Nrf2 та ARE експресії генів антиоксидантних білків, у т.ч. супероксиддисмутази та каталази [241]. З іншого боку, індуктори Nrf2 здатні обмежувати продукцію прооксидантних білків через функціональний антагонізм Nrf2 та інших транскрипційних факторів, зокрема, NF- $\kappa$ B і AP-1 [111, 213, 225]. Раніше було показано, LPS-індукована активація NF- $\kappa$ B знижується при надходженні таких індукторів Nrf2 як сульфорафан, фенетилізотіоціанат і куркумін) [213].

Здатність епігалокатехін-3-галату пригнічувати оксидативно-нітрозативний стрес забезпечує гістопротекторні властивості системи Nrf2 / ARE. Так, за нашими даними, введення індуктора сигнального шляху Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галату на тлі LPS-індукованої СЗВ обмежує деполімеризацію колагену, протеогліканів та глікопротеїнів піднижньощелепних СЗ, що підтверджується зменшенням концентрації їхніх складових – вільного оксипроліну, GAGs і NANA.

Таким чином, обмеження оксидативно-нітрозативного стресу та деполімеризації біополімерів сполучної тканини при індукції сигнального шляху Nrf2 / ARE на тлі LPS-індукованої СЗВ істотно покращує ферментативне забезпечення травної функції піднижньощелепних СЗ, що підтверджується зростанням в них активності  $\alpha$ -амілази.

Нині відомо, що флавоноїд кверцетин здатний активувати транскрипційний фактор Nrf2 та пригнічувати сигнальний шлях TLR-4 / NF-κB [266, 267]. Так, кверцетин здатний гальмувати протеасомний убіквітинзалежний протеоліз комплексу NF-κB з IκB [196], що призводить до усунення експресії низки NF-κB-залежних генів, більшість з яких кодує протеїни-ефектори оксидативно-нітрозативного стресу [218]. Крім того, кверцетин може захищати від наслідків останнього через Nrf2-опосередковану індукцію гемоксигенази-1, що супроводжується інактивацією NF-κB [202]. Цьому також може сприяти здатність кверцетину знижувати біосинтез деяких білків сімейства NF-κB, наприклад, p65 [207].

За нашими даними, застосування водорозчинної форми кверцетину за умов LPS-індукованої СЗВ обмежує у тканинах СЗ утворення АФО: знижує нестимульовану продукцію  $\cdot O_2^-$ , його індуковану генерацію при введенні NADPH (мікросомами та NOS), NADH (мітохондріями), ліпополісахариду *S. typhi* (NADPH-оксидазою лейкоцитів). Проте ці зміни вірогідно не відрізняються від таких, що виявляються при введенні піролідиндитіокарбамату амонію або епігалокатехін-3-галату.

Кверцетин, як інгібітор активації NF-κB, зменшує експресію генів прозапальних цитокінів, що також обмежує NADPH-оксидазну активність лейкоцитів. Додатково антирадикальний ефект цього флавоноїду пов'язаний з його властивостями як скевенджера АФО/АФН та інгібітора низки ензимів, задіяних у метаболізмі фосфоліпідів (фосфоліпази, COX-2 та 5-LOX) [86, 214].

Здатність кверцетину позитивно впливати на NO-синтазно-аргіназну систему також суттєво не відрізняється від такої дії піролідиндитіокарбамату амонію та епігалокатехін-3-галату. Введення водорозчинної форми кверцетину на тлі LPS-індукованої СЗВ зменшує ознаки нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних СЗ, що

підтверджується зменшенням у них активності iNOS без істотних змін активності орнітиндекарбоксилази та рівня спряженості cNOS, зниженням концентрації високоактивного пероксинітриту, але без вірогідного зрушення вмісту S-нітрозотіолів. За цих умов обмежується концентрація вторинних продуктів ПОЛ, збільшується загальний пул високо- та низькомолекулярних антиоксидантів, супероксиддисмутаза та каталазна активність.

Кверцетин, як коректор антиоксидантної системи та інгібітор NF-κB-залежної експресії MMP, усуває в певній мірі деструкцію сполучної тканини. Наслідком цього є виявлене нами обмеження деполімеризації колагену, протеогліканів та глікопротеїнів у тканинах СЗ.

У цілому, обмеження оксидативно-нітрозативного стресу та деполімеризації біополімерів сполучної тканини при застосуванні кверцетину на тлі LPS-індукованої СЗВ істотно покращує ферментативне забезпечення травної функції піднижньощелепних СЗ, що підтверджується зростанням в них активності α-амілази.

Отримані нами результати свідчать про роль редоксчутливих транскрипційних факторів у розвитку оксидативно-нітрозативного стресу, деполімеризації біополімерів сполучної тканини та функціонального стану СЗ за умов LPS-індукованої СЗВ, на що вказують коригувальні ефекти модуляторів цих чинників (інгібіторів NF-κB та індукторів сигнальної системи Nrf2 / ARE), схематично наведені на рис. 7.2.

Підбиваючи підсумки дослідження, слід зауважити, що такі важливі ланки патогенезу ураження СЗ при LPS-індукованій СЗВ, як розвиток оксидативно-нітрозативного стресу, деполімеризації біополімерів позаклітинного матриксу СЗ та порушення утворення ними α-амілази, пов'язані з участю редоксчутливих транскрипційних чинників NF-κB та Nrf2.



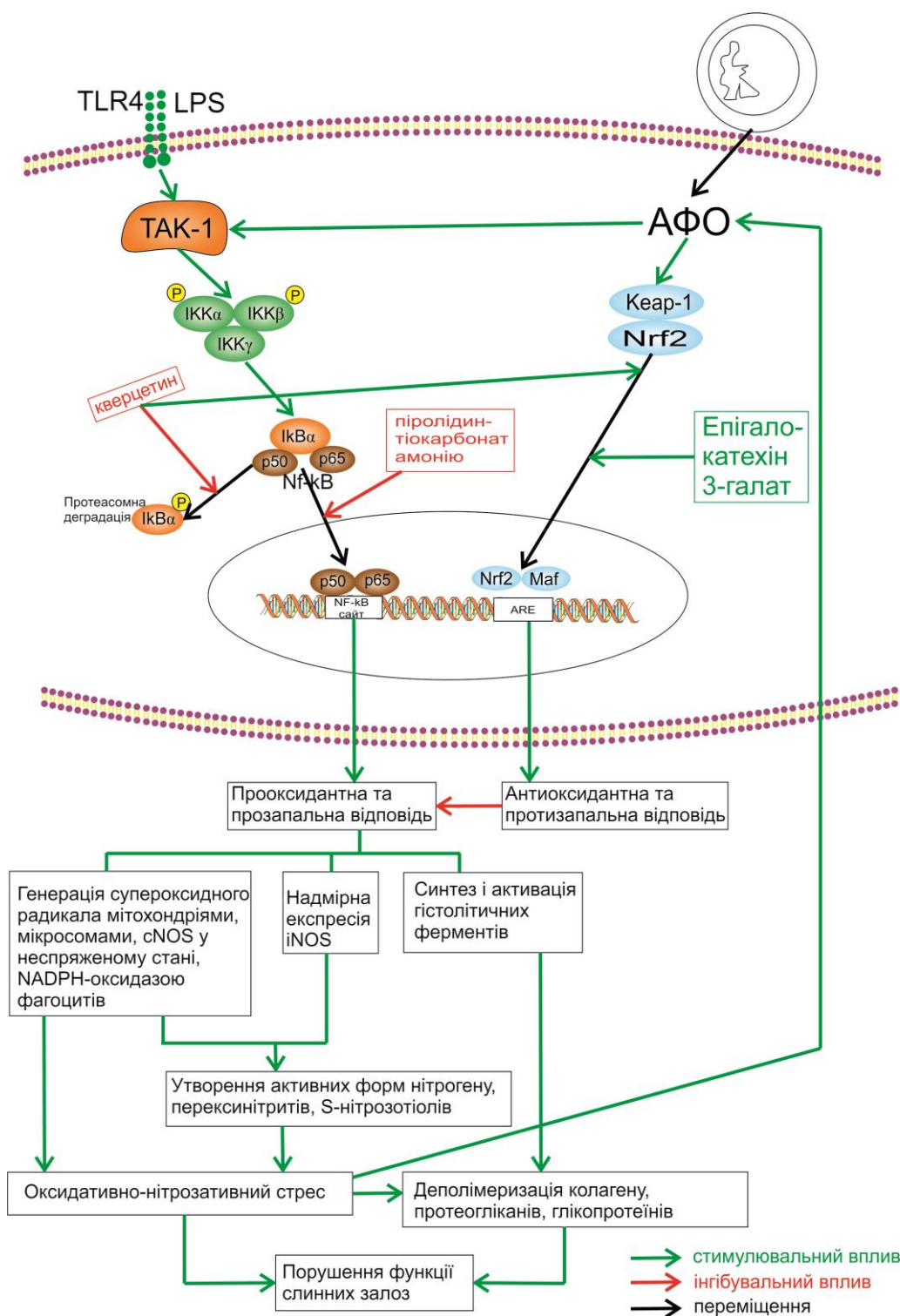


Рис. 7.2. Концептуальна схема участі редоксчутливих транскрипційних факторів у патогенезі ураження слинних залоз за умов LPS-індукованої системної запальної відповіді (за результатами власних досліджень та даними літератури).

Пригнічення активації NF-κB піролідиндитіокарбаматом амонію, індукція системи Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галатом та модуляція обох сигнальних шляхів водорозчинною формою кверцетину обмежує наведені механізми ураження СЗ та покращує їхній функціональний стан.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і розв'язання наукового завдання, що полягає у з'ясуванні ролі редоксчутливих факторів транскрипції NF- $\kappa$ B і Nrf2 у патогенезі ушкоджень піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

1. Моделювання LPS-індукованої системної запальної відповіді супроводжується збільшенням в піднижньощелепних слинних залозах щурів нестимульованої генерації супероксидного аніон-радикала (на 37.9%,  $p < 0.01$ ), його вироблення мітохондріями (на 37.6%,  $p < 0.01$ ), мікросомами та NO-синтазою при порушенні її спряження (на 41.7%,  $p < 0.01$ ), а також NADPH-оксидазою лейкоцитів (на 70.8%,  $p < 0.01$ ), зростанням загальної активності NO-синтази (у 1.9 раза,  $p < 0.001$ ) з дисбалансом активностей індукцйбельного та конститутивних ізоферментів, надмірним утворенням пероксинітриту та S-нітрозотіолів, вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою) при зменшенні антиоксидантного потенціалу, супероксиддисмутазної та каталазної активності (на 46.9%,  $p < 0.01$ , та 36.7%,  $p < 0.001$ , відповідно), що свідчить про декомпенсований характер окисно-нітрозативного стресу у піднижньощелепних слинних залозах.

2. Відтворення LPS-індукованої системної запальної відповіді порушує авторегуляцію рівня нітроген (II) оксиду в піднижньощелепних слинних залозах, що підтверджується одночасним збільшенням вмісту активних форм нітрогену NO-синтазним (при зменшенні активності ферменту конкурентного неокисного шляху метаболізму L-аргініну –

орнітиндекарбоксилази) і нітрат- / нітритредуктазним компонентами циклу NO.

3. Моделювання LPS-індукованої системної запальної відповіді супроводжується надмірною деполімеризацією біополімерів позаклітинного матриксу піднижньощелепних слинних залоз (колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів), що підтверджується вірогідним збільшенням у тканинах цих залоз концентрації вільного оксипроліну (на 64.8%,  $p < 0.001$ ), глікозаміногліканів (на 83.7%,  $p < 0.001$ ) і N-ацетилнейрамінової кислоти (на 59.8%,  $p < 0.001$ ).

4. Транскрипційний фактор NF- $\kappa$ B є важливими чинником патогенезу окисно-нітрозативного стресу у слинних залозах при відтворенні LPS-індукованої системної запальної відповіді. Застосування за цих умов інгібітора ядерної транслокації цього фактора піролідиндитіокарбамату амонію обмежує у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів генерацію супероксидного аніон-радикала мікосомами та NOS (на 20.8%,  $p < 0.02$ ), мітохондріями (на 22.4%,  $p < 0.01$ ) та NADPH-оксидазою лейкоцитів (на 39.0%,  $p < 0.01$ ), зменшує у них активність індукцйбельної NO-синтази (на 35.3%,  $p < 0.01$ ; при збільшенні активності орнітиндекарбоксилази – на 41.0%,  $p < 0.01$ ), підвищує спряженість конститутивної ізоформи NO-синтази, знижує концентрації пероксинітриту (на 54.7%,  $p < 0.02$ ), S-нітрозотіолів (на 15.6%,  $p < 0.01$ ) та вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ТБК-реактантів, на 45.4%,  $p < 0.001$ ), збільшує антиоксидантний потенціал, супероксиддисмутазну та каталазну активність (на 64.7%,  $p < 0.05$ , та 57.9%,  $p < 0.001$ , відповідно), що супроводжується покращенням функціонального стану залоз (активність  $\alpha$ -амілази у їхньому гомогенаті зростає на 20.9%,  $p < 0.001$ ).

5. Введення піролідиндитіокарбамату амонію на тлі LPS-індукованої системної запальної відповіді обмежує деполімеризацію

біополімерів позаклітинного матриксу піднижньощелепних слинних залоз (колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів), що підтверджується зменшенням концентрації їхніх складових – вільного оксипроліну (на 32.3%,  $p < 0.001$ ), глікозаміногліканів (на 32.8%,  $p < 0.001$ ) і N-ацетилнейрамінової кислоти (на 24.8%,  $p < 0.01$ ).

6. Індукція сигнального шляху Nrf2 / ARE при застосуванні епігалокатехін-3-галату за умов LPS-індукованої системної запальної відповіді ефективно пригнічує розвиток окисно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів: знижує продукцію супероксидного аніон-радикала мікросомами та NOS (на 24.1%,  $p < 0.02$ ), мітохондріями (на 25.8%,  $p < 0.01$ ) та NADPH-оксидазою лейкоцитів (на 41.2%,  $p < 0.01$ ), а також зменшує у тканинах залоз активність індукцйбельної NO-синтази (на 40.5%,  $p < 0.01$ , при збільшенні активності орнітиндекарбоксилази – на 27.3%,  $p < 0.05$ ), підвищує спряженість конститутивної ізоформи NO-синтази, знижує концентрації пероксинітриду (на 58.6%,  $p < 0.01$ ) та ТБК-реактантів (на 44.2%,  $p < 0.001$ ), але без істотних змін умісту S-нітрозотіолів. Ці зміни супроводжуються покращенням функціонального стану піднижньощелепних слинних залоз (активність  $\alpha$ -амілази у їхньому гомогенаті зростає на 13.9%,  $p < 0.01$ ).

7. Введення епігалокатехін-3-галату на тлі LPS-індукованої системної запальної відповіді обмежує деполімеризацію біополімерів позаклітинного матриксу піднижньощелепних слинних залоз (колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів), що підтверджується зменшенням концентрації їхніх складових – вільного оксипроліну (на 37.8%,  $p < 0.001$ ), глікозаміногліканів (на 39.8%,  $p < 0.001$ ) і N-ацетилнейрамінової кислоти (на 37.6%,  $p < 0.001$ ).

8. Застосування водорозчинної форми кверцетину, який поєднує властивості інгібітора NF- $\kappa$ B та індуктора системи Nrf2 / ARE, за умов

LPS-індукованої системної запальної відповіді пригнічує розвиток окисно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів: знижує продукцію супероксидного аніон-радикала мітросомами та NOS (на 17.8%,  $p < 0.01$ ), мітохондріями (на 19.6%,  $p < 0.01$ ), NADPH-оксидазою лейкоцитів (на 37.2%,  $p < 0.01$ ), зменшує у них активність індукбельної NO-синтази (на 27.6%,  $p < 0.01$ ) без істотних змін активності орнітиндекарбоксилази та рівня спряженості конститутивної ізоформи NO-синтази, знижує концентрації пероксинітриту (на 55.1%,  $p < 0.02$ ) та ТБК-активних продуктів (на 39.5%,  $p < 0.01$ ), але без вірогідного зрушення вмісту S-нітрозотіолів. Ці зміни супроводжуються покращенням функціонального стану піднижньощелепних слинних залоз (активність  $\alpha$ -амілази у їхньому гомогенаті зростає на 16.9%,  $p < 0.001$ ).

9. Введення водорозчинної форми кверцетину на тлі LPS-індукованої системної запальної відповіді обмежує деполімеризацію біополімерів позаклітинного матриксу піднижньощелепних слинних залоз (колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів), що підтверджується зменшенням концентрації їхніх складових – вільного оксипроліну (на 38.0%,  $p < 0.001$ ), глікозаміногліканів (на 30.1%,  $p < 0.01$ ) і N-ацетилнейрамінової кислоти (на 32.3%,  $p < 0.01$ ).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Акімов ОЄ, Костенко ВО, Єлінська АМ, Швайковська ОО, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, заявник і патентовласник. Спосіб експериментального моделювання системної запальної відповіді. Патент України 128236; заявл. 19. 03. 2018 ; опубл. 10. 09. 2018, бюл. № 17.
2. Акімов ОЄ, Костенко ВО. Оксидативно-нітрозативний стрес та методи його дослідження: навчально-методичний посібник. Львів: Магнолія; 2021. 152 с.
3. Алиев СЗ. Влияние различных способов лечения на содержание цитокинов в слюне пациентов с хроническим сиаладенитом. Казанский медицинский журнал. 2018;99(4):593-597.
4. Арутюнян СЭ. Заболевания слюнных желез у больных с метаболическим синдромом [автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук]. Москва, ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова Минздрава России», 2012. 25 с.
5. Афанасьев ВВ, Зайратьянц ОВ, Гитихмаев ЮМ и др. Результаты морфологического исследования малых слюнных желез у больных с различной патологией сердечно-сосудистой системы. Российский стоматологический журнал. 2015;(1):31-34.
6. Афанасьев ВВ, Мирзакулова УР. Слюнные железы. Болезни и травмы: руководство для врачей; 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Гэотар-Медиа; 2016. 320 с.
7. Афанасьев ВВ, Стрюк РИ, Арутюнян СЭ и др. Реактивно-дистрофические процессы слюнных желез (сиалоаденозы), протекающие на фоне метаболического синдрома. Стоматология. 2011;90(4):49-53.

8. Афанасьев ВВ, Стрюк РИ, Арутюнян СЭ и др. Состояние слюнных желез у больных с метаболическим синдромом. Росс. стоматол. журн. 2011;(3):17-19.

9. 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 мед. та біол. 2017;(3):80-82.

10. Блюм ЯБ, Красиленко ЮА, Ємець АІ. Нітрування тирозину як регуляторна посттрансляційна модифікація протеїнів. Укр. біохім. журн. 2009;81(5):5-15.

11. Бондаренко ВВ, Бойко ІВ. Корекція церулоплазміном антиоксидантного захисту в тканинах слинних залоз щурів на фоні хронічної нітратної інтоксикації. Матеріали ІІ з'їзду Української асоціації щелепно-лицевих хірургів. Київ; 2011. С. 327-328.

12. Вавилова ТП. Биохимия тканей и жидкостей полости рта; 2-е изд., испр. и доп. Москва: Гэотар-Медия; 2008. 208 с.

13. Весніна ЛЕ, Шликова ОА, Ізмайлова ОВ та ін. Особливості NF-κВ-опосередкованої сигнальної трансдукції та розвиток системного запалення у пацієнтів із захворюваннями внутрішніх органів визначаються мікробним фактором та індивідуальною реактивністю організму. Пробл. екол. і мед. 2015;19(3-4):С. 23-30.

14. Воробьева НВ. NADPH-оксидаза нейтрофилов и заболевания, связанные с ее дисфункцией. Иммунология. 2013;(4):227-232.

15. Гоженко АІ, Гришко ЮМ. Функціонально-метаболический континуум: фізіологія і патологія. Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс»; 2020. 200 с.

16. Гордієнко ЛП. Оксидативний стрес – провідний механізм розвитку патологічних змін в слинних залозах за умов



експериментального ожиріння. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2014;14(4):183-186.

17. Гордієнко ЛП. Протеїназно-інгібіторний потенціал, активність орнітиндекарбоксилази та  $\alpha$ -амілази у тканинах слинних залоз щурів за умов аліментарного ожиріння. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2013;13(2):192-194.

18. Гордієнко ЛП. Протеїназно-інгібіторний потенціал та вільно-радикальні процеси у тканинах слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2013;13(4):82-84.

19. Гордієнко ЛП, Берегова ТВ, Непорада КС, Фалалєєва ТМ. Розвиток оксидативного стресу в тканинах слинних залоз щурів за умов глутаматіндукованого ожиріння. Фізіол. журн. 2014;60(4):105-107.

20. Гордієнко ЛП, Єрошенко ГА, Непорада КС. Морфологічні зміни в слинних залозах щурів за умов дієт-індукованого ожиріння. Світ медицини та біології. 2015;(4):108-110.

21. Гордієнко ЛП, Єрошенко ГА, Непорада КС. Особливості морфологічних змін в слинних залозах щурів за умов глутаматіндукованого ожиріння. Світ медицини та біології. 2015;(2):93-95.

22. Гордієнко ЛП, Непорада КС, Берегова ТВ, Фалалєєва ТМ. Вплив глутамат-індукованого ожиріння на стан NO-ергічної системи в тканинах слинних залоз щурів. Український медичний альманах. 2014;17(2):26-27.

23. Гордієнко ЛП, Непорада КС. Метаболічні зміни у тканинах слинних залоз щурів за умов висококалорійної дієти. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2015;15(1):163-167.

24. Гордієнко ЛП, Фалалєєва ТМ, Берегова ТВ, Непорада КС. Активність орнітиндекарбоксилази та  $\alpha$ -амілази у тканинах слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння. Вісник проблем біології і медицини. 2013;(3, ч. 1):55-57.

25. Гордієнко ЛП, Фалалєєва ТМ. Зміни адипоцитокінів у щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2014;13(2):130-132.

26. Гусев ЕЮ, Черешнев ВА. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления. Мед. иммунол. 2012;14(1-2):9-20.

27. Гусев ЕЮ, Черешнев ВА. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса. Патол. физиол. и эксперим. тер. 2012;(4):3-14.

28. Гусев ЕЮ, Черешнев ВА. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 2. Эволюционные аспекты. Патол. физиол. и эксперим. тер. 2013;(1):3-14.

29. Гусев ЕЮ, Черешнев ВА. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 3. Предпосылки несиндромального похода. Патол. физиол. и эксперим. тер. 2013;(3):3-14.

30. Гусев ЕЮ, Черешнев ВА. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 4. Динамика процесса. Патол. физиол. и эксперим. тер. 2014;(4):4-16.

31. Дегтярь НИ, Герасименко НД, Расин МС. Физическая активность снижает уровень системного воспаления и риск развития

внутренних заболеваний. Український журнал медицини, біології та спорту 2016;(2):59-62.

32. Дегтярь НИ, Герасименко НД, Расин МС. Эндотелий и системное воспаление: роль ядерных транскрипционных факторов и терапевтические возможности. Артериальная гипертензия. 2016;(4752,):21-25.

33. Дрель ВР. Основні механізми виникнення та розвитку діабетичних ускладнень: роль нітративного стресу. Біологічні студії. 2010;4(2):141-158.

34. Елинская АН, Костенко ВА. Роль транскрипционного фактора СТАТ-3 в деструкции белков соединительной ткани пародонта крыс в условиях липополисахарид-индуцированного системного воспалительного ответа. Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. ст. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т». Гродно: ГрГМУ; 2018;(8):24-33.

35. Елинская АН, Френкель ЮД, Швайковская ЕО. Влияние эпигаллокатехин-3-галлата на маркёры окислительно-нитрозативного стресса в организме белых крыс. Фундаментальная наука и клиническая медицина – Человек и его здоровье: тез. XXI международной медико-биологической конференции молодых исследователей (Санкт-Петербург, 14 апреля 2018 г. ). СПб. : Изд-во СпбГУ; 2018. – С. 125.

36. Елинская АН, Швайковская ЕО. Кверцетин потенцирует антиокислительные и антинитрозативные свойства индуктора транскрипционного фактора Nrf2 в пародонте и слюнных железах крыс при их липополисахарид-индуцированном повреждении. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: тези доповідей II Науково-практичної конференції

студентів та молодих вчених з міжнародною участю (15 травня 2020 р. ). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 80.

37. Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Роль редоксчутливих чинників транскрипції в механізмах деструкції сполучної тканини. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: XI наук.-практ. конф. з міжнарод. участю (Тернопіль, 4-5 жовтня 2018 р. ): мат. Тернопіль; 2018. С. 43- 44.

38. Єлінська АМ, Костенко ВО. Вплив інгібітора транскрипційного фактора STAT-3 на показники окисно-нітрозативного стресу в тканинах пародонта щурів за умов системного введення ліпополісахариду. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2018;18(4):102-106.

39. Єлінська АМ, Костенко ВО. Вплив інгібітора транскрипційного чинника AP-1 на вільнорадикальне окиснення та антиоксидантний захист у тканинах пародонта щурів за умов системного введення ліпополісахариду *Salmonella typhi*. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2018;18(3):175-179.

40. Єлінська АМ, Костенко ВО. Вплив інгібітора фактора транскрипції AP-1 на деполімеризацію білків сполучної тканини пародонта щурів за умов системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2018;18(2):335-339.

41. Єлінська АМ, Костенко ВО. Поєднана дія кверцетину та модуляторів редоксчутливих чинників на показники системної запальної відповіді, вуглеводного та ліпідного метаболізму в крові щурів за умов внутрішньоочеревинного та внутрішньоясенного введення

ліпополісахариду *Salmonella typhi*. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2020;20(1):13-18.

42. Єлінська АМ, Костенко ВО. Роль ядерного фактора κВ у механізмах порушень окиснювальних процесів у слинних залозах за умов відтворення експериментального метаболічного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2014;14(4):192-195.

43. Єлінська АМ, Костенко ВО. NO- та NF-κB-залежні механізми порушення білоксинтезуючої функції слинних залоз щурів за умов експериментального метаболічного синдрому. Світ мед. та біол. 2014;(4):120-123.

44. Єлінська АМ, Соловйова НВ, Костенко ВО. Роль пероксинітриду у механізмах вільнорадикальних процесів у слинних залозах за умов відтворення експериментального метаболічного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2014;14(3):198-201.

45. Єлінська АМ, Старченко ІІ, Костенко ВО. Вплив модуляторів редоксчутливих транскрипційних чинників на патоморфологічні зміни пародонта щурів за умов системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2019;19(3): 127-132.

46. Єлінська АМ, Френкель ЮД, Коваль МС, Ковальова ІО, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Роль редокс-чутливих транскрипційних чинників у механізмах окисно-нітрозативного стресу. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: X наук.-практ. конф. з міжнарод. участю (Тернопіль, 5-6 жовтня 2017 р. ): мат. Тернопіль; 2017. С. 16.

47. Єлінська АМ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив індукторів системи Keap1 / Nrf2 / ARE на

продукцію активних форм кисню і азоту за умов системної запальної відповіді. Multilevel Prevention and Diagnosis in Oncology: Ukraine Pathophysiology and Biobank Conference (Харків, 1-2 лютого 2018 р. ). Харків; 2018. С. 29.

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

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

50. Заячківська ОС. Значення ендogenous біорегуляторів слини у формуванні езофагопротекції за умов експериментального пошкодження стравоходу. Сучасна гастроентерологія. 2006;(4):65-71.

51. Зенков НК, Колпаков АР, Меньщикова ЕБ. Редокс-чувствительная система Keap1 Nrf2 ARE как фармакологическая мишень при сердечно-сосудистой патологии. Сиб. научн. мед. журн. 2015;35(5):5-25.

52. Зенков НК, Меньщикова ЕБ, Ткачѐв ВО. Некоторые принципы и механизмы редокс-регуляции. Кислород и антиоксиданты. 2009;(1):3-64.

53. Зенков НК, Меньщикова ЕБ, Ткачѐв ВО. Редокс-чувствительная сигнальная система Keap1 Nrf2 ARE как фармакологическая мишень. Биохимия. 2013;78(1):27-47.

54. Иванцок ВМ. Роль микрофлоры экссудата брюшной полости в возникновении эндогенной интоксикации у больных при осложненном

остром холецистите с сопутствующей сердечной недостаточностью ишемического генеза. Клінічна хірургія. 2015;(5):10-11.

55. Кайдашев ИП. Активация ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома. Патол. физиол. и эксперим. тер. 2013;(3):65-72.

56. Кайдашев ИП. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как факторы развития болезней цивилизации. Укр. мед. часопис. 2013;(5):103-108.

57. Кайдашев ИП. Роль NF $\kappa\text{B}$  в функционировании отдельных тканей, развитии и синтропии заболеваний основных систем организма. Журн. НАМН України. 2012;18(2):186-198.

58. Кайдашев ИП. Цитокиновый сигнальный модуль при воспалительном ответе. Клини. иммунол. Аллергол. Инфектол. 2012;(3):26-32.

59. Кайдашев ИП. Активация NF- $\kappa\text{B}$  при метаболічному синдромі. Фізіол. журн. 2012;58(1):93-101.

60. Кайдашев ИП, Костенко ВО, Талаш ВВ, Єлінська АМ, Ляшенко ЛІ, Соловйова НВ, винахідники; ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», заявник і патентовласник. Спосіб моделювання метаболічного синдрому. Патент України 93517; заявл. 19.03.2014, опубл. 10.10.2014, Бюл. № 19.

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

62. Коваленко ОВ, Костенко ВО. NO-залежні зміни продукції супероксидного аніон-радикала в піднижньощелепних слинних залозах за умов експериментального травматичного сіаладеніту. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2011;11(2):42-45.

63. Козаєва РС, Багмут ЮО, Єлінська АМ, Швайковська ОО, Френкель ЮД. Протективна роль сигнальної системи Nrf2/ARE за умов інтоксикацій та системної запальної відповіді. Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики: VII пленум Укр. наук. тов. патофізіологів та наук. конф., присвячені 110-річчю з дня народження чл.-кор. АМН СРСР, проф. М. Н. Зайка : мат. доп. (Полтава, 11-12 жовтня 2018 р. ). Полтава; 2018. С. 35.

64. 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.

65. Колмычкова КИ, Желанкин АВ, Карагодин ВП, Орехов АН. Митохондрии и воспаление. Патол. физиол. и эксперим. тер. 2016;(4):114-121.

66. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело.1988;(1):16-19.

67. Костенко ВА, Батухина ИВ, Левков АА и др. Не только концентрация, но и происхождение оксида азота определяет его патогенетическую или саногенетическую. Патология. 2008;5(2):58-58.

68. Костенко ВА, Елинская АН, Ляшенко ЛИ и др. NO- и пероксинитрит-зависимые изменения продукции супероксидного анион-радикала в органах крыс при экспериментальном метаболическом синдроме. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2014;(2):74-77.

69. Костенко ВО, Гришко ЮМ, Денисенко СВ, Єлінська АМ, Ковальова ІО, Соловйова НВ, Швайковська ОО. Роль редоксчутливих чинників транскрипції в порушенні авторегуляції оксиду азоту в організмі ссавців. Інтегративні механізми патологічних процесів: від



експериментальних досліджень до клінічної практики: VII пленум Укр. наук. тов. патофізіологів та наук. конф., присвячені 110-річчю з дня народження чл.-кор. АМН СРСР, проф. М. Н. Зайка: мат. доп. (Полтава, 11-12 жовтня 2018 р. ). Полтава; 2018. С. 35-36.

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

71. Костенко ВО, Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Інгібітори активації транскрипційних чинників NF-κB та AP-1 як засоби профілактики та патогенетичної терапії окисно-нітрозативного стресу. Бюлл. XVII чтений им. В. В. Подвысоцкого (г. Одесса, 24-25 мая 2018 г. ). Одеса; 2018. С. 110-111.

72. Костенко ВО, Єлінська АМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Редоксчутливі транскрипційні фактори як детермінанти патологічного системогенезу. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: II Науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю (Харків, 21 листопада 2019 р. ): тези доп. – Харків: Вид-во НФаУ; 2019. С. 200-201.

73. Костенко ВО, Єлінська АМ, Ляшенко ЛІ та ін. Роль слинних залоз у механізмах ауторегуляції рівня оксиду азоту в організмі ссавців та їх порушень. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2013;13(2):10-14.

74. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Модулятори

редоксчутливих транскрипційних чинників як засоби контролю формування патологічної системи на молекулярному рівні. Бюл. XVIII читань ім. В. В. Підвисоцького (м. Одеса, 21-22 травня 2019 р. ). Одеса; 2019. С. 100-101.

75. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, заявник і патентовласник. Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу. Патент України 131230; заявл. 25. 06. 2018; опубл. 10. 01. 2019, бюл. № 1/2019.

76. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Роль редоксчутливих чинників транскрипції в патогенезі дизрегуляторної патології. Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми»: науково-практична конференція з міжнародною участю (м. Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р. ). Івано-Франківськ; 2019. С. 28-29.

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

78. Костенко ВО, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Шапошніков ЄС, Швайковська ОО. Роль перманентної активації редоксчутливих транскрипційних факторів у патогенезі системної запальної відповіді. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: III Науково-практична Інтернет-

конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 19 листопада 2020 р. ). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 147-148.

79. Костенко ВО, Соловйова НВ, Коваленко ОВ та ін. Механізми ауторегуляції утворення оксиду азоту в організмі ссавців та їх порушення при розвитку патологічних процесів. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2011;11(3):150-154.

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

81. Куценко ЛА, Кайдашев ИП. Место церулоплазмينا среди белков острой фазы как маркера системного воспаления. Лаб. диагностика. 2011;(3):59-68.

82. Лавренко АВ, Куценко НЛ, Куценко ЛА и др. Влияние метформина на продукцию провоспалительных цитокинов и инсулинорезистентность (NF-κB-сигнальный путь). Пробл. эндокринолог. 2012;(2):25-28.

83. Лобейко ВВ. Особенности патологии слюнных желез у лиц старших возрастных групп. Успехи геронтологии. 2014;(4):780-784.

84. Лоскутова ТВ. Комплексная диагностика и оценка результатов лечения заболеваний слюнных желез у больных сахарным диабетом [автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук]. Пермь, ГОУВПО «Пермская государственная медицинская академия», 2006. 20 с.

85. Ляшенко ЛІ, Єлінська АМ, Талаш ВВ, Костенко ВО. Роль NO-синтаз у механізмах порушень вільнорадикальних процесів у тканинах пародонта і слинних залоз щурів за умов експериментального метаболічного. Світ мед. та біол. 2014;(2):139-142.

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

87. Меньшиков ВВ, Делекторская ЛН, Золотиницкая РП и др. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина; 1987. 368 с.

88. Меньщикова ЕБ, Зенков НК, Ткачѳв ВО и др. Защитное действие ARE-индуцирующего фенольного антиоксиданта ТС-13 при хроническом воспалении. Бюл. эксперим. биол. и мед. 2013;155(3):305-309.

89. Меньщикова ЕБ, Зенков НК, Чечушков АВ и др. Участие активированных кислородных метаболитов и редокс-чувствительной сигнальной системы Keap1/ Nrf2/ARE в развитии гранулематозного воспаления. Сибирск. научн. мед. журн. 2015;(2):32-36.

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

91. Меньщикова ЕБ, Ткачѳв ВО, Зенков НК и др. Противовоспалительная активность индуцирующего систему антиоксидант-респонсивного элемента (ARE) фенольного антиоксиданта ТС-13. Бюл. эксперим. биол. и мед. 2013;155(3):344-348.

92. Михайленко ВМ, Михайленко ПМ, Головіна ІС. Маркери нїтрозативного стресу при інгаляційній дії оксидів азоту в нормі та при пухлинному рості. Сучасні проблеми токсикології. 2011;(4):28-35.

93. Нагорняк ІВ, Левков АА, Костенко ВА. Состояние нитроксидэргической системы и свободнорадикальных процессов в слюнных железах крыс при аппликации на слизистую оболочку полости рта метилового эфира метакриловой кислоты. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015;(2):105-109.

94. Нагорняк ІВ, Костенко ВО. Вплив скевенджеру пероксинітриду L-селенометіоніну на вільнорадикальні процеси та функцію слинних залоз щурів за умов дії метилового ефіру метакрилової кислоти. Світ мед. та біол. 2015;(2):159-162.

95. Нагорняк ІВ, Костенко ВО. Ефективність поєданого застосування L-аргініну та інгібітора ядерного фактора κВ для корекції вільнорадикальних процесів і функцій слинних залоз щурів за умов дії метилового ефіру метакрилової кислоти. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2015;15(3, ч. 1):221-225.

96. Нагорняк ІВ, Костенко ВО. Роль аргінази у механізмах порушень вільнорадикальних процесів та функції слинних залоз щурів за умов дії метилового ефіру метакрилової кислоти. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2015;15(2):191-194.

97. Нагорняк ІВ, Костенко ВО. Роль NO-синтаз та їх субстрату у механізмах порушень вільнорадикальних процесів та функцій слинних залоз щурів за умов дії метилового ефіру метакрилової кислоти. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2015;15(1):180-184.

98. Осипов АН, Борисенко ГГ, Владимиров ЮА. Биологическая роль нитрозильных комплексов гемопротеинов. Успехи биол. химии. 2007;47:259-292.

99. Попович ІЮ, Расин МС, Петрушанко ТА. Системное воспаление низкой интенсивности как причина и следствие воспалительно-дистрофических болезней пародонта. Вісник проблем біології і медицини. 2017;4(4):65-69.

100. Посоленик ЛЯ. Вікові особливості ремоделювання структур піднижньощелепної залози при пострезекційній легеневій гіпертензії

[автореф. дис. на здобуття наук. ступеня кандидата медичних наук]. Тернопіль, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»; 2016. 20 с.

101. Пушкарьов ВМ, Соколова ЛК, Ковзун ОІ та ін. Участь ядерного чинника NF-κB у патогенезі діабету 1-го типу. Ендокринологія. 2016;21(3):225-238.

102. Расин МС. Воспаление и инсулинорезистентность как объекты профилактики и терапии неалкогольной жировой болезни печени. Сучасна гастроентерологія. 2015;(3):105-112.

103. Расин МС, Кайдашев ИП. Роль ядерных транскрипционных факторов в синтропии современной внутренней патологии. Укр. мед. часопис. 2014;(1):17-21.

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

105. Сирак АГ, Щетинин ЕВ, Сирак СВ и др. Иммуногистохимические особенности больших слюнных желез крыс при экспериментальном пародонтите. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;(2):410-414.

106. Талаш ВВ, Костенко ВО. Вплив інгібіторів активації ядерного фактора κB на метаболізм і гемокоагуляцію за умов відтворення метаболічного синдрому. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2015;(2):83-89.

107. Талаш ВВ, Костенко ВО. Стан вільнорадикальних процесів та гемокоагуляції в організмі щурів за умов відтворення метаболічного синдрому. Світ мед. та біол. 2015;(2):184-187.

108. Тарасенко ЛМ, Суханова ГА, Мищенко ВП, Непорада КС. Слюнные железы. Биохимия, физиология, клинические аспекты. Томск: Изд-во НТЛ; 2002. 124 с.

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

110. Ткаченко П. Гуржій ОВ, Митченко МП. Морфологічні зміни привушних залоз при експериментальному анастомозі сліпої кишки і перитоніті. Вісник проблем біології і медицини. 2014;(2, ч. 2):174-178.

111. Турпаев КТ. Сигнальная система Keap1-Nrf2. Механизм регуляции и значение для защиты клеток от токсического действия ксенобиотиков и электрофильных соединений. Биохимия. 2013;78(2):147-166.

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

113. Храмов ВА. Нитратредуктазная активность слюны человека. Вопр. питания. 1992;(5-6):65-68.

114. Храмов В.А. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека. Клин. лабор. диагн. 1997;(4):14-15.

115. Шараев ПН, Пишков ВН, Соловьева НИ и др. Метод определения гликозаминогликанов в биологических жидкостях. Лаб. дело. 1987;(5):330-332.

116. Швайковська ОО, Денисенко СВ, Костенко ВО. Вплив водорозчинної форми кверцетину на показники окисно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2021; 21(2):175-181.

117. Шлыкова ОА, Микитюк МВ, Боброва НЛ и др. Влияние метформина на липидный обмен и хроническое воспаление в тканях

печени мышей при диете с высоким содержанием фруктозы. Пробл. екол. і мед. 2014;18(3-4):64-67.

118. Шрайбман ГН, Дягилева ЕП, Скибина АВ. Спектрофотометрические методики определения пероксинитрита и нитрита. Вестн. КемГУ. 2011;(1):200-206.

119. Шулуток БИ, Горбачева ИА, Васильев АВ, Мадай ДЮ. Сиалoadенопатии у пожилых и старых людей диагностика, лечение и профилактика. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2016;(1): 70-72.

120. Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Вплив індукторів транскрипційного чинника NRF2 на вільнорадикальні процеси у щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 5(4):117-123.

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

122. Явтушенко ІВ, Левков АА, Костенко ВО. Зміни поведінкових реакцій щурів після відтворення черепно-мозкової травми та їхня корекція модуляторами транскрипційних чинників. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2020; 20(4):157-162.

123. Ahmed SM, Luo L, Namani A et al. Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017 Feb;1863(2):585-597.

124. Ahn WS, Yoo J, Huh SW et al. Protective effects of green tea extracts (polyphenon E and EGCG) on human cervical lesions. Eur J Cancer Prev. 2003;12:383-390.



125. Aitken-Saavedra J, Rojas-Alcayaga G, Maturana-Ramírez A, et al. Salivary gland dysfunction markers in type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(4):e501-e505.

126. Akimov OYe, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J*. 2016;88(6):70-75.

127. Allushi B, Bagavant H, Papinska J, Deshmukh US. Hyperglycemia and Salivary Gland Dysfunction in the Non-obese Diabetic Mouse: Caveats for Preclinical Studies in Sjögren's Syndrome. *Sci Rep*. 2019 Nov 29;9(1):17969.

128. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992 Jun;20(6):864-874.

129. Atkinson JC, Grisius M, Massey W. Salivary hypofunction and xerostomia: diagnosis and treatment. *Dent Clin North Am*. 2005 Apr; 49(2):309-326.

130. Baird L, Dinkova-Kostova AT. The cytoprotective role of the Keap1-Nrf2 pathway. *Arch Toxicol*. 2011 Apr;85(4):241-272.

131. Barančík M, Grešová L, Barteková M, Dovinová I. Nrf2 as a key player of redox regulation in cardiovascular diseases. *Physiol Res*. 2016 Sep 19;65 Suppl 1:S1-S10.

132. Bellezza I. Oxidative stress in age-related macular degeneration: NRF2 as therapeutic target. *Front Pharmacol*. 2018;9:1-7.

133. Beregova TV, Falalyeyeva TM, Neporada KS, Gordienko LP. Metabolic changes in salivary glands of rats under glutamate-induced obesity. *J Dent Oral Disord Ther*. 2014; 2(3):1-4.

134. Beyer K, Menges P, Keßler W, Heidecke CD. Pathophysiologie der Peritonitis. *Chirurg*. 2016 Jan;87(1):5-12.

135. Bhattarai KR, Junjappa R, Handigund M et al. The imprint of salivary secretion in autoimmune disorders and related pathological conditions. *Autoimmun Rev.* 2018 Apr;17(4):376-390.

136. Bighetti BB, d Assis GF, Vieira DC et al. Long-term dexamethasone treatment alters the histomorphology of acinar cells in rat parotid and submandibular glands. *Int J Exp Pathol.* 2014 Oct;95(5):351-363.

137. Bomfin LE, Braga CM, Oliveira TA et al. 5-Fluorouracil induces inflammation and oxidative stress in the major salivary glands affecting salivary flow and saliva composition. *Biochem Pharmacol.* 2017 Dec 1;145:34-45.

138. Brand MD. Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. *Free Radic Biol Med.* 2016 Nov;100:14-31.

139. Cachat J, Deffert C, Hugues S, Krause KH. Phagocyte NADPH oxidase and specific immunity. *Clin Sci (Lond).* 2015 May 1;128(10):635-648.

140. Cai D, Liu T. Inflammatory cause of metabolic syndrome via brain stress and NF- $\kappa$ B. *Aging (Albany NY).* 2012 Feb;4(2):98-115.

141. Caldwell RB, Toque HA, Narayanan SP, Caldwell RW. Arginase: an old enzyme with new tricks. *Trends Pharmacol Sci.* 2015 Jun;36(6):395-405.

142. Caldwell RW, Rodriguez PC, Toque HA et al. Arginase: A Multifaceted Enzyme Important in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2018 Apr 1;98(2):641-665.

143. Cândido FG, Valente FX, Grześkowiak ŁM et al. Impact of dietary fat on gut microbiota and low-grade systemic inflammation: mechanisms and clinical implications on obesity. *Int J Food Sci Nutr.* 2018 Mar;69(2):125-143.

144. Carda C, Carranza M, Arriaga A et al. Structural differences between alcoholic and diabetic parotid sialosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005 Aug-Oct;10(4):309-314.

145. Cecoro G, Annunziata M, Iuorio MT et al. Periodontitis, Low-Grade Inflammation and Systemic Health: A Scoping Review. *Medicina (Kaunas)*. 2020 May 30;56(6):272.

146. Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. 2021 Mar 1. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 31613449.

147. Chan SMH, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther*. 2019;198:160-188.

148. Chechushkov A, Zaitseva N, Vorontsova E et al. Dextran loading protects macrophages from lipid peroxidation and induces a Keap1/Nrf2/ARE-dependent antioxidant response. *Life Sci*. 2016 Dec 1;166:100-107.

149. Chen W, Lin J, Cao H et al. Local and Systemic IKK $\epsilon$  and NF- $\kappa$ B Signaling Associated with Sjögren's Syndrome Immunopathogenesis. *J Immunol Res*. 2015;2015:534648.

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

151. Choi JS, An HY, Park IS et al. Radioprotective Effect of Epigallocatechin-3-Gallate on Salivary Gland Dysfunction After Radioiodine Ablation in a Murine Model. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2016 Sep;9(3):244-251.

152. Chu C, Deng J, Man Y, Qu Y. Green Tea Extracts Epigallocatechin-3-gallate for Different Treatments. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5615647.

153. Cinquini I, Calisti L, Fierabracci V et al. Enzymatic markers of salivary cell injury in saliva of type 1 diabetic children. *Clin Oral Investig.* 2002 Mar; 6(1):21-23.

154. Cui F, Hu M, Li R et al. Insulin on changes in expressions of aquaporin-1, aquaporin-5, and aquaporin-8 in submandibular salivary glands of rats with Streptozotocin-induced diabetes. *Int J Clin Exp Pathol.* 2021;14(2):221-229.

155. Cutler LS. The role of extracellular matrix in the morphogenesis and differentiation of salivary glands. *Adv Dent Res.* 1990 Jun;4:27-33.

156. Cuzzocrea S, Chatterjee PK, Mazzon E et al. Pyrrolidine dithiocarbamate attenuates the development of acute and chronic inflammation. *Br J Pharmacol.* 2002 Jan;135(2):496-510.

157. D'Agostino C, Elkashty OA, Chivasso C et al. Insight into Salivary Gland Aquaporins. *Cells.* 2020;9(6):1547.

158. Deepa T, Thirrunavukkarasu N. Saliva as a potential diagnostic tool. *Indian J Med Sci.* 2010 Jul;64(7):293-306.

159. Deng H, Maitra U, Morris M, Li L. Molecular mechanism responsible for the priming of macrophage activation. *J Biol Chem.* 2013 Feb 8;288(6):3897-3906.

160. Denstaedt SJ, Singer BH, Standiford TJ. Sepsis and Nosocomial Infection: Patient Characteristics, Mechanisms, and Modulation. *Front Immunol.* 2018 Oct 23;9:2446.

161. Dickinson D, DeRossi S, Yu H et al. Epigallocatechin-3-gallate modulates anti-oxidant defense enzyme expression in murine submandibular and pancreatic exocrine gland cells and human HSG cells. *Autoimmunity.* 2014;47:177-184.

162. Dinkova-Kostova AT, Liby KT, Stephenson KK et al. Extremely potent triterpenoid inducers of the phase 2 response: correlations of protection against oxidant and inflammatory stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(12):4584-4589.

163. Dröse S, Brandt U. Molecular mechanisms of superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Adv Exp Med Biol*. 2012;748:145-169.

164. Du X, Yu J, Sun X et al. Impact of epigallocatechin-3-gallate on expression of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and  $\gamma$ -glutamyl cysteine synthetase genes in oxidative stress-induced mouse renal tubular epithelial cells. *Mol Med Rep*. 2018;17:7952-7958.

165. Durante W, Johnson FK, Johnson RA. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007 Sep;34(9):906-911.

166. Famurewa AC, Edeogu CO, Offor FI et al. Downregulation of redox imbalance and iNOS/NF- $\kappa$ B/caspase-3 signalling with zinc supplementation prevents urotoxicity of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in rats. *Life Sci*. 2021 Feb 1;266:118913.

167. Fox RI. The Salivary Gland Epithelial Cell in Sjögren's Syndrome: What Are the Steps Involved in Wounding or Killing Their Secretory Function? *J Rheumatol*. 2012;39(6): 1117-1119.

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

169. Ghosh S. Handbook of transcription factor NF-kappaB. LLC Boca Raton: CRC Press by Taylor & Francis Group; 2007. 223 p.

170. Gilboa-Geffen A, Wolf Y, Hanin G et al. Activation of the alternative NF $\kappa$ B pathway improves disease symptoms in a model of Sjogren's syndrome. *PLoS One*. 2011;6(12):e28727.

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

172. Gozhenko AI, Hryshko YuM, Gorbach TV. Changes in the circadian rhythm of metabolic rates in the saliva of patients with compensated type 2 diabetes mellitus. *J Educ Health Sport.* 2019;9(1):381-387.

173. Gozhenko AI, Hryshko YuM, Gorbach TV. Circadian rhythm of metabolic rates in the saliva of patients with arterial hypertension against the background of type 2 diabetes mellitus. *J Educ Health Sport.* 2019;9(5):583-594

174. Gremski W, Cutler LS. Immunocytochemical localization of heparan sulphate proteoglycan in the rat submandibular gland. *Histochem J.* 1991 Aug;23(8):339-344.

175. Groom J, Kalled SL, Cutler AH et al. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest.* 2002;109:59-68.

176. Guijarro-Muñoz I, Compte M, Álvarez-Cienfuegos A, Álvarez-Vallina L, Sanz L. Lipopolysaccharide activates Toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated NF- $\kappa$ B signaling pathway and proinflammatory response in human pericytes. *J Biol Chem.* 2014 Jan 24;289(4):2457-2468.

177. Gupta S, Hastak K, Afaq F et al. Essential role of caspases in epigallocatechin-3-gallate-mediated inhibition of nuclear factor kappa B and induction of apoptosis. *Oncogene.* 2004 Apr 1;23(14):2507-2522.

178. Hajishengallis G, Sojar H, Genco RJ, DeNardin E. Intracellular signaling and cytokine induction upon interactions of *Porphyromonas gingivalis* fimbriae with pattern-recognition receptors. *Immunol Invest.* 2004 May;33(2):157-172.

179. Hansen A, Lipsky PE, Dörner T. New concepts in the pathogenesis of Sjögren syndrome: many questions, fewer answers. *Curr Opin Rheumatol.* 2003 Sep;15(5):563-570.

180. Hara M, Abe T, Sugawara S et al. Long-term safety study of iguratimod in patients with rheumatoid arthritis. 2007;17(1):10-16.

181. Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF-kappaB. *Cell.* 2008; 132(3):344-362.

182. Herzum I. Inflammatory markers in SIRS, sepsis and septic shock. *Curr Med Chem.* 2008;15(6):581-587.

183. Holland R. Hydrogen peroxide is a second messenger in phase 2 enzyme induction by cancer chemopreventive dithiolethiones. *Chem Res Toxicol.* 2009;22:1427-1434.

184. Holmes-McNary M, Baldwin AS Jr. Chemopreventive properties of trans-resveratrol are associated with inhibition of activation of the IkappaB kinase. *Cancer Res.* 2000 Jul 1;60(13):3477-3483.

185. Hosoi K. Physiological role of aquaporin 5 in salivary glands. *Pflugers Arch.* 2016 Apr;468(4):519-539.

186. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature.* 2003;425:191-196.

187. Huang Y, Shi X, Mao Q et al. Aquaporin 5 is degraded by autophagy in diabetic submandibular gland. *Sci China Life Sci.* 2018 Sep;61(9):1049-1059.

188. 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.

189. Gu C, Hu Q, Wu J et al. P7C3 Inhibits LPS-Induced Microglial Activation to Protect Dopaminergic Neurons Against Inflammatory Factor-

Induced Cell Death in vitro and in vivo. *Front Cell Neurosci.* 2018 Nov 5;12:400.

190. Ignarro LJ, Freeman B, eds. *Nitric Oxide: Biology and Pathobiology*; 3rd ed. Academic Press; 2017. 434 p.

191. Im SC, Waskell L. The interaction of microsomal cytochrome P450 2B4 with its redox partners, cytochrome P450 reductase and cytochrome b(5). *Arch Biochem Biophys.* 2011;507(1):144-153.

192. Inoue H, Kishimoto A, Ushikoshi-Nakayama R et al. Resveratrol improves salivary dysfunction in a non-obese diabetic (NOD) mouse model of Sjögren's syndrome. *J Clin Biochem Nutr.* 2016;59(2):107-112.

193. Ivanovski K, Naumovski V, Kostadinova M et al. Xerostomia and salivary levels of glucose and urea in patients with diabetes. *Prilozi.* 2012;33(2):219-229.

194. Jimi E, Fukushima H. NF- $\kappa$ B signaling pathways and the future perspectives of bone disease therapy using selective inhibitors of NF- $\kappa$ B. *Clin Calcium.* 2016;26(2):298-304.

195. Kaidashev IP. IKK-I $\kappa$ B-NF- $\kappa$ B gene manipulations and polymorphisms in relation to susceptibility to different diseases. *Пробл. екол. и мед.* 2014;18(3-4):3-18.

196. Kang CH, Choi YH, Moon SK et al. Quercetin inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV2 microglial cells by suppressing the NF- $\kappa$ B pathway and activating the Nrf2-dependent HO-1 pathway. *Int Immunopharmacol.* 2013 Nov;17(3):808-813.

197. Kanlaya R, Khamchun S, Kapincharanon C et al. Protective effect of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) via Nrf2 pathway against oxalate-induced epithelial mesenchymal transition (EMT) of renal tubular cells. *Sci Rep.* 2016; 6: 30233.



198. Kansanen E, Kuosmanen SM, Leinonen H, Levonen AL. The Keap1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer. *Redox Biol.* 2013;1(1):45-49.

199. Karin M, Ben-Neriah Y. Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-[kappa]B activity. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:621-663.

200. Khan N, Afaq F, Saleem M et al. Targeting multiple signaling pathways by green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Cancer Res.* 2006;66:2500-2505.

201. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Apr;66 Suppl 2:ii33-40.

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

203. Knaś M, Maciejczyk M, Daniszewska I et al. Oxidative Damage to the Salivary Glands of Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes-Temporal Study: Oxidative Stress and Diabetic Salivary Glands. *J Diabetes Res.* 2016;2016: 4583742.

204. Kobayashi E. H. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. *Nat Commun.* 2016;7:1-14.

205. Kumar P, Mastan K, Chowdhary R, Shanmugam K. Oral manifestations in hypertensive patients: A clinical study. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012;16(2):215-221.

206. Kwok S-K, Cho M-L, Her Y-M et al. TLR2 ligation induces the production of IL-23/IL-17 via IL-6, STAT3 and NF-kB pathway in patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R64.

207. Lai WW, Hsu SC, Chueh et al. Quercetin inhibits migration and invasion of SAS human oral cancer cells through inhibition of NF-κB and

matrix metalloproteinase-2/-9 signaling pathways. *Anticancer Res.* 2013 May;33(5):1941-1950.

208. Larsen FF, Petersen JA. Novel biomarkers for sepsis: A narrative review. *Eur J Intern Med.* 2017 Nov;45:46-50.

209. Lei H, Luo S, Qin H, Xia Y. Molecular Mechanisms of Endothelial NO Synthase Uncoupling. *Current Pharm Design.* 2013;20:10.2174/13816128113196660746.

210. Leiser SF, Miller RA. Nrf2 signaling, a mechanism for cellular stress resistance in long-lived mice. *Mol Cell Biol.* 2010;30:871-884.

211. León-Pedroza JI, González-Tapia LA, del Olmo-Gil E et al. Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica. *Cir Cir.* 2015 Nov-Dec;83(6):543-551.

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

213. Li W, Khor TO, Xu C et al. Activation of Nrf2-antioxidant signaling attenuates NFkappaB-inflammatory response and elicits apoptosis. *Biochem Pharmacol.* 2008;76(11):1485-1489.

214. Li Y, Yao J, Han C, et al. Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients.* 2016;8(3):167.

215. Ligtenberg AJM, Veerman ECI (eds): *Saliva: Secretion and Functions.* Monogr Oral Sci. Basel, Karger; 2014, vol 24, pp 1-13.

216. Lilienbaum A, Israël A. From calcium to NF-kappa B signaling pathways in neurons. *Mol Cell Biol.* 2003;23:2680-2698.

217. Liu H, Dinkova-Kostova AT, Talalay P. Coordinate regulation of enzyme markers for inflammation and for protection against oxidants and electrophiles. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Oct 14;105(41):15926-15931.

218. Liu X, Lin R, Zhao B et al. Correlation between oxidative stress and the NF- $\kappa$ B signaling pathway in the pulmonary tissues of obese asthmatic mice. *Mol Med Rep*. 2016 Feb;13(2):1127-1134.

219. Liu SF, Malik AB. NF-kappa B activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006 Apr;290(4):L622-L645.

220. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun S-C. NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Sig TransTarg Ther*. 2017; 2:e17023.

221. Lu Y, Wahl LM. Production of matrix metalloproteinase-9 by activated human monocytes involves a phosphatidylinositol-3 kinase/Akt/IKKalpha/NF-kappaB pathway. *J Leukoc Biol*. 2005 Jul;78(1):259-265.

222. Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*. 2008 May;42(2):145-151.

223. Luo S, Lei H, Qin H, Xia Y. Molecular mechanisms of endothelial NO synthase uncoupling. *Curr Pharm Des*. 2014;20(22):3548-53.

224. Ma Q, Battelli L, Hubbs AF. Multiorgan autoimmune inflammation, enhanced lymphoproliferation, and impaired homeostasis of reactive oxygen species in mice lacking the antioxidant-activated transcription factor Nrf2. *Am J Pathol*. 2006 Jun;168(6):1960-1974.

225. Ma Q. Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2013;53:401-426.

226. Maloney PJ. Sepsis and septic shock. *Emerg Med Clin North Am*. 2013 Aug;31(3):583-600.

227. Mandel L, Patel S. Sialadenosis associated with diabetes mellitus: a case report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2002 Jun;60(6):696-698.

228. Manoussakis MN, Dimitriou ID, Kapsogeorgou EK et al. Expression of B7 costimulatory molecules by salivary gland epithelial cells in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1999 Feb;42(2):229-239.

229. Maria OM, Liu Y, El-Hakim M et al. The role of human fibronectin- or placenta basement membrane extract-based gels in favouring the formation of polarized salivary acinar-like structures. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* 2017;11:2643-2657.

230. Maria OM, Tran SD. Human mesenchymal stem cells cultured with salivary gland biopsies adopt an epithelial phenotype. *Stem Cells Dev.* 2011;20:959-967.

231. Maria OM, Zeitouni A, Gologan O, Tran SD. Matrigel improves functional properties of primary human salivary gland cells. *Tissue Eng. Part. A.* 2011;17:1229-1238.

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

233. Marshall JC, Foster D, Vincent JL et al. MEDIC study. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis.* 2004 Aug 1;190(3):527-534.

234. Matczuk J, Zalewska A, Łukaszuk B et al. Insulin Resistance and Obesity Affect Lipid Profile in the Salivary Glands. *J Diabetes Res.* 2016;2016: 8163474.

235. Mattioli I, Geng H, Sebald A et al. Inducible phosphorylation of NF-kappa B p65 at serine 468 by T cell costimulation is mediated by IKK epsilon. *J Biol Chem.* 2006;281(10):6175-6183.

236. Merlo C, Bohl L, Carda C et al. Parotid sialosis: morphometrical analysis of the glandular parenchyme and stroma among diabetic and alcoholic patients. *J Oral Pathol Med.* 2010 Jan;39(1):10-15.

237. Minihane 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.

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

239. Mozaffari MS, Abdelsayed R, Zakhary I et al. Submandibular gland and caries susceptibility in the obese Zucker rat. *J Oral Pathol Med.* 2011 Feb;40(2):194-200.

240. Mys LA, Strutynska NA, Strutynskiy VR, Sagach VF. Activation of Endogenous Hydrogen Sulfide Synthesis Inhibits Mitochondrial Permeability Transition Pore Opening and Restores Constitutive NO-Synthase Coupling in Old Rat Heart. *Int J Physiol Pathophysiol.* 2018;9(1):59-67.

241. Na HK, Surh YJ. Modulation of Nrf2-mediated antioxidant and detoxifying enzyme induction by the green tea polyphenol EGCG. *Food Chem Toxicol.* 2008 Apr;46(4):1271-1278.

242. Nagano T, Takeyama M. Enhancement of salivary secretion and neuropeptide (substance P,  $\alpha$ -calcitonin gene-related peptide) levels in saliva by chronic anethole trithione treatment. *J Pharm Pharmacol.* 2001;53:1697-1702.

243. Nakamura H, Kawakami A, Ida H et al. EGF activates PI3K-Akt and NF- $\kappa$ B via distinct pathways in salivary epithelial cells in Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int.* 2007 Dec;28(2):127-136.

244. Napetschnig J, Wu H. Molecular basis of NF- $\kappa$ B signaling. *Ann Rev Biophys.* 2013;42:443-468.

245. Narmada IB, Laksono V, Nugraha AP et al. Regeneration of Salivary Gland Defects of Diabetic Wistar Rats Post Human Dental Pulp Stem Cells Intraglandular Transplantation on Acinar Cell Vacuolization and Interleukin-10 Serum Level. *Pesqui. Bras. Odontopediatria Clín. Integr.* [Internet]. 2019;19:e5002. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1983-46322019000100424&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-46322019000100424&lng=en).

246. Ngkelo A, Meja K, Yeadon M et al. LPS induced inflammatory responses in human peripheral blood mononuclear cells is mediated through NOX4 and G $\alpha$  dependent PI-3kinase signalling. *J Inflamm (Lond)*. 2012 Jan 12;9(1):1.

247. Nonzee V, Manopatanakul S, Khovidhunkit SO. Xerostomia, hyposalivation and oral microbiota in patients using antihypertensive medications. *J Med Assoc Thai*. 2012 Jan;95(1):96-104.

248. Nordmark G, Wang C, Vasaitis L et al. Association of genes in the NF- $\kappa$ B pathway with antibody-positive primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol*. 2013;78:447-454.

249. Orellana MF, Lagravère MO, Boychuk DG et al. Prevalence of xerostomia in population-based samples: a systematic review. *J Public Health Dent*. 2006 Spring;66(2):152-158.

250. Ou T-T, Lin C-H, Lin Y-C et al. I $\kappa$ B $\alpha$  promoter polymorphisms in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol*. 2008;28:440-444.

251. Palliyaguru DL, Yuan JM, Kensler TW et al. Isothiocyanates: translating the power of plants to people. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62:1-23.

252. Panday A, Sahoo MK, Osorio D, Batra S. NADPH oxidases: an overview from structure to innate immunity-associated pathologies. *Cell Mol Immunol*. 2015 Jan;12(1):5-23.

253. Park JH, Yoon JH, Kim SA et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits invasion and migration of salivary gland adenocarcinoma cells. *Oncol Rep*. 2010 Feb;23(2):585-590.

254. Pautz A, Art J, Hahn S et al. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase. *Nitric Oxide*. 2010 Sep 15;23(2):75-93.

255. Peters RT, Liao S-M, Maniatis T. IKK $\epsilon$  is part of a novel PMA-inducible I $\kappa$ B kinase complex. *Mol Cell*. 2000;5(3):513-522.

256. Pfaffe T, Cooper-White J, Beyerlein P et al. Diagnostic potential of saliva: current state and future applications. *Clin Chem*. 2011 May;57(5):675-687.

257. Pringle S, Wang X, Bootsma H et al. Small molecule inhibitors and the salivary gland epithelium in Sjogren's syndrome. *Expert opinion on investigational drugs*. 2019:1-12.

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

259. Rahman A, Fazal F. Blocking NF- $\kappa$ B: an inflammatory issue. *Proc Am Thorac Soc*. 2011;8(6):497-503.

260. Ramachandran B, Jayavelu S, Murhekar K, Rajkumar T. Repeated dose studies with pure Epigallocatechin-3-gallate demonstrated dose and route dependant hepatotoxicity with associated dyslipidemia. *Toxicol Rep*. 2016 Mar 5;3:336-345.

261. Reddy NM, Potteti HR, Vegiraju S et al. PI3K-AKT Signaling via Nrf2 Protects against Hyperoxia-Induced Acute Lung Injury, but Promotes Inflammation Post-Injury Independent of Nrf2 in Mice. *PLoS One*. 2015 Jun 15; 10(6):e0129676.

262. Relja B, Horstmann JP. Traumatic Injury. *Exp Suppl*. 2018;108:85-110.

263. Roa I, Del Sol M. Obesity, salivary glands and oral pathology. *Colomb Med (Cali)*. 2018;49(4):280-287.

264. Rocha EM, Carvalho CR, Saad MJ, Velloso LA. The influence of ageing on the insulin signalling system in rat lacrimal and salivary glands. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003 Dec;81(6):639-645.

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

266. Rubio V, García-Pérez AI, Herráez A, Diez JC. Different roles of Nrf2 and NFκB in the antioxidant imbalance produced by esculetin or quercetin on NB4 leukemia cells. *Chem Biol Interact.* 2018 Oct 1;294:158-166.

267. Sanjay S, Girish C, Toi PC, Bobby Z. Quercetin modulates NRF2 and NF-κB/TLR-4 pathways to protect against isoniazid- and rifampicin-induced hepatotoxicity in vivo. *Can J Physiol Pharmacol.* 2021 Sep;99(9):952-963.

268. Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Aug;12(8):456-471.

269. Sequeira SJ, Larsen M, DeVine T. Extracellular matrix and growth factors in salivary gland development. *Front Oral Biol.* 2010;14:48-77.

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

271. Shih TL, Liu MH, Li CW, Kuo CF. Halo-Substituted Chalcones and Azachalcones-Inhibited, Lipopolysaccharited-Stimulated, Pro-Inflammatory Responses through the TLR4-Mediated Pathway. *Molecules.* 2018 Mar 7;23(3):597.

272. Shin YH, Namkoong E, Choi S et al. Capsaicin regulates the NF-κB pathway in salivary gland inflammation. *J Dent Res.* 2013 Jun;92(6):547-552.

273. Ship JA, Pillemer SR, Baum BJ. Xerostomia and the geriatric patient. *J Am Geriatr Soc.* 2002 Mar; 50(3):535-543.

274. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest.* 2012 Mar;122(3):787-795.

275. Siomek A. NF-κB signaling pathway and free radical impact. *Acta Biochim Pol.* 2012;59(3):323-331.



276. Sisto M, Lisi S, Lofrumento DD et al. Salivary gland expression level of I $\kappa$ B $\alpha$  regulatory protein in Sjögren's syndrome. *J Mol Histol*. 2013 Aug; 44(4):447-454.

277. Sisto M, Lorusso L, Lisi S. TLR2 signals via NF- $\kappa$ B to drive IL-15 production in salivary gland epithelial cells derived from patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Med*. 2016;17(3):1-10.

278. Skaug B, Jiang X, Chen ZJ. The role of ubiquitin in NF-kappaB regulatory pathways. *Annu Rev Biochem*. 2009;78:769-796.

279. Smith DA, Nehring SM. Bacteremia. 2020 Nov 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.

280. Soares JB, Pimentel-Nunes P, Roncon-Albuquerque R, Leite-Moreira A. The role of lipopolysaccharide/toll-like receptor 4 signaling in chronic liver diseases. *Hepatol Int*. 2010;4(4):659-672.

281. Steven R. Is SIRS, CARS, MARS – and now PICS – causing the “chaos” in ME/CFS? [Electronic resource]. 2017; February 20. Access mode: <http://www.meaction.net/2017/02/20/is-sirs-cars-mars-and-now-pics-causing-the-chaos-in-mecfs/>

282. Stewart CR, Obi N, Epane EC et al. Effects of Diabetes on Salivary Gland Protein Expression of Tetrahydrobiopterin and Nitric Oxide Synthesis and Function. *J Periodontol*. 2016;87(6):735-741.

283. Su X, Fang D, Liu Y et al. Three-dimensional organotypic culture of human salivary glands: The slice culture model. *Oral Dis*. 2016;22:639–648.

284. Sulistiyani E, Brimson JM, Chansaenroj A et al. Epigallocatechin-3-Gallate Protects Pro-Acinar Epithelia Against Salivary Gland Radiation Injury. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):3162.

285. Sun SC. The noncanonical NF-kappaB pathway. *Immunol Rev*. 2012;246:125-140.

286. Sun SC, Liu ZG. A special issue on NF- $\kappa$ B signaling and function. *Cell Res.* 2011 Jan;21(1):1-2.

287. Sun W, Liu X, Zhang H et al. Epigallocatechin gallate upregulates NRF2 to prevent diabetic nephropathy via disabling KEAP1. *Free Radic Biol Med.* 2017 Jul;108:840-857.

288. Suzuki T. Systemic activation of NRF2 alleviates lethal autoimmune inflammation in scurfy mice. *Mol Cell Biol.* 2017;37:1-18.

289. Suzuki D, Yamada SI, Sakurai A et al. Correlations between the properties of saliva and metabolic syndrome: A prospective observational study. *Medicine (Baltimore).* 2020 Dec 18;99(51):e23688.

290. Szabó C, Ischiropoulos H, Radi R. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2007 Aug;6(8):662-680.

291. Taha R, Blaise G. Nrf2 activation as a future target of therapy for chronic diseases. *Funct Foods Health Dis.* 2014;4(11):510-523.

292. Teferedegne B, Green MR, Guo Z, Boss JM. Mechanism of action of a distal NF-kappaB-dependent enhancer. *Mol Cell Biol.* 2006 Aug; 26(15): 5759-5770.

293. Tian R, Hou G, Li D, Yuan TF. A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health. *Sci World J.* 2014;2014:780616.

294. Tonelli C, Chio IIC, Tuveson DA. Transcriptional Regulation by Nrf2. *Antioxid Redox Signal.* 2018 Dec 10;29(17):1727-1745.

295. Tornatore L, Thotakura AK, Bennett J et al. The nuclear factor kappa B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation. *Trends Cell Biol.* 2012 Nov;22(11):557-566.

296. Tumer MK, Cicek M. Differential immunohistochemical expression of type I collagen and matrix metalloproteinase 2 among major

salivary glands of young and geriatric mice. *J Appl Oral Sci.* 2018;26:e20170484.

297. Uruno A, Motohashi H. The Keap1-Nrf2 system as an in vivo sensor for electrophiles. *Nitric Oxide.* 2011 Aug 1;25(2):153-160.

298. Vaishnavi C. Translocation of gut flora and its role in sepsis. *Indian J Med Microbiol.* 2013 Oct-Dec;31(4):334-342.

299. Vanin AF. Dinitrosyl iron complexes with thiolate ligands: physico-chemistry, biochemistry and physiology. *Nitric Oxide.* 2009 Aug;21(1):1-13.

300. Vanin AF. What is the Mechanism of Nitric Oxide Conversion into Nitrosonium Ions Ensuring S-Nitrosating Processes in Living Organisms. *Cell Biochem Biophys.* 2019 Dec;77(4):279-292.

301. Verhelst K, Verstrepen L, Carpentier I, Beyaert R. IkappaB kinase epsilon (IKKepsilon): a therapeutic target in inflammation and cancer. *Biochem Pharm.* 2013;85:873-880.

302. Villalon L, Mamani M, Romanini FE et al. Primary Sjögren's syndrome: Expression of NF- $\kappa$ B in minor salivary glands. *Reumatol Clin.* 2010 Nov-Dec;6(6):292-295.

303. Vincenti MP, Brinckerhoff CE. Transcriptional regulation of collagenase (MMP-1, MMP-13) genes in arthritis: integration of complex signaling pathways for the recruitment of gene-specific transcription factors. *Arthritis Res.* 2002;4(3):157-164.

304. Wang N, Liang H, Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance. *Front Immunol.* 2014 Nov 28;5:614.

305. Wang X, Shaalan A, Liefers S et al. Dysregulation of NF- $\kappa$ B in glandular epithelial cells results in Sjögren's-like features. *PLoS One.* 2018 Aug 1;13(8):e0200212.

306. Wati SM, Matsumaru D, Motohashi H. NRF2 pathway activation by KEAP1 inhibition attenuates the manifestation of aging phenotypes in salivary glands. *Redox Biol.* 2020 Sep;36:101603.

307. Wei L, Xiong H, Li W et al. Upregulation of IL-6 expression in human salivary gland cell line by IL-17 via activation of p38 MAPK, ERK, PI3K/Akt, and NF- $\kappa$ B pathways. *J Oral Pathol Med.* 2018 Oct;47(9):847-855.

308. Wilson J, Zarabi S. BET 1: SIRS criteria as a way of predicting mortality in acute pancreatitis. *Emerg Med J.* 2017 Sep;34(9):621-622.

309. Wong HS, Dighe PA, Mezera V et al. Production of superoxide and hydrogen peroxide from specific mitochondrial sites under different bioenergetic conditions. *J Biol Chem.* 2017 Oct 13;292(41):16804-16809.

310. Xiang RL, Huang Y, Zhang Y et al. Type 2 diabetes-induced hyposalivation of the submandibular gland through PINK1/Parkin-mediated mitophagy. *J Cell Physiol.* 2020;235(1):232-244.

311. Yamamoto T, Staples J, Wataha J et al. Protective Effects of EGCG on Salivary Gland Cells Treated with  $\gamma$ -Radiation or Cisplatinum(II)Diammine Dichloride. *Anticancer Research.* 2004;24:3065-3074.

312. Yamano S, Atkinson JC, Baum BJ, Fox PC. Salivary gland cytokine expression in NOD and normal BALB/c mice. *Clin Immunol.* 1999 Sep;92(3):265-275.

313. Yanagi K, Haneji N, Hamano H et al. In vivo role of IL-10 and IL-12 during development of Sjögren's syndrome in MRL/lpr mice. *Cell Immunol.* 1996 Mar 15;168(2):243-250.

314. Yang F, Oz HS, Barve S et al. The green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate blocks nuclear factor-kappa B activation by inhibiting I kappa B kinase activity in the intestinal epithelial cell line IEC-6. *Mol Pharmacol.* 2001 Sep;60(3):528-533.

315. Yeh CK, Harris SE, Mohan S et al. Hyperglycemia and xerostomia are key determinants of tooth decay in type 1 diabetic mice. *Lab Invest.* 2012 Jun; 92(6):868-882.

316. 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.

317. Yelins'ka AM, Denisenko SV, Liashenko LI, Kostenko VO. Influence of inhibitors of transcription factor kappa B on depolymerization of biopolymers in periodontal connective tissue under systemic inflammatory response in rats. *Світ медицини та біології.* 2020;(1):180-183.

318. Yelins'ka AM, Kostenko VO. Lipid peroxidation and antioxidant protection in periodontal tissues of rats under the action of local pathogenic factor on gums in rats exposed to modeled systemic inflammatory response. *Проблеми екології та медицини.* 2017;21(5-6):62-64.

319. Yelins'ka AM, Kostenko VO. Synergistic effect of quercetin and epigallocatechin-3-gallate as a agents for correction of connective tissue disruption in rats' periodontium under systemic and local administration of lipopolisaccharide of *Salmonella typhi*. *Проблеми екології та медицини.* 2019; 23(5-6):42-44.

320. Yelins'ka AM, Liashenko LI, Kostenko VO. Quercetin potentiates antiradical properties of epigallocatechin-3-gallate in periodontium of rats under systemic and local administration of lipopolisaccharide of *Salmonella typhi*. *Wiad Lek.* 2019 Aug 31;72(8):1499-1503.

321. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Sources of production of reactive oxygen and nitrogen species in tissues of periodontium and salivary glands of rats under modeled systemic inflammation. *Проблеми екології та медицини.* 2017;21(3-4):51-54.

322. 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. *Wiadomości Lekarskie*. 2018;71(4):869-873.

323. Yim MT, Liu YC, Ongkasuwan J. A review of acute postoperative sialadenitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017 Jan;92:50-55.

324. Zalewska A, Knaś M, Zendzian-Piotrowska M et al. Antioxidant profile of salivary glands in high fat diet-induced insulin resistance rats. *Oral Dis*. 2014 Sep;20(6):560-566.

325. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 14;20(38):13879-13892.

326. Zotova NV, Chereshev VA, Gusev EY. Systemic Inflammation: Methodological Approaches to Identification of the Common Pathological Process. *PLoS One*. 2016 May 6;11(5):e0155138.

## ДОДАТКИ

### Додаток А

#### СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Sources of production of reactive oxygen and nitrogen species in tissues of periodontium and salivary glands of rats under modeled systemic inflammation. Проблеми екології та медицини. 2017;21(3-4):51-54.

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

3. 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. Wiadomości Lekarskie. 2018;LXXI(4):869-873.

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

5. Швайковська ОО, Денисенко СВ, Костенко ВО. Вплив водорозчинної форми кверцетину на показники окисно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2021; 21(2):175-181. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.2.175>

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Єлінська АМ, Френкель ЮД, Коваль МС, Ковальова ІО, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Роль редокс-чутливих транскрипційних чинників у механізмах окисно-нітрозативного стресу. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: X наук.-практ. конф. з міжнарод. участю (Тернопіль, 5–6 жовтня 2017 р.): мат. Тернопіль; 2017. С. 16.

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

8. Костенко ВО, Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Інгібітори активації транскрипційних чинників NF-κB та AP-1 як засоби профілактики та патогенетичної терапії окисно-нітрозативного стресу. Бюлл. XVII чтений им. В.В. Подвысоцкого (г. Одесса, 24–25 мая 2018 г.). Одесса; 2018. С. 110-111.

9. Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Роль редоксчутливих чинників транскрипції в механізмах деструкції сполучної тканини. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: XI наук.-практ. конф. з міжнарод. участю (Тернопіль, 4–5 жовтня 2018 р.): мат. Тернопіль; 2018. С. 43- 44.

10. Козаєва РС, Багмут ІО, Єлінська АМ, Швайковська ОО, Френкель ЮД. Протективна роль сигнальної системи Nrf2/ARE за умов інтоксикацій та системної запальної відповіді. Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної



практики: VII пленум Укр. наук. тов. патофізіологів та наук.-практ. конф., присвячені 110-річчю з дня народження чл.-кор. АМН СРСР, проф. М.Н. Зайка : мат. доп. (Полтава, 11-12 жовтня 2018 р.). Полтава; 2018. С. 35.

11. Костенко ВО, Гришко ЮМ, Денисенко СВ, Єлінська АМ, Ковальова Ю, Соловійова НВ, Швайковська ОО. Роль редоксчутливих чинників транскрипції в порушенні авторегуляції оксиду азоту в організмі ссавців. Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики: VII пленум Укр. наук. тов. патофізіологів та наук.-практ. конф., присвячені 110-річчю з дня народження чл.-кор. АМН СРСР, проф. М.Н. Зайка : мат. доп. (Полтава, 11-12 жовтня 2018 р.). Полтава; 2018. С. 35-36.

12. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Модулятори редоксчутливих транскрипційних чинників як засоби контролю формування патологічної системи на молекулярному рівні. Бюл. XVIII читань ім. В.В. Підвисоцького (м. Одеса, 21–22 травня 2019 р.). Одеса; 2019. С. 100-101.

13. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Роль редоксчутливих чинників транскрипції в патогенезі дизрегуляторної патології. Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми»: науково-практична конференція з міжнародною участю (м. Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р.). Івано-Франківськ; 2019. С. 28-29.

14. Костенко ВО, Єлінська АМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Редоксчутливі транскрипційні фактори як детермінанти патологічного системогенезу. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня

фармакологічна корекція: II Науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю (Харків, 21 листопада 2019 р.): тези доп. – Харків: Вид-во НФаУ; 2019. С. 200-201.

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

16. Елинская АН, Швайковская ЕО. Кверцетин потенцирует антиокислительные и антинитрозативные свойства индуктора транскрипционного фактора Nrf2 в пародонте и слюнных железах крыс при их липополисахарид-индуцированном повреждении. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: тези доповідей II Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (15 травня 2020 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 80.

17. Костенко ВО, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Шапошніков ЄС, Швайковська ОО. Роль перманентної активації редоксчутливих транскрипційних факторів у патогенезі системної запальної відповіді. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: III Науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 19 листопада 2020 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 147-148.

18. Костенко ВО, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Поліфенол епігалокатехін-3-галат як засіб корекції метаболічних наслідків системної запальної відповіді. Перші читання, присвячені Д.О. Альперну «Актуальні питання патологічної фізіології» (Харків, 26 березня 2021 р.): матеріали

Всеукраїнської науково-практичної конференції (до 150-річчя кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д.О. Альперна). Харків: ХНМУ; 2021. С. 74.

*3) які додатково відображають наукові результати дисертації:*

19. Акімов ОЄ, Костенко ВО, Єлінська АМ, Швайковська ОО, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, заявник і патентовласник. Спосіб експериментального моделювання системної запальної відповіді. Патент України 128236; заявл. 19.03.2018 ; опубл. 10.09.2018, бюл. № 17.

20. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Соловйова НВ, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, заявник і патентовласник. Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу. Патент України 131230; заявл. 25.06.2018; опубл. 10.01.2019, бюл. № 1/2019.

**Додаток Б****ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. X науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» (Тернопіль, 5–6 жовтня 2017 р., публікація матеріалів).

2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Багаторівнева профілактика та діагностика в онкології», присвячена 95-річчю з дня заснування Харківської медичної академії післядипломної освіти (Харків, 1-2 лютого 2018 р., публікація матеріалів).

3. XVII читання ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 24–25 травня 2018 р., публікація матеріалів).

4. XI науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» (Тернопіль, 4–5 жовтня 2018 р., публікація матеріалів).

5. VII Пленум Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практична конференція «Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики», присвячені 110-річчю з дня народження члена-кореспондента АМН СРСР, професора М.Н. Зайка (Полтава, 10-12 жовтня 2018 р., усна доповідь).

6. XVIII читання ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 21–22 травня 2019 р., публікація матеріалів).

7. Науково-практична конференція з міжнародною участю Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми» (Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р., усна доповідь).

8. II науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 21 листопада 2019 р., публікація матеріалів).

9. VIII Національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 13–15 травня 2020 р., публікація матеріалів).

10. II науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 15 травня 2020 р., публікація матеріалів).

11. III науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 19 листопада 2020 р., публікація матеріалів).

13. Всеукраїнська науково-практична конференція (до 150-річчя кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д.О. Альперна) Перші читання, присвячені Д.О. Альперну «Актуальні питання патологічної фізіології» (Харків, 26 березня 2021 р., публікація матеріалів).

## Додаток В

**“ЗАТВЕРДЖУЮ”**

Директор з науково-педагогічної роботи  
Національного фармацевтичного  
університету

професор А.Л. Загайко  
\_\_\_\_\_ 2020 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** Індуктори сигнального шляху Keap1 / Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент як засоби обмеження продукції активних форм кисню і азоту в тканинах пародонта та слинних залоз щурів за умов експериментальної системної запальної відповіді.

**2. Установа, автор:** 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, кафедра патофізіології Українська медична стоматологічна академія, кафедра патофізіології, доцент Єлінська Аліна Миколаївна, очний аспірант Швайковська Олена Олегівна.

**3. Джерело інформації:**

Стаття:

Єлінська А.М. Вплив епігалокатехіну-3-галату на продукцію активних форм кисню і азоту в тканинах пародонта та слинних залоз щурів за умов системної запальної відповіді / А.М. Єлінська, О.О. Швайковська, В.О. Костенко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2018. - №1. – С. 32-38.

Введення індуктора сигнального шляху Keap1 / Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент епігалокатехіну-3-галату при відтворенні системної запальної відповіді є ефективним засобом корекції окисно-нітрозативного стресу в тканинах пародонта і піднижньощелепних слинних залоз щурів: зменшує у них генерацію супероксидного аніон-радикала, зокрема, його продукцію електронно-транспортними ланцюгами мітохондрій, мікросом і NO-синтази, НАДФН-оксидазою лейкоцитів, а також знижує сумарну активність NO-синтази та концентрацію пероксинітриту.

**4. Де і коли впроваджено:** Національний фармацевтичний університет, кафедра патологічної фізіології.

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

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

**7. Строки впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач кафедри патологічної фізіології  
Національного фармацевтичного університету,  
д.мед.н., професор

  
Н.М. Кононенко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України  
д.біол.н., професор



І.М. Кліщ  
2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** Вплив модуляторів редоксчутливих факторів транскрипції на метаболізм у тканинах пародонта та слинних залоз щурів за умов ліпополісахарил-індукованої системної запальної відповіді.

**2. Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:** 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, кафедра патофізіології, Українська медична стоматологічна академія, кафедра патофізіології. К.мед.н., доцентка Єлінська Аліна Миколаївна, аспірантка Швайковська Олена Олегівна.

**3. Джерело інформації:**

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.

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

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

**4. Впроваджено:** на кафедрі патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

**5. Включено:** в лекційний курс і практичні заняття за темою «Запалення».

**6. Результати впровадження:** використання результатів наукових досліджень навчальному процесі дозволяє поглибити знання про біохімічні механізми розвитку порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму.

**7. Термін впровадження:** вересень-грудень 2018 р.


**8. Зауваження і пропозиції:** не вносилися.

Відповідальний за впровадження:  
Завідувачка кафедри патологічної фізіології  
Тернопільського національного медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,  
доктор медичних наук, професор

О.В. Денефіль

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Харківського національного  
медичного університету  
д. мед. н., професор В.Д. Марковський

«» \_\_\_\_\_ 2020 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Найменування пропозиції для впровадження:** Вплив інгібітора транскрипційного чинника NF-κB на продукцію активних форм кисню і азоту в тканинах пародонта та слинних залоз щурів за умов експериментальної системної запальної відповіді.

**2. Установа, автор:** к. мед. н., доцент Єлінська Аліна Миколаївна, очний аспірант Швайковська Олена Олегівна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, кафедра патолофізіології Української медичної стоматологічної академії, кафедра патолофізіології.

**3. Джерело інформації:**

Стаття:

Єлінська А.М. Вплив піролідиндитіокарбамату амонію на продукцію активних форм кисню і азоту в тканинах пародонта та слинних залоз щурів за умов системного введення ліпополісахариду *Salmonella typhi* / А.М. Єлінська, О.О. Швайковська, В.О. Костенко // Фізіол. журн. – 2018. - Т. 64, № 5. – С. 63-69.

Інгібітор транскрипційного чинника NF-κB (амонію піролідиндитіокарбамат) обмежує у тканинах пародонта і слинних залоз щурів прояви окисно-нітрозативного стресу: знижує генерацію супероксидного аніон-радикала мікросомами, мітохондріями та НАДФН-оксидазою лейкоцитів, зменшує активність NO-синтази та вміст пероксинітрит-йонів.

**4. Де і коли впроваджено:** Харківський національний медичний університет, кафедра патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна.

**5. Форма впровадження:** навчальний процес, у курсі лекцій та практичних занять за темами «Запалення», «Патофізіологія системи травлення».

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

**7. Строки впровадження:** 2019-2020 навчальний рік.

**8. Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна  
Харківського національного медичного університету

д. мед. н., професор

 О.В. Ніколаєва



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

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

Дворник В.М.



2022 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

**1. Пропозиція для впровадження:** Ефективність застосування водорозчинної форми кверцетину для корекції показників окисно-нітрозативного стресу в тканинах слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді

**2. Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет, аспірантка кафедри патофізіології Швайковська Олена Олегівна.

**3. Джерело інформації:**

Статті:

Швайковська ОО, Денисенко СВ, Костенко ВО. Вплив водорозчинної форми кверцетину на показники окисно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2021; 21(2):175-181.

**4. Базова установа, яка проводить впровадження:** Полтавський державний медичний університет, кафедра патофізіології. Обговорено на засіданні кафедри (протокол № 21 від 14 червня 2022 р.).

**5. Термін впровадження:** 2021-2022 навчальний рік.

**6. Форма впровадження:** матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та практичних заняттях за темою “Патофізіологія системи травлення”, у наукових дослідженнях.

**7. Зауваження і пропозиції:** Не вносилися.

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

Костенко В.О.