

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЧОРНОМОРСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ПЕТРА МОГИЛИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Козаєва Ріта

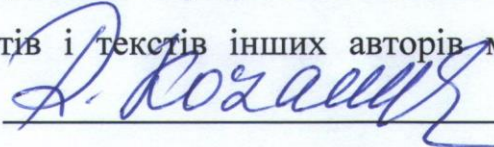
УДК 616.316-002:615.2:678.48

ДИСЕРТАЦІЯ

МЕХАНІЗМИ АЛКОГОЛЬ-ІНДУКОВАНОГО УРАЖЕННЯ СЛИННИХ
ЗАЛОЗ, МОДЕЛЬОВАНОГО НА ТЛІ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ
ВІДПОВІДІ, ТА ЇХНЯ КОРЕКЦІЯ ПОЛІФЕНОЛАМИ

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  Р. Козаєва

Науковий керівник

Клименко Микола Олексійович
доктор медичних наук, професор

Миколаїв – 2023

АНОТАЦІЯ

Козаєва Р. Механізми алкоголь-індукованого ураження слинних залоз, модельованого на тлі системної запальної відповіді, та їхня корекція поліфенолами. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Чорноморський національний університет імені Петра Могили МОН України, Миколаїв, 2023; Чорноморський національний університет імені Петра Могили МОН України, Миколаїв, 2023.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і розв’язання наукового завдання, що полягає у з’ясуванні закономірностей розвитку алкогольного ураження слинних залоз (СЗ) за умов ліпополісахарид (LPS)-індукованої системної запальної відповіді (SIR) та експериментальному обґрунтуванні застосування поліфенолів як засобів патогенетичної терапії.

Експерименти виконані на 56 щурах лінії Wistar масою 205-220 г. Використано такі методи дослідження: експериментальні (модельовання алкогольного ураження СЗ, LPS-індукованої SIR, терапевтичний вплив поліфенолів), імуноферментні (визначення вмісту в сироватці крові прозапальних і протизапального цитокінів, гострофазового С-реактивного протеїну, концентрації аквапоріну (AQP) 5 в гомогенаті СЗ), біохімічні (визначення швидкості утворення супероксидного аніон-радикала, активності NO-синтази та її ізоформ, концентрації пероксинітритів і S-нітрозотіолів, вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів, активності супероксиддисмутази (SOD), каталази (CAT) та α -амілази (AA) в гомогенаті СЗ), а також статистичні.

Показано, що введення алкоголю на тлі LPS-індукованої SIR супроводжується зростанням прозапальної гіперцитокінемії (вміст фактора некроза пухлин- α та інтерлейкіну-6 у сироватці крові збільшується в 1.9 та 2.3 рази, $p < 0.001$), що не компенсується рівнем протизапального інтерлейкіну-10, а також істотним збільшенням вмісту C-реактивного протеїну в сироватці крові, що вірогідно перевищує такий при окремому введенні LPS та 40 %-го етанолу.

Вперше показано, що застосування алкоголю на тлі LPS-індукованої SIR супроводжується більш значним розвитком оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних СЗ порівняно з групами з окремим введенням LPS та 40 %-го етанолу, що виявляється у збільшенні продукції супероксидного аніон-радикала (мікросомальними монооксигеназами на 70.2 %, дихальним ланцюгом мітохондрій на 84.6 %, NADPH-оксидазою фагоцитів на 74.1 %, $p < 0.001$), активності індукцйбельної ізоформи NO-синтази на 160.0 % ($p < 0.001$), вмісту активних метаболітів азоту (пероксинітритів на 79.1 % і S-нітрозотіолів на 58.7 %, $p < 0.001$), концентрації вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів – ТВА-активних продуктів на 199.0 % ($p < 0.001$), зменшенні активності SOD на 65.2 % ($p < 0.001$). За цих умов у гомогенаті піднижньощелепних СЗ значно поступається відповідним значенням груп з окремим введенням LPS та застосуванням 40 %-го етанолу активність AA (на 34.8 %, $p < 0.001$) та концентрація AQP5 (на 64.7 %, $p < 0.001$).

Вперше доведено, що застосування куркуміну, епігалокатехіну-3-галату, кверцетину та ресвератролу за умов поєднаного введення 40%-го етанолу та LPS суттєво знижує ознаки системної запальної відповіді (вірогідно зменшується концентрація в крові прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин- α на 41.3, 27.6, 39.7 та 34.6 % відповідно, інтерлейкіну-6 на 51.2, 47.8, 55.2 та 58.3 % відповідно, а також реактанта

гострої фази запалення – С-реактивного протеїну на 32.1, 32.2, 32.0 та 30.4 % відповідно), та суттєво збільшує концентрацію протизапального цитокіна – інтерлейкіну-10 в 3.21, 3.37, 3.85 та 2.83 рази відповідно.

Призначення куркуміну та біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату та кверцетину) за умов експерименту суттєво обмежує розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних СЗ, що підтверджується вірогідним зменшенням продукції супероксидного аніон-радикала (мікросомальними монооксигеназами на 31.6, 29.1 та 36.3 %, дихальним ланцюгом мітохондрій на 36.8, 34.5 та 41.3 %, NADPH-оксидазою фагоцитів на 38.6, 36.6 та 43.9 % відповідно), активності індукбельної ізоформи NO-синтази на 47.0, 38.3 та 52.0 % відповідно, концентрації активних метаболітів азоту (пероксинітритів на 35.6, 37.4 та 39.3 % і S-нітрозотіолів на 34.5, 31.1 та 35.3 % відповідно), обмеженням утворення вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів – ТБК-активних сполук на 59.3, 55.7 та 67.0 % відповідно. За цих умов у тканинах піднижньощелепних СЗ підвищується індекс спряження cNOS на 73.8, 90.5 та 111.0 %, антиоксидантний потенціал на 50.6, 44.5 та 52.4 %, активність SOD в 2.87, 2.37 та 2.75 рази, активність каталази в 2.84, 2.30 та 2.84 рази відповідно, а також покращуються показники функціонального стану СЗ (збільшується активність АА на 40.4, 38.2 та 34.1 % та концентрація AQP5 у 2.66, 2.61 та 2.55 рази відповідно).

Застосування природного стильбену ресвератролу за умов поєданого введення 40 %-го етанолу та LPS ефективно обмежує розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних СЗ, що підтверджується вірогідним зменшенням продукції супероксидного аніон-радикала різними джерелами (мікросомальними монооксигеназами на 28.3 %, дихальним ланцюгом мітохондрій на 33.0 %, NADPH-оксидазою фагоцитів на 35.3 %),

активності індуцибельної ізоформи NO-синтази на 39.7 %, концентрації активних метаболітів азоту (пероксинітритів на 36.8 % і S-нітрозотіолів на 42.0 %), обмеженням утворення ТБК-активних сполук на 48.4 %. Введення ресвератролу за умов експерименту суттєво збільшує в тканинах піднижньощелепних СЗ індекс спряження сNOS в 2.23 раза, антиоксидантний потенціал на 39.2 %, активність SOD та каталази в 2.5 та 2.23 раза відповідно, активність АА на 40.3 % та концентрацію АQP5 в 2.77 раза.

Результати досліджень розширюють і доповнюють існуючі уявлення про механізми алкогольного ураження СЗ на тлі системної соматичної патології, що супроводжується системною запальною відповіддю.

Результати роботи обґрунтовують можливості патогенетичної терапії патології СЗ при їх алкогольному ураженні за умов SIR поліфенолами (куркуміноїдами, флавоноїдами та стильбеноїдами) та доводять доцільність подальшого доклінічного та клінічного дослідження куркуміну, епігалокатехіну-3-галату, кверцетину та ресвератролу як протекторів СЗ.

Ключові слова: слинні залози, алкоголь, запалення, інтерлейкіни, С-реактивний білок, активні форми кисню, оксид азоту, NO-синтаза, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, поліфеноли, куркумін, епігалокатехін-3-галат, кверцетин, ресвератрол.

SUMMARY

Kozaeva R. The mechanisms of alcohol-induced damage to salivary glands under simulated systemic inflammatory response and their correction by polyphenols. – Qualification research work (manuscript).

Dissertation for a Doctor of Philosophy Degree, Specialty 222 “Medicine”. – Petro Mohyla Black Sea National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Mykolaiv, 2023; Petro Mohyla Black Sea National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Mykolaiv, 2023.

This dissertation presents a novel conceptual synthesis and solution of the scientific problem aimed at revealing the mechanisms of the development of alcohol-induced damage to salivary glands (SG) under the lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response and providing the experimental substantiation for using polyphenols to correct the damage.

The experiments were performed on 56 white Wistar male rats weighing 205 – 220 g. The methodology includes experimental techniques (alcohol damage modelling, LPS-induced SIR, therapeutic effect of polyphenols), enzyme immunoassay (determining the content of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in blood serum, acute-phase C- reactive protein, and the concentration of aquaporin 5 in the SG homogenate), biochemical methods (measuring the superoxide anion radical formation rate, the activity of NO-synthase and its isoforms, the concentration of peroxynitrite and S-nitrosothiols, secondary products of lipid peroxidation, the activity of superoxide dismutase, catalase and α -amylase in the NW homogenate), and statistical methods.

The study has demonstrated the administration of alcohol under the LPS-induced SIR is accompanied with growing pro-inflammatory hypercytokinemia (the levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in the blood serum increases 1.9-fold and 2.3-fold, $p < 0.001$) that is not compensated by the level of anti-inflammatory interleukin-10, as well as a significant increase in the content of C-reactive protein in the blood serum, which probably exceeds that under the separate administration of LPS and 40% ethanol.

The results obtained have revealed the ethanol administration under LPS-induced SIR is accompanied by the more pronounced development of oxidative-nitrosative stress in the tissues of the submandibular SG compared to the groups exposed to the separate administration of LPS and 40% ethanol that is manifested by an increase in the production of the superoxide anion radical (by microsomal monooxygenases by 70.2%, by the mitochondrial respiratory chain – by 84.6%, by the phagocyte NADPH oxidase – by 74.1%, $p < 0.001$), in the activity of the inducible isoform of NO-synthase by 160.0% ($p < 0.001$), in the content of active nitrogen metabolites (peroxynitrite by 79.1% and S -nitrosothiols elevates by 58.7%, $p < 0.001$), in the concentration of secondary products of lipid peroxidation, TBC-reactants, by 199.0% ($p < 0.001$), and by the reduction of superoxide dismutase activity by 65.2% ($p < 0.001$). Under these conditions, the α -amylase activity (by 34.8%, $p < 0.001$) and the concentration of aquaporin 5 (by 64.7%, $p < 0.001$) in the homogenate of the submandibular SGs are significantly inferior to the respective values in the groups exposed to the separate administration of LPS and the use of 40% ethanol.

This study have provided sound grounds that the application of curcumin, epigallocatechin-3-gallate, quercetin, and resveratrol under the conditions of the combined administration of 40% ethanol and LPS significantly reduces the signs of the systemic inflammatory response (the concentration of pro-inflammatory cytokines in the blood significantly decreases, and namely, tumor necrosis factor- α lessens by 41.3, 27.6, 39.7 and 34.6%, respectively, interleukin-6 lowers by 51.2, 47.8, 55.2 and 58.3%, respectively, as well as C-reactive protein, an acute phase reactant, decreases by 32.1, 32.2, 32.0 and 30.4%, respectively, at the same time there is a significant increase in the concentration of interleukin-10, an anti-inflammatory cytokine, in 3.21, 3.37, 3.85 and 2.83 times, respectively.

The use of curcumin and bioflavonoids (epigallocatechin-3-gallate and quercetin) under the experimental conditions significantly restrains the development of oxidative-nitrosative stress in the tissues of the submandibular SG that is confirmed by a significant decrease in the production of the superoxide anion radical (by microsomal monooxygenases by 31.6, 29.1 and 36.3%, by the respiratory chain mitochondria by 36.8, 34.5, and 41.3%, and by the phagocyte NADPH oxidase by 38.6, 36.6, and 43.9%, respectively), the activity of the inducible isoform of NO synthase by 47.0, 38.3, and 52.0%, respectively, the concentration of active nitrogen metabolites (peroxynitrites by 35.6, 37.4, and 39.3 % and S-nitrosothiols by 34.5, 31.1, and 35.3%, respectively), and by restricting the production of secondary products of lipid peroxidation, TBC-reactive compounds, by 59.3, 55.7, and 67.0%, respectively. Under these conditions, the cNOS coupling index grows up by 73.8, 90.5, and 111.0%, antioxidant potential elevates by 50.6, 44.5, and 52.4%, superoxide dismutase activity increases in 2.87, 2.37, and 2.75 times, and catalase activity rises in 2.84, 2.30, and 2.84 times respectively; the indicators of the SG functional state also improve (the activity of α -amylase increases by 40.4, 38.2, and 34.1% and the aquaporin 5 concentration rises in 2.66, 2.61, and 2.55 times, respectively).

The use of the a natural stilbene, resveratrol, under the combined administration of 40% ethanol and LPS effectively restrains the development of oxidative-nitrosative stress in the tissues of the submandibular SG that is confirmed by a significant decrease in the production of the superoxide anion radical by various sources (microsomal monooxygenases by 28.3%, the mitochondrial respiratory chain o by 33.0 %, by the phagocyte NADPH-oxidase by 35.3%), the activity of the inducible isoform of NO-synthase by 39.7%, the concentration of active nitrogen metabolites (peroxynitrites by 36.8% and S-nitrosothiols by 42.0%), by the restrained formation of TBC-reactive compounds by 48.4%. The administration of resveratrol under the

experimental conditions significantly increases cNOS coupling index in 2.23 times, antioxidant potential by 39.2%, and the activity of superoxide dismutase and catalase in 2.5 and 2.23 times, respectively, the α -amylase activity by 40.3%, and aquaporin 5 concentration in 2.77 times.

The obtained results provide more exact and detailed information on the mechanisms of alcohol damaging effect to salivary glands under systemic pathology, which is accompanied with the systemic inflammatory response.

The results of the investigation substantiate the expediency of applying the pathogenetically based approach in the therapy of salivary glands affected with alcohol under the systemic inflammatory response. This study gives robust evidences to include polyphenols (curcuminoids, flavonoids and stilbenoids) in the above mentioned therapy and substantiate the expediency of further pre-clinical and clinical research of curcumin, epigallocatechin-3-gallate, quercetin and resveratrol as protectors for salivary glands.

Key words: salivary glands, alcohol, inflammation, interleukins, C-reactive protein, reactive oxygen species, nitric oxide, NO-synthase, lipid peroxidation, antioxidant system, polyphenols, curcumin, epigallocatechin-3-gallate, quercetin, resveratrol.

Список публікацій здобувачки за темою дисертації

1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Kozaeva R, Klymenko MO, Kostenko VO. Resveratrol inhibits reactive oxygen and nitrogen species formation in rats' salivary glands and their functions under alcohol exposure and lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *PharmacologyOnline*. 2021;3:106-115. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).*

2. 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. DOI: 10.15407/fz67.06.060 (*Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка статті до друку*).

3. Kozaeva R, Klymenko MO, Katrushov OV, Kostenko VO. Bioflavonoids as agents for correcting nitro-oxidative stress and salivary gland functions in rats exposed to alcohol during modeled lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. Wiadomości Lekarskie. 2022;75(3):685-690. DOI: 10.36740/WLek202203121 (*Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка статті до друку*).

4. Козаєва РС, Клименко МО. Вплив поліфенолів на пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантну систему в піднижньощелепних слинних залозах при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду *S. typhi*. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;7(6): 45-50. DOI: 10.26693/jmbs07.06.045 (*Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка статті до друку*).

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Козаєва РС. Зміни цитокінового спектру та ліпопероксидації в крові та слинних залозах у щурів за умов моделювання алкогольного сіалозу та хронічного дифузного запалення. 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. 126 - 127.

6. 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. *(Внесок дисертантки – одержання результатів щодо впливу епігалокатехіну-3-галату на окисний метаболізм у тканинах ПСЗ при алкогольній інтоксикації на тлі SIR).*

7. Козаєва РС. Показники окисно-нітрозативного стресу в механізмах алкоголь-індукованого ураження слинних залоз, модельованого на тлі системної запальної відповіді. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: III науково-практична конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 12 травня 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 90-91.

8. Френкель ЮД, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС. Перспективи застосування біофлавоноїдів – модуляторів транскрипційних факторів як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: III науково-практична конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 12 травня 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 168-169. *(Внесок дисертантки – одержання результатів щодо впливу кверцетину та епігалокатехіну-3-галату на показники SIR у сироватці крові та вільно радикальні процеси у тканинах ПСЗ при алкогольній інтоксикації на тлі SIR).*

9. Френкель ЮД, Гутнік ОМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС, Костенко ВО. Поліфеноли як засоби корекції системної

запальної відповіді в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.). Одеса; 2021. Т.2. С. 207-208. *(Внесок дисертантки – одержання результатів щодо впливу кверцетину та епігалокатехіну-3-галату на вміст цитокінів та С-реактивного протеїну в сироватці крові при алкогольній інтоксикації на тлі SIR).*

10. Козаєва РС., Клименко МО. Вплив ресвератролу на показники оксидативно-нітрозативного стресу та функцій слинних залоз щурів за умов впливу алкоголю на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція: тези доповідей V науково-практичної Інтернет-конференції з міжнародною участю (Харків, 17 листопада 2022 р.). Харків: Вид-во НФаУ, 2022. С. 187-188. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка тез до друку).*

11. Козаєва РС. Вплив ресвератролу на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду *S. typhi*. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука - 2022»: матеріали (Полтава, 2 грудня 2022 р.). Полтава, 2022. С. 37-38

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	15
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1. МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ АЛКОГОЛЮ ТА ХРОНІЧНОГО ДИФУЗНОГО ЗАПАЛЕННЯ НА МЕТАБОЛІЗМ І ФУНКЦІЮ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	25
1.1. Сучасні уявлення про патогенез алкогольного ураження слинних залоз та органів ротової порожнини	25
1.2. Механізми розладів слинних залоз за умов хронічного дифузного запалення та системної запальної відповіді	31
1.3. Рослинні поліфеноли – модулятори факторів транскрипції як засоби попередження та патогенетичної терапії алкоголь-індукованих уражень внутрішніх органів, хронічного дифузного запалення та патології слинних залоз	38
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	51
РОЗДІЛ 3. РОЛЬ ОКИСНО-НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ В МЕХАНІЗМАХ ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ПРИ ЇХ АЛКОГОЛЬНОМУ УРАЖЕННІ ТА СИСТЕМНІЙ ЗАПАЛЬНІЙ ВІДПОВІДІ	55
3.1. Маркери системної запальної відповіді при окремому та поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду	55
3.2. Показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах ПСЗ при окремому та поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду	58
3.3. Показники функціонального стану ПСЗ при окремому та поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду	71
РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ КУРКУМІНУ ТА БІОФЛАВОНОЇДІВ НА МЕТАБОЛІЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ РОЗЛАДИ СЛИННИХ ЗАЛОЗ	

ЩУРІВ ПРИ ЇХ АЛКОГОЛЬНОМУ УРАЖЕННІ ТА СИСТЕМНІЙ ЗАПАЛЬНІЙ ВІДПОВІДІ	75
4.1. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на маркери системної запальної відповіді при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду	75
4.2. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах ПСЗ при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду	78
4.3. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на показники функціонального стану ПСЗ при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду	91
РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ РЕСВЕРАТРОЛУ НА МЕТАБОЛІЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНО РОЗЛАДИ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ПРИ ЇХ АЛКОГОЛЬНОМУ УРАЖЕННІ ТА СИСТЕМНІЙ ЗАПАЛЬНІЙ ВІДПОВІДІ	94
5.1. Вплив ресвератролу на маркери системної запальної відповіді при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду	94
5.2. Вплив ресвератролу на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах ПСЗ при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду	97
5.3. Вплив ресвератролу на показники функціонального стану ПСЗ при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду	106
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	109
ВИСНОВКИ	121
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	124
ДОДАТКИ	163

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ОНС – оксидативно-нітрозативний стрес

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

ПСЗ – піднижньощелепні слинні залози

СЗ – слинні залози

АА – α -амілаза (англ. Alpha amylase)

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

CAT – каталаза (англ. Catalase)

CI – індекс спряження cNOS (англ. cNOS coupling index)

cNOS – конститутивні ізоформи NO-синтази (англ. constitutive isoforms of NO-synthase)

CRP – С-реактивний протеїн (англ. C-reactive protein)

ІкВ – білок-інгібітор кВ (англ. Inhibitor of NF-кВ)

ІКК – ІкВ-кіназний комплекс (ІкВ kinase)

ІЛ – інтерлейкін (англ. Interleukin)

iNOS – індукцибельна ізоформа NO-синтази (англ. inducible isoform of NO-synthase)

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

LPS – ліпополісахарид (англ. Lipopolysaccharide)

NADH – нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений (англ. Reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide)

NADPH – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений (англ. Reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate)

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

NOS – NO-синтаза (англ. NO-synthase)

- Nrf2 – фактор транскрипції (англ. Nuclear Factor Erythroid 2-related Factor 2)
- PNT – пероксинітрити (англ. Peroxynitrites, ONOO^-) лужних і лужноземельних металів
- RNS – активні форми нітрогену (англ. Reactive Nitrogen Species)
- ROS – активні форми кисню (англ. Reactive Oxygen Species)
- SAR – супероксидний аніон-радикал (англ. Superoxide anion radical, $\text{O}_2^{\bullet(-)}$)
- SIR – системна запальна відповідь (англ. Systemic inflammatory response)
- SIRT – сиртуїн (англ. Sirtuin)
- SNT – S-нітрозотіоли (англ. S-nitrosothiols)
- SOD – супероксиддисмутаза (англ. Superoxide dismutase)
- TBA – тіобарбітурова кислота (англ. Thiobarbituric acid)
- TBARS – TBA-активні продукти (англ. Thiobarbituric acid reactive substances)
- TLR – Toll-подібний рецептор (англ. Toll-like receptors)
- TNF – фактор некрозу пухлини (англ. Tumor Necrosis Factor)

ВСТУП

Актуальність теми. За підрахунками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), надмірне вживання алкоголю є третім за значенням фактором ризику для життя у розвинених країнах світу [163].

Споживання спиртних напоїв неминуче впливає на органи порожнини рота, змінює транспортування різних сполук через слизову оболонку, викликає пародонтопатії та ксеростомію [241, 243]. Показано, що у осіб, залежних від алкоголю, була вищою поширеність карієсу зубів, пародонтиту та уражень слизової оболонки. Такі пацієнти мали нижчий рівень рН слини порівняно з неалкоголіками [241].

Відразу після прийому алкоголю етанол дифундує у слинні залози (СЗ) та слину, де його концентрація суттєво перевищує таку в крові. Через 30 хв вміст алкоголю в слині вирівнюється з концентрацією в крові, що свідчить про успішну дифузію в усі оточуючі тканини, включаючи слизову оболонку порожнини рота, великі та малі СЗ [170, 231]. Після прийому алкоголю в слині суттєво зростає рівень ацетальдегіду, що створює умови, коли порожнина рота зберігає велику концентрацію цієї токсичної молекули протягом тривалого періоду часу, що супроводжується пошкодженням слизових та залозистих тканин. Цьому сприяє також патогенна дія самого етанолу та його похідних, зокрема етилових ефірів жирних кислот, а також продуктів окисного метаболізму – активних форм кисню (ROS) [298].

Тривале вживання алкоголю призводить до розвитку сіалозу, набряку СЗ [159, 213], особливо привушних [110, 221]. Результатом цього є функціонально-метаболичні порушення СЗ, що збільшує ризик розвитку карієсу та захворювань ясен [134, 142, 194]. При цьому захворюваність на карієс у алкоголіків у 3 рази вище, ніж у людей, які утримуються від вживання спиртних напоїв [143]. Ксеростомія

вважається серйозним фактором ризику розвитку хронічного генералізованого пародонтиту [294].

Нещодавно показано, що вплив етанолу на СЗ проявляється змінами морфометричних показників як їхніх кінцевих відділів, так і вивідних проток. Діагностичними критеріями для оцінки функціонального стану СЗ щурів після дії алкоголю вважається залежність зовнішнього діаметру, діаметру просвіту та висоти епітеліоцитів на 12-у добу дослідження у всіх паренхіматозних компонентах, що відповідає часу формування хронічної алкогольної залежності [263, 264].

Нещодавно велике популяційне дослідження показало, що надмірне споживання алкоголю сприяє підвищенню концентрації ліпідів, окружності талії та рівня інсуліну [150]. При надходженні алкоголю $>30,0$ г/добу виявлено зв'язок з концентрацією глюкози та холестерину ліпопротеїдів високої щільності [182]. Крім того показано, що вживання алкоголю пов'язане з розвитком інсулінорезистентності [234]. Відомо, що ці чинники є компонентами метаболічного синдрому та асоціюються з одночасним розвитком низькоінтенсивного хронічного дифузного запалення [121, 158].

Проте системна запальна відповідь при «низькоступеневому», «низькорівневому», «безмовному» запаленні притаманна не лише метаболічному синдрому, а й має патогенетичне значення у розвитку цілої низки захворювань – атеросклерозу, цукрового діабету 2-го типу, ожиріння, нейродегенеративних розладів, остеопорозу, раку тощо [40-44]. Всі ці захворювання супроводжуються розвитком запально-дистрофічних процесів у СЗ [4,5, 81, 296, 316].

Останнім часом повідомляється про роль гіперактивації редоксчутливих транскрипційних чинників у прогресуванні системних

проявів хронічного дифузного запалення [99, 126, 129, 196], а також у розвитку патології СЗ [307, 308].

Але механізми розвитку, у тому числі молекулярно-біологічні, запально-дистрофічних захворювань СЗ при надмірному споживанні алкоголю на тлі системної запальної відповіді залишаються нез'ясованими.

Певні перспективи у патогенетичній корекції системної відповіді при хронічному запаленні можуть бути пов'язані з використанням поліфенолів – біофлавоноїдів та похідних стильбену, здатних модулювати активність редоксчутливих транскрипційних чинників з подальшим пригніченням пакетної експресії генів, що кодують прозапальні цитокіни, гострофазові білки, ефектори оксидативно-нітрозативного стресу (ОНС), матриксні металопротеїнази тощо [31, 58, 96, 133]. Проте ефективність поліфенолів як засобів патогенетичної терапії алкогольного ураження СЗ залишається недослідженою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана як самостійний фрагмент науково-дослідницької теми Чорноморського національного університету імені Петра Могили «Клітинні та гуморальні механізми патологічних процесів і хвороб та розробка принципів і методів їхньої корекції», № державної реєстрації 0120U104996.Здобувачка є співвиконавицею теми.

Мета дослідження: Метою цієї роботи було з'ясування закономірностей розвитку алкогольного ураження слинних залоз за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та експериментальне обґрунтування застосування поліфенолів як засобів патогенетичної терапії.

Завдання дослідження:

1. Дослідити показники цитокинового спектру та гострофазових білків у крові щурів при окремому та поєднаному відтворенні алкоголь-індукованого ураження слинних залоз та LPS-індукованої SIR.

2. Вивчити показники ОНС швидкість утворення SAR, активність NO-синтази та її ізоформ, концентрацію активних метаболітів азоту (пероксинітритів і S-нітрозотіолів) та вторинних продуктів ПОЛ, активність антиоксидантних ферментів – SOD і CAT в тканинах ПСЗ щурів при окремому та поєднаному введенні алкоголю та LPS.

3. Дослідити показники функціонального стану ПСЗ (активність AA та концентрацію AQP5) при окремому та поєднаному введенні алкоголю та LPS.

4. З'ясувати вплив куркуміну та біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату та кверцетину) на показники ОНС та функціонального стану ПСЗ при поєднаному введенні алкоголю та LPS.

5. Вивчити вплив стильбеноїду ресвератролу на показники ОНС та функціонального стану ПСЗ при поєднаному введенні алкоголю та LPS.

Об'єкт дослідження: патогенез алкоголь-індукованого ураження СЗ.

Предмет дослідження: механізми алкогольного ураження СЗ на тлі LPS-індукованої SIR та їхня корекція поліфенолами.

Методи дослідження: експериментальні (моделювання алкогольного ураження СЗ, LPS-індукованої SIR, терапевтичний вплив поліфенолів), імуноферментні (визначення вмісту в сироватці крові прозапальних і протизапального цитокінів, гострофазового CRP, концентрації AQP5 в гомогенаті ПСЗ), біохімічні (визначення швидкості утворення SAR, активності NO-синтази та її ізоформ, концентрації PNT і SNT, вторинних продуктів ПОЛ, активності SOD, каталази та AA в гомогенаті ПСЗ) та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше показано, що застосування алкоголю на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді супроводжується більш значним розвитком ОНС в тканинах ПСЗ порівняно з групами з окремим введенням LPS та 40 %-го етанолу, що виявляється у збільшенні продукції SAR (мікросомальними монооксигеназами, дихальним ланцюгом мітохондрій, NADPH-оксидазою фагоцитів), надмірній активації індукцйбельної ізоформи NO-синтази, збільшенні утворення активних метаболітів азоту (PNT і SNT), підвищенні утворення вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів, зменшенні активності SOD.

Вперше виявлено, що введення алкоголю на тлі LPS-індукованої SIR супроводжується більш значним зменшенням у гомогенаті ПСЗ активності AA та концентрації AQP5, ніж це відбувається у групах з окремим введенням LPS та застосуванням 40 %-го етанолу.

Вперше доведено, що введення куркуміну, біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату та кверцетину) та ресвератролу за умов поєданого введення 40%-го етанолу та LPS суттєво обмежує розвиток ОНС в тканинах ПСЗ, що підтверджується вірогідним зменшенням продукції SAR (мікросомальними монооксигеназами, дихальним ланцюгом мітохондрій, NADPH-оксидазою фагоцитів), активності індукцйбельної ізоформи NO-синтази, концентрації активних метаболітів азоту (PNT і SNT), обмеженням утворення вторинних продуктів ПОЛ. За цих умов у тканинах ПСЗ покращується спряження cNOS, антиоксидантний потенціал, активність SOD і CAT, а також показники функціонального стану СЗ (збільшується активність AA та концентрація AQP5).

Практичне значення одержаних результатів. Проведені експериментальні дослідження мають теоретичне і практичне значення в таких областях медицини, як патофізіологія, біологічна хімія,

фармакологія, а також в стоматології.

Результати досліджень розширюють і доповнюють існуючі уявлення про механізми алкогольного ураження СЗ на тлі системної соматичної патології, що супроводжується системною запальною відповіддю.

Результати роботи обґрунтовують можливості патогенетичної терапії патології СЗ при їх алкогольному ураженні за умов SIR поліфенолами (куркуміноїдами, флавоноїдами та стильбеноїдами) та доводять доцільність подальшого доклінічного та клінічного дослідження куркуміну, епігалокатехіну-3-галату, кверцетину та ресвератролу як протекторів СЗ.

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

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Здобувачкою особисто проаналізовано наукову літературу з питань, що досліджувалися, сформульовано мету та завдання дисертаційної роботи. Спільно з науковим керівником розроблено програму досліджень. Разом зі співавторами, які вивчали інші органи та процеси, проведено експериментальні дослідження на тваринах. Самостійно виконано аналіз отриманих результатів, статистичну обробку матеріалу, інтерпретацію одержаних результатів, формулювання висновків, написання наукових статей.

Апробація результатів дослідження. Основні наукові положення і результати дисертації доповідалися та обговорювалися на II науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 19 листопада 2020 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Перші читання, присвячені Д.О. Альперну: Актуальні питання патологічної фізіології» (Харків, 26 березня 2021 р.), III науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю: «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 12 травня 2021 р.), VIII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.), V науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (Харків, 17 листопада 2022 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука – 2022» (Полтава, 2 грудня 2022 р.).

Публікації. Результати дослідження опубліковано в 11 друкованих працях, з яких 2 статті у фахових журналах України та 2 статті у наукових виданнях країн ЄС (Італія, Польща), 7 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій. Серед статей 2 роботи опубліковано у журналах, що реферуються міжнародною наукометричною базою “Scopus”.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 171 сторінці комп'ютерного набору, містить 53 рисунки та 3 таблиці. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 3-х розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 323 джерела – 79 кирилицею

та 244 латиницею, додатків.

РОЗДІЛ 1
МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ АЛКОГОЛЮ ТА ХРОНІЧНОГО
ДИФУЗНОГО ЗАПАЛЕННЯ НА МЕТАБОЛІЗМ І ФУНКЦІЮ
СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЛЮДИНИ ТА ТВАРИН
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні уявлення про патогенез алкогольного ураження слинних залоз та органів ротової порожнини

Вживання алкогольних напоїв є однією з найдавніших форм суспільно прийнятної поведінки, наслідком чого може бути формування алкогольної залежності, однієї з провідних проблем громадського здоров'я [103, 169, 243].

За обсягом вживання алкоголю та звичками розрізняють соціальне (контрольоване) пияцтво, зловживання алкоголем та алкогольну залежність. Остання характеризується тягою до алкоголю, втратою контролю над вживанням алкоголю, фізичними симптомами відміни у разі припинення вживання алкоголю, підвищенням толерантності до алкоголю, збільшенням його споживаної кількості, ігноруванням інших інтересів та продовження пияцтва, незважаючи на усвідомлення шкідливих наслідків [169].

Етанол значною мірою всмоктується через слизову оболонку шлунка та дванадцятипалої кишки та біотрансформується в печінці, лише незначна частина метаболізується локально в порожнині рота, шлунка та інших слизових оболонках верхніх відділів травного каналу. Ферменти алкогольдегідрогеназа та альдегіддегідрогеназа є каталізаторами окиснення етанолу при його первинній біотрансформації [115].

Психічні розлади при алкогольній залежності у наш час висвітлено у великій кількості наукових публікацій, що відображено у доповіді Всесвітньої організації охорони здоров'я “Global status report on alcohol and health” [156]. Надмірне вживання алкоголю також призводить до численних соматичних ускладнень і станів, включаючи наслідки для здоров'я СЗ та органів порожнини рота [53].

Безпосередньо після прийому алкоголю етанол дифундує у СЗ та слину, де його концентрація суттєво перевищує таку в крові. Через 30 хв вміст алкоголю в слині вирівнюється з концентрацією в крові, що свідчить про успішну перфузію в усі тканини, що оточують, включаючи слизову оболонку порожнини рота, великі та малі СЗ [169]. Після прийому алкоголю в слині суттєво зростає рівень ацетальдегіду, що створює умови, коли порожнина рота зберігає велику концентрацію цієї токсичної молекули протягом тривалого періоду часу, що супроводжується пошкодженням слизових та залозистих тканин [170, 231]. Цьому сприяє також патогенна дія самого етанолу та його похідних, зокрема етилових ефірів жирних кислот, а також продуктів окисного метаболізму – ROS [144, 298].

Тривале вживання алкоголю може призводити до периферичної нейропатії, яка є чинником розвитку сіаладенозу, набряку СЗ, особливо привушних і піднижньощелепних, з порушенням їхнього метаболізму та ексреторної функції [81, 92, 159, 180, 181, 228, 213]. Нейропатія, на думку дослідників, викликає симпатикотонію, що супроводжується збільшенням вмісту білка в ацинарних клітинах [240].

Знижена функція СЗ спричиняє дизартрію, дисфагію, дисгевзію, підвищену схильність до карієсу, пародонтопатії, кандидоз (наприклад, псевдомембранозний, еритематозний та ангулярний хейліт), гострий гнійний сіалоаденіт, зменшену ретенцію верхніх повних зубних протезів [106, 111, 240]. Вживанням за цих умов продуктів, багатих на вуглеводи,

призводить до зниження рН слини нижче критичного рівня, що ще більше підвищує ризик розвитку карієсу та захворювань ясен [134, 142]. Частота карієсу у алкоголіків у 3 рази перевищує таку в людей, які утримуються від вживання алкогольних напоїв або вживають їх рідко [143]. Кількість випадків втрати зубів у осіб з алкогольною залежністю збільшується втричі [89].

Дослідження показали, що особи, які зловживають алкоголем, мають погану гігієну порожнини рота, меншу кількість зубів, каріозні ураження, захворювання пародонта з кровоточивістю міжзубних сосочків, а також більш високий рівень раку орофарингеальної зони [89, 116, 163, 194, 216, 241].

Значний ризик розвитку хронічного генералізованого пародонтиту, на думку дослідників, пов'язаний із запаленням міжзубних сосочків і ясен, а також з утворенням пародонтальних кишень через втрату кісткової тканини альвеолярного відростка щелеп [280, 294]. Висока концентрація кислот у алкогольних напоях також може викликати хронічне запалення м'яких тканин порожнини рота та негативно впливати на металічні ортодонтичні конструкції [169].

Важливо підкреслити, що більшість залежних від алкоголю також є завзятими курцями. У таких осіб етанол збільшує проникнення тютюнових канцерогенів за рахунок підвищення проникності мембран епітеліальних клітин слизової оболонки порожнини рота [200]. Крім того, алкоголь чинить цитотоксичну дію на мікробіоту ротової порожнини, змінює взаємодію її з ротовою рідиною, змінює метаболізм бактерій. Отже, зміна мікробіому ротової порожнини впливає на імунну систему, метаболізм канцерогенів та процес травлення [164, 273], що призводить як до місцевих захворювань порожнини рота [291], так і до захворювань інших органів і систем (травлення, серцево-судинної тощо) [187, 291].

Загальна патологія також негативно відображається на стані СЗ та органів ротової порожнини. Так, одним з найпоширеніших токсичних ефектів у алкоголіків є дилатаційна кардіоміопатія, що характеризується гіпертрофією і фіброзом шлуночків, з поступовим розвитком серцевої недостатності [212]. Зазвичай першою ознакою серцевої декомпенсації при цьому стані є зміна кольору слизової оболонки ротової порожнини, яка стає врешті решт ціанотичною, з розширенням вен на вентральній поверхні язика. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів з алкоголізмом також позначається на кольорі слизової оболонки порожнини рота, який може бути червоним або блідим, залежно від типу гемодинамічних розладів. Антигіпертензивні засоби часто викликають такі побічні ефекти, як ксеростомія, набряк СЗ, неприємний присмак у роті, гіперплазію ясен та афтозні виразки слизової оболонки порожнини рота [128, 289].

О.В. Рижкова [62] повідомляє про збільшення привушних СЗ у пацієнтів з гострим алкогольним гепатитом. У лабораторних показниках виявлялися ознаки SIR: нейтрофільний лейкоцитоз, підвищення рівня CRP, збільшення швидкості осідання еритроцитів; диспротеїнемія, підвищення рівня фібриногену та феритину. В інших дослідженнях також підтверджується роль патології печінки (алкогольний стеатогепатит, цироз печінки) як фактора ризику сіаладенозу [159, 311].

Незначна кількість публікацій присвячена патоморфологічним дослідженням СЗ при алкоголізмі [102, 109, 110, 112, 221]. Так, С. Carda et al. [110] дослідили секційний матеріал та біоптати привушних СЗ хворих на алкоголізм. У всіх випадках звертало на себе увагу масове скупчення секреторних гранул різного розміру, форми та щільності, що займали цитоплазму ацинарних клітин. Вивідні протоки були збільшеними, а епітелій смугастих проток становив собою клітини з ядрами та цитоплазмою неправильного вигляду та розташування.

Автори спостерігали помірну жирову інфільтрацію в стромі та незначний периацинарний набряк. Дослідження біоптатів, як на оптичному, так і на електронно-мікроскопічному рівнях, виявило ліпідні включення в клітинах ацинусів та проток.

У інших працях [109, 221] дослідники проаналізували відмінності у патоморфологічній картині сіалоаденозу при алкоголізмі та цукровому діабеті. В останньому випадку привушна залоза характеризувалася наявністю невеликих ацинусів, більшою кількістю ліпідних внутрішньоцитоплазматичних крапель в ацинарних і протокових клітинах, а також рясною жировою інфільтрацією в стромі порівняно з алкоголіками. У привушних СЗ алкоголіків спостерігалось помітне зменшення частки жирової тканини стромі і значний розвиток епітелію проток, що сприяло збільшенню калібру поперечно-смугастих проток.

В експерименті на білих щурах, яким внутрішньошлунково вводили 40 %-й етанол із розрахунку 48 мг/кг маси тіла, було виявлено посилення секреторної активності ПСЗ на 12-у добу дослідження з подальшим виснаженням секреторного апарату епітеліальних клітин, зменшенням числа секреторних гранул, заміщенням серомукозних клітин мукоцитами [262, 263]. У протоковій системі виявлялися ознаки посилення транс- і юктацелюлярного транспорту рідини, що розцінюється дослідниками як компенсаторно-приспосувальна реакція на подразнювальну дію алкоголю [264]. Спостерігалися порушення перфузії крові у часточках СЗ, що супроводжувалися гіпергідратацією внутрішньочасточкової сполучної тканини [63, 265, 310]. Показано, що дія алкоголю викликала також ультрамікроскопічні зміни у клітинах кінцевих відділів (підвищувалася щільність ядер, зменшувалося число секреторних гранул, спостерігались ознаки апоптозу) [77, 309].

N.C. Fagundes et al. [144] в експерименті на щурах від підліткового до дорослого віку дослідили морфологічні та біохімічні наслідки дії

етанолу (у дозі 3 г/кг/добу протягом 3-х послідовних днів на тиждень з 35-ї до 62-ї діб життя) на привушні та піднижньощелепі СЗ. Через тиждень від початку введення алкоголю було виявлено зниження експресії цитокератину-18 та актину гладеньких м'язів у привушних СЗ. Через 4 тижні в них підвищувалася концентрація вторинного продукту ПОЛ – малонового діальдегіду. У піднижньощелепих СЗ експресія актину гладеньких м'язів зменшувалася через 1 і 4 тижні від початку введення етанолу, а концентрація малонового діальдегіду збільшувалася вже через 1 тиждень. Автори зробили висновок, що споживання етанолу в підлітковому віці викликає морфологічні та біохімічні зміни в ацинарних і міоепітеліальних клітинах СЗ вже після першого тижня експерименту. Міоепітеліальні клітини, як відомо, пов'язані з поширенням нервових подразників, пригніченням пухлин, скороченням і транспортуванням метаболітів [122]. Зменшення числа міоепітеліальних клітин пов'язують з атрофією проток СЗ [107].

Таким чином, літературні джерела демонструють суттєвий вплив етанолу на СЗ та органи ротової порожнини. Клінічні та патоморфологічні дослідження вказують на розвиток алкогольного сіаладенозу, при якому порушується функціональний стан СЗ з розвитком комплексу ускладнень (дизартрія, дисфагія, дисгевзія, карієс, пародонтопатії, кандидоз, гострий гнійний сіалоденіт тощо). Виявлено роль оксидативного стресу в механізмах алкогольного ураження СЗ. Однак, лише декілька праць висвітлюють зв'язок хронічного низькоінтенсивного запалення та SIR з порушеннями функції СЗ, що потребує подальшого дослідження.

1.2. Механізми розладів слинних залоз за умов хронічного дифузного запалення та системної запальної відповіді

Хронічне дифузне запалення слабкої інтенсивності (низькоступеневе або «безмовне» запалення) лежить в основі хронічної неінфекційної патології (метаболічного синдрому, серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2-го типу, пародонтиту, стеатогепатиту, нейродегенеративних захворювань – хвороб Альцгеймера та Паркінсона, злоякісних пухлин, артритів, захворювань легень, автоімунних захворювань, алергічних реакцій, патологічних процесів, що виникають внаслідок дії забруднювачів довкілля тощо) [35, 40, 41, 43, 60, 61, 121]. Повідомляється, що саме цей різновид запалення є причиною надмірної маси тіла, зниження поведінкової активності, зменшення резистентності та підвищення чутливості до інфекції, прискореного старіння [41-43].

Причинами низькоступеневого запалення вважаються такі чинники, як хронічний психоемоційний стрес, гіподинамія, надмірна маса тіла, ожиріння, порушення харчової поведінки, втрата циркадіанних ритмів, патогенна дія несприятливих чинників навколишнього середовища [40-43, 248, 223]. Ці фактори впливають на стан мікробіоти організму (порожнини рота, кишечника), внаслідок чого змінюється спектр мікроорганізмів, продукти яких транслокуються у кров, та імунологічна реактивність організму. При цьому локалізація вогнища хронічного запалення залежить від *locus minoris resistentiae*, яке визначається реактивністю організму та даного органу чи тканини (тобто спадковістю, конституцією, віком, статтю, впливом факторів зовнішнього середовища, перенесеними та наявними захворюваннями тощо) [43].

Характерною рисою низькоступеневого хронічного запалення є його тривалий перебіг, що супроводжується SIR у вигляді посиленого

вироблення про- та протизапальних цитокінів, ROS / RNS, білків гострої фази, продуктів ПОЛ тощо [19, 41, 44, 54, 65, 109, 206, 323], які можна використовувати як його діагностичні маркери [19, 43, 281, 323]. Проте наразі немає числових граничних значень для підвищеного вмісту медіаторів запалення для визначення SIR. Рис. 1.1 ілюструє відмінності хронічного дифузного запалення слабкої інтенсивності від гострого запалення. Перше характеризується підвищеними рівнями ІЛ-6 і СРР в крові за відсутності очевидних негайних тригерів [121, 293].

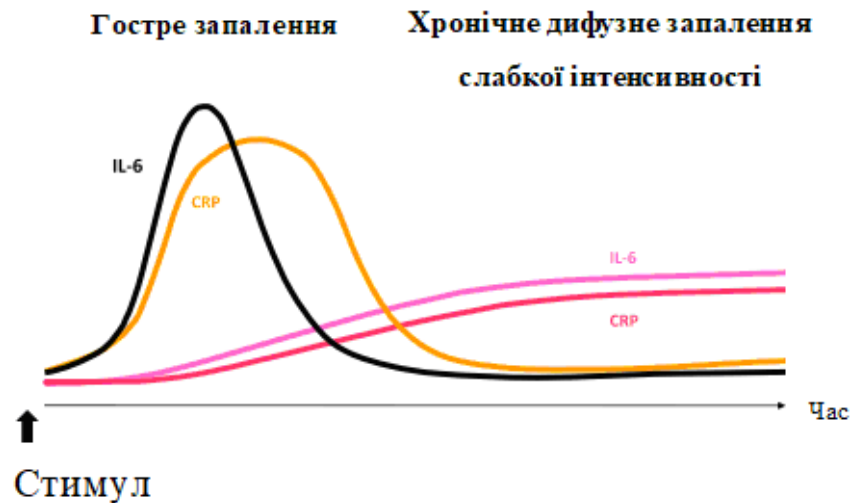


Рис. 1.1. Порівняльна характеристика гострого та хронічного дифузного запалення (адаптовано за [121]).

Гостра запальна реакція (зліва) проявляється як відповідь на флогогенні чинники, що включає швидке підвищення у сироватці крові концентрації ІЛ-6 та СРР. Їх вміст поступово знижується та нормалізується при видужанні. При хронічному дифузному запаленні (праворуч) відмічається стійке підвищення рівнів ІЛ-6 та СРР, яке, хоча і не досягає пікових рівнів, досягнутих за умов гострої відповіді,

характеризує цей процес як низькоступеневу, системну та перманентну відповідь.

Окрім IL-6 і CRP, велика кількість клітинних і молекулярних запальних компонентів бере участь у патогенезі SIR або виробляється внаслідок запального процесу, що призводить до SIR. У літературі описано широкий спектр таких сполук [121, 147, 149, 223, 293]:

1) цитокіни та їх розчинні рецептори або пов'язані з ними молекули, як-от IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, IL-18, інтерферон- α та інтерферон- β , TNF- α та його розчинні рецептори 1 і 2 (sTNFR-1 і sTNFR-2);

2) СС хемокінові ліганди 2, 3 і 5;

3) молекули адгезії, як-от васкулярна молекула клітинної адгезії 1, молекула міжклітинної адгезії 1 і E-селектин;

4) реактанти гострої фази, як-от CRP, сироватковий амیلлоїд А, церулоплазмін, фібриноген, прокальцитонін, сіалові кислоти тощо. Цей список продовжує швидко зростати.

В літературі вказується на наявність складних причинно-наслідкових відносин між низькоступневим запаленням та іншими патологічними процесами, захворюваннями чи синдромами, що реалізуються за принципом порочного кола [43]. Так, у кишковому епітелії хронічне запалення викликає дисбіоз; у жировій тканині – підвищення утворення ROS та інтенсивності запалення, викликаного LPS; у печінці – збільшення продукції CRP, інших білків гострої фази та прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1, IL-6 тощо); у підшлунковій залозі – дисфункцію β -клітин та зменшення секреції інсуліну; в скелетних м'язах – зростання інсулінорезистентності та зменшення окиснення жирних кислот.

Вирішальне значення у продукції прозапальних цитокінів мають макрофаги. Такі чинники, як TNF- α , IL-6 та IL-1 β , діючи аутокринно та

паракринно, посилюють інсулінорезистентність, перешкоджають передачі сигналу інсуліну в периферичних тканинах шляхом активації c-Jun N-кінцевої кінази (JNK) і NF-κB. Ці шляхи активуються в багатьох тканинах при ожирінні та цукровому діабеті 2 типу, а також відіграють центральну роль у розвитку хронічного дифузного запалення в різних тканинах [114].

Низка клінічних та експериментальних досліджень доводить негативну дію SIR на СЗ. Так, у всіх обстежених пацієнтів з метаболічним синдромом (n=82), що включає як компонент SIR, було виявлено розвиток сіаладенозу піднижньощелепних і привушних СЗ, головним чином його інтерстиціальну форму [4, 5]. У таких хворих у СЗ виявлялося звуження проток III-V порядку, явища склерозу та ліпоматозу строми, вогнищеві лімфоїдні інфільтрати [3].

Найчастішою клінічною ознакою ураження СЗ при метаболічному синдромі, ожирінні, цукровому діабеті 2-го типу, серцево-судинних захворюваннях, що є наслідками низькоступеневого запалення, є ксеростомія [85, 168, 190, 232, 246], ускладненнями якої є дисбіоз ротової порожнини, карієс, дисфункція жування та ковтання, дисгевзія та ін. [93, 266].

Примітно, що функціональна активність СЗ значною мірою може свідчити про адаптивні можливості та реакції на рівні цілісного організму [13], тому дослідження слини може надавати цінну інформацію, важливу для діагностики та прогнозування різних захворювань, розвиток яких пов'язаний з хронічним дифузним запаленням [13, 135, 157, 237, 244, 249, 296, 316]. Одним з можливих підходів є визначення показників метаболізму і регуляторних молекул з урахуванням добового ритму, наприклад, порівнюючи їх вранці та ввечері, оскільки існує зв'язок між станом циркадіанного осцилятора та

продукцією прозапальних цитокінів, активацією імунних клітин тощо [37].

Виявлено збільшення продукції маркерів оксидативного та / або нітрозативного стресу в СЗ при розвитку низки захворювань, патогенетично пов'язаних з хронічним дифузним запаленням слабкої інтенсивності та SIR, а саме метаболічному синдромі, ожирінні та цукровому діабеті 2-го типу [125, 208, 210, 217, 218, 253, 312], серцево-судинних захворюваннях [184, 185], інсультах [154, 207, 209], хронічній патології нирок [211, 229], хронічному пародонтиті [119], псоріазі [272], злоякісних пухлинах [258].

В експериментах на білих щурах порушення функціонально-метаболічного стану СЗ було продемонстровано при відтворенні різних моделей патологічних процесів, асоційованих з хронічним дифузним запаленням слабкої інтенсивності (застосування вуглеводно-ліпідної висококалорійної дієти, глутамат-індуковане ожиріння, LPS-індукована SIR). За цих умов виявлено пригнічення активності орнітиндекарбоксилази та АА, розвиток ОНС, дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом зі зростанням загальної протеолітичної активності на тлі зниження протеїназної активності [15, 17, 18, 24-26, 100, 186, 313].

При відтворенні ожиріння встановлено дисбаланс продукції адипоцитокінів у жировій тканині щурів (збільшення рівня лептину та зниження рівня адипонектину) [16]. За цих умов виявляються дистрофічні зміни у кінцевих відділах ПСЗ і протоках [14].

Відтворення LPS-індукованої SIR (шляхом внутрішньоочеревинного введення LPS протягом 8 тижнів) супроводжується збільшенням продукції SAR у тканинах ПСЗ щурів. Авторами було виявлено порушення механізму авторегуляції фізіологічного рівня NO у СЗ, що призводило до одночасного

збільшення утворення NO через NO-синтазний та нітрат- / нітритредуктазний механізм, наслідком чого був розвиток окисно-нітрозативного стресу [308].

Серед механізмів негативної дії прозапальних цитокінів на СЗ припускають їх здатність порушувати вхід Ca^{2+} через іонний канал інозитолтрифосфатного рецептора в ацинарні клітини, наслідком чого є неадекватне агоніст-індуковане надходження цих іонів, що супроводжується розладами екскреції слини [101].

Важливою ланкою патогенезу хронічного дифузного запалення, що викликає тривалу гіперцитокінемію та реакцію гострої фази, є перманентна активація транскрипційних факторів, зокрема, NF- κ B, AP-1, STAT-3 у макрофагах, лімфоцитах, адипоцитах та інших клітинах [7, 20, 22, 23, 36].

Нещодавні дослідження доводять роль наведених чинників у патогенезі функціонально-метаболічних розладів у СЗ. Виявлено, що розвиток ОНС у тканинах СЗ, який супроводжується порушенням їхньої функції, при відтворенні експериментального метаболічного синдрому та LPS-індукованої SIR є NF- κ B-залежним процесом [24, 25, 28].

Як відомо, NF- κ B сигналізація є основним сигнальним шляхом у патогенезі SIR, що активується різними фізичними та хімічними чинниками (радіацією, ультрафіолетовим опроміненням, підвищеним тиском, ROS / RNS, форболовими ефірами тощо), інфекційними агентами (бактеріями, вірусами, паразитами та їх продуктами), сигнальними молекулами (гормонами, цитокінами, факторами росту, циклічним аденозинмонофосфатом тощо). Серед мішеней дії NF- κ B є різні гени, задіяні в імунній, гострофазовій і запальній відповідях, зокрема, гени TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 та інших хемокінів; індукцибельних ферментів (iNOS, циклооксигенази-2); молекул адгезії; головного комплексу гістосумісності; білків комплементу; факторів, що

контролюють клітинний цикл; інгібіторів і активаторів апоптозу [227, 283].

Примітно, що введення алкоголю також здатне активувати NF- κ B [175, 230]. Показано, що гостре (одноразове) та хронічне введення етанолу щурам викликає активацію TLR4-залежної сигналізації в префронтальній корі з подальшим збільшенням рівнів мРНК NF- κ B та прозапальних цитокінів (IL-1 β і TNF- α), що призводить до тривалого запального процесу [1].

У той же час науковці неоднозначно висвітлюють вплив алкоголю на концентрацію цитокінів та білків гострої фази у сироватці крові людей та тварин. З одного боку, вже через 4 години після вживання алкоголю суттєво збільшується вміст у сироватці крові біомаркерів запальної реакції (IL-6, TNF- α , CRP, малонового діальдегіду та 8-ізопространу), які, на думку дослідників, впливають на тяжкість похмілля [285]. При зловживанні алкоголем виявлено дозозалежне лінійне збільшення концентрації CRP [131, 245]. Показано, що такі ознаки SIR, як нейтрофільний лейкоцитоз, підвищення рівня CRP, збільшення швидкості осідання еритроцитів, підвищення рівня фібриногену та феритину, наростають по мірі розвитку у хворих алкогольного гепатиту [62].

З іншого боку, систематичний огляд експериментальних і клінічних досліджень з прийому алкоголю і змін при цьому продукції цитокінів та гострофазових білків виявив, що зв'язок між споживанням етанолу та рівнями CRP, IL-6 і TNF- α є несуттєвим [8]. Повідомляється про можливість зменшення вмісту CRP у людей, які помірно споживають алкоголь [87, 269]. При цьому, споживання алкоголю від легкого до помірного ступеня зменшує поширеність інших ознак метаболічного синдрому, виявляє сприятливий вплив на ліпідний статус, окружність талії, рівні інсуліну натще та HbA1c [150, 182, 259]. Ця

асоціація була найсильнішою серед білих, а також серед любителів пива та вина [150].

Таким чином, у сучасних літературних джерелах повідомляється про зв'язок хронічного дифузного запалення та структурно-функціональних і метаболічних розладів СЗ, які клінічно виявляються у розвитку сіалоаденозу. У патогенезі хронічного дифузного запалення та запально-дистрофічних захворювань СЗ значну увагу приділяють активації певних факторів транскрипції, зокрема – NF-κB. Проте механізми алкогольного ураження слинних залоз за умов хронічного дифузного запалення та SIR залишаються нез'ясованими.

1.3. Рослинні поліфеноли – модулятори факторів транскрипції як засоби попередження та патогенетичної терапії алкоголь-індукованих уражень внутрішніх органів, хронічного дифузного запалення та патології слинних залоз

Усі рослинні поліфенольні сполуки поділяються на фенілпропаноїди та гідролізовані таніни (ефіри галової кислоти з глюкозою та іншими цукрами). Фенілпропаноїди є найбільшою групою природних поліфенолів, значна частина яких є фітоалексинами, що захищають рослини від ураження різними патогенами. До фенілпропаноїдів належать декілька структурно різнорідних груп: флавоноїди, куркуміноїди, стильбеноїди, кумарини, глікозильовані фенілпропаноїди, ізофлавоноїди та лігніни [31, 34, 52, 58, 66].

Показано, що рослинні поліфеноли мають широкий діапазон біологічної дії (протизапальну, протиалергенну, противірусну, антиагрегантну, ангіопротективну тощо) [96, 108, 120, 138, 153, 203, 215, 288, 299]. Встановлено зв'язок між споживанням поліфенолів та зменшенням смертності від серцево-судинної патології у людей

похилого віку. Виявлено суттєву антиканцерогенну дію природних поліфенолів [97, 250, 314, 315].

Саме із вмістом поліфенолів пов'язують позитивну дію алкогольних напоїв (вина) на організм людей, зокрема їхню антиатерогенну дію [132, 146, 162, 247, 256]. Виявилось, що червоне вино порівняно з білим містить більшу кількість поліфенолів, серед яких особливе значення має стильбен ресвератрол. Найвища концентрація поліфенолів у слині досягається через 30 хв після вживання вина, а потім відбувається її зниження впродовж 240 хв [286]. При цьому значно покращується антиоксидантний статус слини [286] та знижуються в ній рівні білків – маркерів запалення [235, 275].

Наукові дослідження підтверджують, що червоне виноградне вино, винятково багате на поліфеноли, впливає на тривалість життя [30, 31, 146]. Відомо, що в північних регіонах Франції, а також на півночі Європи та США, де вживають переважно міцні спиртні напої (горілку, віскі, джін, ром, кальвадос тощо) виявляється високий рівень алкоголізму та пов'язаних із ним соціальних проблем, у тому числі скорочення термінів життя населення працездатного віку. В той же час у мешканців виноробних районів відмічається зростання тривалості життя. Опитування 1300 довгожителів у віці понад 80 років показало, що всі вони регулярно вживали вино у складі харчового раціону, починаючи з молодих років і до глибокої старості (наведено за [31]). На півдні Франції у Жиронді на 100 тисяч жителів було знайдено 1930 осіб віком 80-85 років. На півночі Франції, у Кальвадосі, не виявлено жодного довгожителя.

Жанна Кальман, найстаріша на час інтерв'ювання мешканка планети, яка відсвяткувала у 1997 році своє 122-річчя, підкреслювала, що своїм винятковим довголіттям вона зобов'язана не лише клімату та продуктам харчування свого рідного Провансу, але також портвейну та

шоколаду – двом продуктам, особливо багатим на поліфеноли, які вона вживала щодня (наведено за [31]). Жителька Австралії Евелін Майнс, якій у грудні 2021 р. виповнилося 100 років, секретом довголіття називає наполегливу працю та біле кріплене вино херес, що також містить значну кількість поліфенолів [104].

С. Фоменко та Н. Кушнерова [67] показали, що поліфенольний комплекс із гребенів винограду активує процес відновлення ацетальдегіду в етанол і цим знижує його концентрацію в організмі, що перешкоджає формуванню алкогольної залежності у людини. Дослідники встановили, що застосування рослинних поліфенолів перешкоджає розвитку жирової інфільтрації печінки при хронічній алкоголізації. Встановлено, що введення екстракту поліфенолів винограду значно знижує рівень вільних жирних кислот у плазмі крові, зменшує активність печінкових ферментів та нормалізує обмін ліпідів у печінці мишей зі стеатогепатитом.

Проте, наявність поліфенолів у алкогольних напоях може справляти негативну дію на зуби, зокрема, викликати при частому вживанні алкоголю їх некаріозне руйнування, у тому числі ерозії зубів, чому, на думку науковців, сприяє осадження білків слини, багатих на пролін [236].

Виявлена позитивна дія екстрактів, отриманих з винограду, що виявляють антиоксидантні, фітоестрогенні та стрес-протекторні властивості, щодо патологічних проявів експериментального метаболічного синдрому та психоемоційного стресу [9-12, 29, 290]. В Україні Інститутом винограду та вина «Магарач» (м. Ялта) вироблявся харчовий концентрат «Еноант» за технічними умовами, що нормують вміст фенольних сполук у продукті на рівні 18-20 г/дм³ [59]. Вміст мономерних флавоноїдів винограду у «Еноанті» багаторазово перевищував їх наявність у сухих винах типу «Каберне».

Безліч біологічних ефектів рослинних поліфенолів реалізується за допомогою взаємодії з різноманітними мішенями: від білків до малих молекул та іонів. Однак основну увагу приділяють результатам взаємодії рослинних поліфенолів з ROS / RNS [52, 58, 66]. Встановлено, що поліфеноли є ефективними скевенджерами SAR, константа швидкості 2-го порядку знаходиться в діапазоні від 1 до $20 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (епігалокатехін-3-галат – $20.0 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, кверцетин – $5.0 \times 10^4 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) [52]. Для захисту від окиснення досить навіть невеликої домішки фенолів – 0.01-0.02% [34].

Флавоноїди. Найчисленнішою групою поліфенолів є флавоноїди. Ця родина рослинних пігментів включає понад чотири тисячі сполук. В основі структури флавоноїдів лежить флавонове ядро (2-фенілхроман), що включає три кільця – А, В і С [52].

Катехіни. На відміну від інших класів флавоноїдів катехіни зазвичай зустрічаються не у глікозильованій, а у вільній формі (мономерні флаван-3-оли). Як мономерні, так і олігомерні катехіни можуть утворювати 3-О-галат в результаті приєднання через гідроксильну групу в 3 положенні ефіру галової кислоти (галювання) [52]. Наприклад, епігалокатехін-3-галат є найактивнішим катехіном зеленого чаю (*Camellia sinensis*) [30, 31, 58, 66].

Численні наукові дослідження підтверджують велике значення катехінів у профілактиці та лікуванні різних захворювань, у тому числі тих, що супроводжуються SIR [69, 71, 74]. Окрім того, епігалокатехін-3-галат, виділений з листя чаю, виявляє антиканцерогенну дію завдяки здатності ініціювати апоптоз у неопластичних клітин С3 [301]. Припускають, що ця дія пов'язана з впливом катехінів на регуляторні системи клітин, і зокрема на тирозинкінази [66]. Водночас, на ефекти епігалокатехіну-3-галату можуть впливати сироватковий альбумін і α -амілаза слини, зв'язуючи цей біофлавоноїд [165, 198, 305].

Здатність епігалокатехіну-3-галату пригнічувати запалення, клітинну трансформацію, проліферацію, метастазування пояснюється його взаємодією з різними молекулярними мішенями в клітині, включаючи транскрипційні фактори [58, 66, 233, 301].

Епігалокатехін-3-галат розглядається, перш за все, як індуктор Nrf2, що забезпечує протеоліз інгібіторного протеїну Keap1, після чого відбувається ядерна транслокація транскрипційного фактора Nrf2 та активація цис-регуляторного ехансеру, відомого як антиоксидант-респонсивний елемент (ARE) [141, 177, 277]. Цей шлях посилює активність низки ферментів II фази біотрансформації ксенобіотиків (глутатіон-S-трансферази, NAD(P)H: хіноноксидоредуктази, уридин-5-дифосфат-глюкуронілтрансферази, гемоксигенази-1 та ін.), що мають антиоксидантні властивості та зменшують ознаки запалення [32, 33, 57].

У лабораторії Q.P. Dou було показано, що поліфеноли зеленого чаю (особливо епігалокатехін-3-галат) є потужними та специфічними інгібіторами хімотрипсиноподібної активності 26S протеасоми як *in vitro*, так і *in vivo* [303]. Це порушує від'єднання від NF-κB інгібіторного білка IκB та його убіквітинзалежний протеасомний протеоліз, що унеможлиблює активацію NF-κB. Окрім цього, епігалокатехін-3-галат може активувати каспаза-опосередковане протеолітичне розщеплення субодиниці NF-κB / p65 [161] та пригнічує активність ІККβ [304].

Було також виявлено, що епігалокатехін-3-галат здатний стримувати канцерогенез в різних тканинах шляхом інгібування мітоген-активованих протеїнкіназ (МАРК) та транскрипційного фактора AP-1 [97, 118, 226].

Нещодавно було показано, що застосування епігалокатехіну-3-галату за умов LPS-індукованої SIR істотно пригнічує розвиток ОНС в тканинах ПСЗ щурів, знижуючи продукцію ROS /RNS, що супроводжується покращенням функціонального стану СЗ [27]. У іншій

роботі автори підкреслюють роль епігалокатехіну-3-галату в обмеженні за умов введення LPS деполімеризації білків позаклітинного матриксу СЗ (колагену, протеогліканів та глікопротеїдів) [307], що беруть участь у морфогенезі та диференціації СЗ, забезпечують їхні механічні властивості, виступають як резервуари для факторів росту та позаембранних амінокислотних петель аквапорину 5 [130, 260, 276].

Проте залишається нез'ясованою роль біофлавоноїду епігалокатехіну-3-галату на СЗ за умов їх алкогольного ураження, зокрема на тлі SIR.

Флавори та флавоноли. До похідних флавону належать флавоноли. Ці найбільш окиснені форми флавоноїдів широко представлені в рослинному світі. Основними замісниками у флавонолах і флавонолах є -ОН- і -ОСН₃-групи. Виявлено понад 210 природних флавонолових агліконів, з них найвідоміші – кверцетин, кемпферол, ізорафнетин та мірицетин. Кверцетин відноситься до флавононів з подвійним зв'язком між С-2 і С-3 кільця С, до їх найбільш окисненого класу [56].

Кверцетин, окрім того, що є блокатором ланцюгових реакцій, викликаних радикалами різної хімічної будови, може бути агентом, що утворює комплексні хелатні сполуки з металами змінної валентності [56, 127, 197]. У той же час кверцетин, як і деякі інші поліфеноли, може впливати на утворення RNS – відновлює нітрит-іони до NO, у т.ч. у слині [278].

Структурно-хімічні особливості будови молекул флавоноїдів, у тому числі і кверцетину, лежать в основі їх високоселективної афінної взаємодії та інгібування низки ферментів – ліпоксигенази, циклооксигенази та ксантиноксидази [56, 127, 197]. Слід зазначити, що інгібувальна дія кверцетину щодо ліпоксигенази значно сильніша, ніж щодо циклооксигенази.

Варто звернути увагу на дані про взаємодію кверцетину з гематопротейн-цитохром Р-450-вмісними монооксидазами (зокрема, з ізоформами СYP1A1, СYP1A2, СYP1B1, СYP3A4 тощо) [88, 140]. В основі цього ефекту також лежить високоселективний механізм пригнічення функціонування ізоформ цитохрому Р-450, який часто безпосередньо пов'язаний зі структурними особливостями більшості флавоноїдів.

Поряд з цим, за сучасними уявленнями, антиоксидантна дія кверцетину, його глікозидів та метаболітів, яка є одним із механізмів реалізації багатьох його фармакологічних властивостей, у значній мірі пов'язана з їх здатністю пригнічувати NF-κB-сигналізацію та активувати фактор транскрипції Nrf2 [113, 251, 255].

Молекулярно-біологічні дослідження показали, що кверцетин пригнічує активацію NF-κB шляхом інгібування 26S протеасоми, яка забезпечує убіквітинзалежний протеоліз інгібіторного білка IκB, що утворює комплекс з димерами білків родини NF-κB [176]. Внаслідок цього не відбувається експресія генів, що кодують біосинтез низки прозапальних цитокінів і прооксидантних протеїнів [199]. Інше дослідження вказує на можливість кверцетину зменшувати синтез білка p65, що належить до родини NF-κB [192].

Виявлено, що індукція кверцетином фактора транскрипції Nrf2 та збільшення експресії гемоксигенази-1 також може призводити до порушення активації NF-κB [183].

Показано, що саме з впливом на транскрипційні фактори, а не з прямою інгібувальною дією, пов'язаний гальмівний вплив кверцетину на концентрацію прозапальних цитокінів IL-1β, IL-6, IL-8 та TNF-α [222].

Лише незначна кількість досліджень висвітлюють ефекти кверцетину на СЗ. Виявлено, що цей біофлавоноїд збільшує експресію

аквапорину 5 і поглинання кальцію, а також пригнічує окиснювальний стрес і запальні реакції, викликані радіаційним впливом, що свідчить про те, що застосування кверцетину може бути ефективним методом лікування порушеної секреції слини [279].

О.О. Швайковська та співавт. [76] при моделюванні LPS-індукованої SIR виявили здатність водорозчинної форми кверцетину (корвітину) при внутрішньоочеревинному введенні щурам пригнічувати в тканинах ПСЗ продукцію SAR, зменшувати в них активність iNOS, знижувати концентрацію PNT та вторинних продуктів ПОЛ, але без вірогідного зрушення вмісту SNT. Ці зміни супроводжуються покращенням функціонального стану ПСЗ.

Проте залишається нез'ясованою роль кверцетину при його пероральному прийомі на СЗ за умов їх алкогольного ураження, зокрема на тлі SIR.

Куркуміноїди. Термін куркуміноїди відноситься до речовин, екстрагованих з кореня куркуми (*Curcuma longa*). В екстракті куркуми 75-95% становить куркумін. Куркуму використовують як приправу, вона є головним компонентом загальновідомої спеції – карі. Крім того, куркуму здавна застосовували у народній медицині як протизапальний засіб [52].

Ці поліфеноли мають виражену протизапальну та антиоксидантну дію. Досить інтенсивно досліджуються їхній протипухлинний потенціал [31, 82]. Захисна дія куркуміну (диферулоїлметану) проти оксидативного та нітрозативного стресу доведена у дослідженнях *in vitro* та *in vivo* [72, 73, 82, 95, 145, 171, 178, 242, 320].

Сучасна наука виявила, що куркумін опосередковує свої ефекти шляхом модуляції кількох важливих молекулярних мішеней, включаючи фактори транскрипції (наприклад, NF-κB, AP-1, Egr-1, β-катенін та PPAR-γ – англ. peroxisome proliferator activated receptor γ), ферменти

(наприклад, циклооксигеназа-2, 5-ліпоксигеназа, iNOS та гемоксигеназа-1), білки клітинного циклу (циклін D1 та p21), цитокіни (TNF- α , IL-1, IL-6 та хемокіни), рецептори (наприклад, EGFR і HER2) та молекули клітинної адгезії [267]. Виявлено обмеження куркуміном фосфорилування I κ B через пригнічення IKK [238] та індукцію системи Nrf2 / ARE [94].

Куркумін також здатний гальмувати NF- κ B-сигналізацію, що індукується іонізуючою радіацією, в клітинах злоякісних пухлин різної локалізації [90, 191]. Крім того, вплив куркуміну торкається супресії експресії β -глікопротеїнів лейкозних клітин, асоційованих з резистентністю до протипухлинних антибіотиків за умов таргетування NF- κ B [124]. Синтетичний аналог куркуміну (3,5-біс(2-флуоробензилідин) піперин-4) також викликає протипухлинний ефект шляхом пригнічення активності IKK [179].

Захисні ефекти куркуміну виявляються і при хронічних алкоголь-індукованих ураженнях внутрішніх органах. Наприклад, у печінці алкоголізованих мишей куркумін значно покращує функцію мітохондрій, зменшуючи відкриття мітохондріальної пори зі збільшенням трансмембранного потенціалу, сприяє підвищенню активності Na⁺/K⁺-АТФази, Ca²⁺-АТФази та Ca²⁺/Mg²⁺-АТФази та ослабленню оксидативного стресу [292]. Куркумін за цих умов посилює експресію PGC-1 α (англ. peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α), транскрипційного фактора Nrf1 і Mn-супероксиддисмутази в тканинах печінки. Цей поліфенол також послаблював запалення шляхом інгібування шляху I κ B α – NF- κ B, що зменшувало продукцію TNF, IL-1 β та IL-6.

Примітно, що нокдаун Nrf2 посилює вплив алкоголю на пошкодження печінки та некроптоз і навіть скасовує інгібуючий ефект куркуміну на некроптоз. Окрім того, активований Nrf2 куркуміном

пригнічує експресію p53 як в печінці, так і в культивованих гепатоцитах під впливом алкоголю [204]. На підставі цих даних автори зробили висновок, що куркумін є чудовим кандидатом для лікування алкогольного ураження печінки.

Позитивний ефект куркуміну в профілактиці та лікуванні алкогольного ураження печінки також підтверджено в інших дослідженнях [193, 254, 319]. Проте, А.І. Ghoneim [155] повідомляє, що гепатопротективну дію при надходженні етанолу мають тільки низькі концентрації куркуміну, зменшуючи ПОЛ і вивільнення цитохрому с. Більш високі концентрації, навпаки, здатні провокувати виснаження глутатіону, активацію каспази-3 і гепатотоксичність.

Незначна кількість досліджень стосується дії куркуміну на СЗ. Показано, що куркумін зменшує тяжкість захворювання та покращує стан СЗ у пацієнтів із первинним синдромом Шегрена, знижує експресію мРНК та секрецію ІЛ-6 тканинами СЗ [173].

При дослідженні привушних залоз щурів лінії Sprague Dawley виявлено захисну дію куркуміну під час радіаційного опромінення, що було підтверджено морфологічними методами [201].

Проте закономірності дії куркуміну при алкогольному ураженні СЗ та за умов SIR залишаються нез'ясованими.

Стильбеноїди. Одним з найбільш відомих стильбеноїдів є ресвератрол. Він є похідним транс-стильбену (3,5,4'-тригідрокси-транс-стильбен). У значних кількостях він міститься в ягодах (особливо у шкірці та насінні) багатьох рослин, включаючи виноград, арахіс, шовковицю, томати, журавлину, чорницю та брусницю [31, 58, 66, 300]. Вважається, що одним з найголовніших джерел ресвератролу є натуральне червоне вино, що містить від 0.1 до 14.3 мг/л цього поліфенолу [31, 123, 300].

Ресвератрол виявляє багатогранну біологічну активність, включаючи протизапальну, імуномодулювальну, антипроліферативну та антиоксидантну дію [98, 117, 172, 205, 224, 239, 257, 318].

Численними експериментальними та клінічними дослідженнями підтверджено роль ресвератролу як скевенджеру SAR, пероксильних та гідроксильних радикалів за умов ОНС [64, 75, 195, 202, 284]. Доведено здатність цього поліфенолу перешкоджати передачі сигналів запалення шляхом пригнічення фосфоліпази А2 [268].

Перше повідомлення про молекулярні механізми дії ресвератролу було опубліковане у 2003 році [166]. У цій роботі було показано, що ресвератрол може модулювати активність SIRT1, критично важливої деацетилази, яка впливає на статус ацетилювання p53 і ферментів репарації ДНК.

Нині найбільш вивченими є SIRT1-опосередковані реакції деацетилювання білків, переважно локалізованих у ядрах різних видів клітин [38]. Мішенями SIRT1 виступають транскрипційні фактори NF-κB, FoxO 1 і 3 (англ. forkhead box protein O), STAT-3 (англ. signal transducer and activator of transcription 3), p53, HEY2 (англ. hairy/enhancer-of-split related with YRPW motif protein 2), PPAR-γ та їх транскрипційний коактиватор-1α (PGC-1α). полі(АДФ-рибозо)полімераза 1, АМФ-активована протеїнкіназа, апуринова / апіримідинова ендонуклеаза 1, рецептор ангіотензину II 1-го типу, естрогеновий рецептор-α, андрогеновий рецептор, стироловий регуляторний елемент, що зв'язує білок 1, білки UCP 2 і 3 (англ. uncoupling proteins), фосфоенолпіруваткарбоксікіназа, фруктозо-1,6-дифосфатаза, глюкозо-6-фосфатаза, гістони H1, H3 і H4 [38, 98, 117, 172, 205, 224, 257, 318].

Саме з пригніченням NF-κB, що індукується LPS або прозапальними цитокінами, пов'язують антиоксидантні властивості

ресвератролу у моноцитах, ендотеліоцитах, мієлоїдних та дендритних клітинах [214, 271, 321].

Показано, що ресвератрол зменшує SIRT1-залежне ацетилювання субодиниці NF-κB RelA / p65. Цей поліфенол також послаблює фосфорилювання ключового регулятора автофагії – mTOR (англ. mammalian target of rapamycin, або зараз офіційно – mechanistic target of rapamycin kinase) та рибосомного білка S6 у ссавців, одночасно полегшуючи перебіг запалення. Дослідники демонструють, що ресвератрол через SIRT1 пригнічує ознаки запального процесу, викликаного TNF-α, що свідчить про те, що SIRT1 є ефективною мішенню для регулювання запалення [321].

Лише незначна кількість досліджень висвітлює ефекти ресвератролу на СЗ. Виявлено його здатність захищати СЗ від негативного впливу іонізуючого опромінення, з чим дослідники пов'язують його великий потенціал для успішної променевої терапії в клінічній практиці [270, 302]. При цьому застосування ресвератролу значно знижувало рівень вторинних продуктів ПОЛ (малонового діальдегіду) як в привушних, так і в ПСЗ після опромінення щурів [270].

Введення ресвератролу не опасистим діабетичним мишам (лінія NOD, англ. Non-obese diabetic), у яких відбувається втрата функції сльозових і слинних залоз (модель синдрому Шегрена), призводить до збільшення секреції слини та експресії протизапального цитокіну IL-10 у СЗ [167].

Така дія ресвератролу на СЗ дозволяє сподіватися на його позитивний вплив на функціонально-метаболічний стан цих органів при алкогольному ураженні та SIR.

Таким чином, у літературі широко обговорюються цито-, гісто- та органопротекторні властивості природних поліфенолів – біофлавоноїдів

(катехинів і флавонолів), куркуміноїдів і стильбеноїдів, пов'язаних з модуляцією редоксчутливих транскрипційних факторів. Лише одиничні публікації підкреслюють позитивний вплив деяких біофлавоноїдів на метаболізм і функції СЗ при SIR. Проте механізми дії рослинних поліфенолів на патогенез алкогольного ураження СЗ, у тому числі на тлі SIR, залишаються нез'ясованими, що обґрунтовує актуальність цього дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експериментальна частина дисертаційного дослідження виконана на 56 щурах лінії Wistar масою 205-220 г. Тварин утримували за стандартних умов віварію на стандартному харчовому раціоні при сталій температурі та вологості повітря ($t=20-25$ °С, вологість 40–45 %) за біоетичними принципами, викладеними у Європейській конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для досліджень та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Усі маніпуляції з тваринами проводили згідно з вимогами, зазначеними в Законі України № 3477-IV від 21.02.2006 р. зі змінами «Про захист тварин від жорстокого поводження», наказом Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 1.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Дотримання цих вимог засвідчено висновком комісії з питань етики Чорноморського національного університету імені Петра Могили (протокол № 19 від 14 березня 2023 р.).

Групування експериментальних тварин. Щури було розподілено на 8 груп:

- 1-ша група (контрольна) включала тварин, яким внутрішньошлунково через зонд вводили ізотонічний розчин хлориду натрію («плацебо») двічі на день ($n=7$);
- 2-га – відтворювали алкогольне ураження СЗ;
- 3-тя – моделювали LPS-індуковану SIR ($n=7$);
- 4-та – алкогольне ураження СЗ відтворювали протягом 2-х останніх тижнів моделювання LPS-індукованої SIR ($n=7$);
- тваринам 5-ї групи під час моделювання алкогольного ураження СЗ на тлі LPS-індукованої SIR вводили куркумін ($n=7$);

- щурам 6-ї та 7-ї груп під час моделювання алкогольного ураження СЗ на тлі LPS-індукованої SIR призначали біофлавоноїди епігалокатехін-3-галат (n=7) та кверцетин (n=7) відповідно;

- тваринам 8-ї групи під час моделювання алкогольного ураження СЗ на тлі LPS-індукованої SIR вводили стильбеноїд ресвератрол (n=7).

Для дослідження використовували піднижньощелепні СЗ, які вилучали під інгаляційним наркозом із застосуванням ефіру діетилового стабілізованого єдиним блоком з великими під'язиковими з подальшим відсепаруванням останніх. Далі щури, що перебували у стані наркозу, зазнавали евтаназії шляхом декапітації.

Методика моделювання алкогольного ураження слинних залоз. Алкогольне ураження СЗ відтворювали шляхом внутрішньошлункового (через зонд) введення 40 %-го розчину етанолу в дозі 24 мг/кг 2 рази на день протягом 14 діб [310].

Методика відтворення системної запальної відповіді. Для моделювання SIR використовували LPS *Salmonella typhi* (пірогенал, «Медгамал», РФ), який вводили із розрахунку 4-х мінімальних пірогенних доз (по 0.4 мкг/кг маси) 3 рази протягом 1-го тижня та одноразово щотижнево впродовж наступних 7-ми тижнів [307].

Спосіб застосування поліфенолів та дози. Куркумін («Sigma-Aldrich, Inc.», USA) вводили внутрішньошлунково разом з 40%-м розчином етанолу у денній дозі 200 мг/кг [6].

Біофлавоноїди епігалокатехін-3-галат («Sigma-Aldrich, Inc.», USA) та кверцетин («Sigma-Aldrich, Inc.», USA) призначали внутрішньошлунково разом з 40%-м розчином етанолу у денній дозі 40 та 200 мг/кг відповідно [6, 252].

Ресвератрол («Sigma-Aldrich, Inc.», USA) вводили внутрішньошлунково разом з 40%-м розчином етанолу у денній дозі 5 мг/кг [219].

Імуноферментні методи дослідження. Концентрацію цитокінів, а саме IL-6 і 10, TNF- α , та CRP у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням Stat Fax 2100 Microplate Reader (Awareness Technology, Inc.) та відповідних наборів Rat ELISA Kit (MyBioSource.com, США).

Для оцінки функціонального стану ПСЗ у їх гомогенаті визначали концентрацію аквапорину 5 (AQP5) імуноферментним методом з використанням набору Rat Aquaporin 5 ELISA Kit (MyBioSource.com, США).

Біохімічні методи дослідження. Швидкість продукування в гомогенаті СЗ супероксидного аніон-радикала (SAR) оцінювали при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм з використанням спектрофотометру Ulab-101 з індукторами: NADH для оцінки вироблення SAR дихальним ланцюгом мітохондрій, NADPH – мікосомальними монооксигеназами та NOS, LPS *S. typhi* – NADPH-оксидазою лейкоцитів [51].

Для оцінки показників нітрозативного стресу у гомогенаті ПСЗ спектрофотометрично визначали активність загальної NOS (за різницею концентрації нітрит-іонів до та після інкубації гомогенату в середовищі, що містить L-аргінін та NADPH) [83] та її конститутивних ізоформ за умов додавання 1 %-го розчину аміногуанідину гідрохлориду (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США) [306].

Активність індукцибельної ізоформи NOS (iNOS) визначали за формулою: активність iNOS = активність загальної NOS – активність cNOS.

Для оцінки здатності cNOS у неспряженому стані продукувати SAR замість NO розраховували індекс спряження cNOS (CI) як відношення активності cNOS до швидкості вироблення SAR NADPH-залежними електронно-транспортними ланцюгами [225].

Для оцінки рівня активних форм азоту у тканинах СЗ визначали концентрацію пероксинітритів лужних та лужноземельних металів (PNT) [83] та низькомолекулярних S-нітрозотіолів (SNT) [152].

Рівень ПОЛ у гомогенаті ПСЗ оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТВА) з ТВА-активними продуктами (ТВАРС) забарвленого триметінового комплексу [39]. Стан антиоксидантного захисту оцінювали за приростом концентрації ТВАРС за час 1.5-годинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині, а також за активністю супероксиддисмутази (SOD) та каталази (CAT) [39].

Для оцінки функціонального стану ПСЗ у їх гомогенаті визначали активність α -амілази (АА) спектрофотометрично за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна, м. Дніпро).

Статистична обробка одержаних результатів. Отримані результати статистично обробляли з використанням пакету програм Microsoft Office Excel з розширенням Real Statistics. Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Уїлка. В разі нормального розподілу для порівняння варіаційних рядів використовували критерій t Стьюдента для незалежних вибірок. У іншому випадку використовували непараметричний метод – тест Мана-Уїтні.

РОЗДІЛ 3

РОЛЬ ОКИСНО-НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ В

МЕХАНІЗМАХ ФУНКЦІОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИХ РОЗЛАДІВ

СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ПРИ ЇХ АЛКОГОЛЬНОМУ

УРАЖЕННІ ТА СИСТЕМНІЙ ЗАПАЛЬНІЙ ВІДПОВІДІ

3.1. Маркери системної запальної відповіді при окремому та поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду

У здорових щурів концентрація прозапальних цитокінів у сироватці крові становила: TNF- α – 38.6 \pm 2.5 пг/мл, IL-6 – 21.5 \pm 1.6 пг/мл, а протизапального IL-10 – 21.6 \pm 1.3 пг/мл (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Вміст прозапальних і протизапальних цитокінів у сироватці крові

щурів при окремому та поєднаному введенні алкоголю та LPS

(M \pm m, n=28), пг/мл

Умови досліджу	TNF- α	IL-6	IL-10
Контроль	38.6 \pm 2.5	21.5 \pm 1.6	21.6 \pm 1.3
Введення LPS	61.3 \pm 3.0 *	38.6 \pm 1.5 *	10.6 \pm 0.9 *
Введення алкоголю	45.5 \pm 5.2	25.0 \pm 1.4	26.5 \pm 0.8 *
Введення алкоголю на тлі SIR	73.1 \pm 4.3 */**/**	49.6 \pm 4.0 */**/**	7.8 \pm 1.1 */**

Примітка:

- 1) * P<0.05 порівняно з контролем;
- 2) ** P<0.05 порівняно з групою з окремим введенням LPS;
- 3) *** P<0.05 порівняно з групою з окремим введенням алкоголю.

Введення LPS викликало підвищення в сироватці крові концентрації TNF- α – на 58.8 % ($p < 0.001$), IL-6 – на 79.5 % ($p < 0.001$). Концентрація IL-10 зменшувався на 50.9 % ($p < 0.001$). Тобто одержані результати підтверджують розвиток прозапальної гіперцитокінемії, що є ознакою SIR.

Застосування алкоголю згідно з умовами експерименту вірогідно на вмісті TNF- α та IL-6 у сироватці крові не позначалося, проте концентрація IL-10 перевищувала контроль на 22.7 % ($p < 0.01$).

Введення алкоголю на тлі SIR супроводжувалося збільшенням у сироватці крові концентрації прозапальних цитокінів. При цьому вміст TNF- α на 89.4 % ($p < 0.001$) перевищував значення контрольної групи, на 19.2 % ($p < 0.05$) та 60.7 % ($p < 0.01$) – результати груп з окремим введенням LPS та алкоголю відповідно.

Концентрація IL-6 за цих умов перевищувала значення контрольної групи – в 2.3 раза ($p < 0.001$), а результати груп з окремим введенням LPS та алкоголю – на 28.5 % ($p < 0.05$) та 98.4 % ($p < 0.001$) відповідно.

При цьому вміст IL-10 поступався результату контрольної групи – на 63.9 % ($p < 0.001$), а значенню групи з окремим введенням алкоголю – на 70.6 % ($p < 0.001$).

На рис. 3.1 наведено зміни концентрації іншого високочутливого маркеру SIR – С-реактивного протеїну (CRP) в сироватці крові, який є реактантом гострої фази запалення.

Показано, що у здорових щурів вміст CRP у сироватці становив 3.7 ± 0.1 нг/мл. Введення LPS викликало підвищення в сироватці крові концентрації CRP до 6.3 ± 0.2 нг/мл (на 69.0 %, $p < 0.001$), що також підтверджує адекватність моделі SIR.

Застосування алкоголю згідно з умовами експерименту збільшувало вміст CRP у сироватці крові до 4.7 ± 0.2 нг/мл (на 26.3 %, $p < 0.001$).

Введення алкоголю на тлі SIR супроводжувалося суттєвим збільшенням концентрації цього гострофазового білка – до 7.4 ± 0.2 нг/мл. При цьому вміст CRP на 97.5 % ($p < 0.001$) перевищував значення контрольної групи, на 16.8 % ($p < 0.01$) та 56.4 % ($p < 0.001$) – результати груп з окремим введенням LPS та алкоголю відповідно.

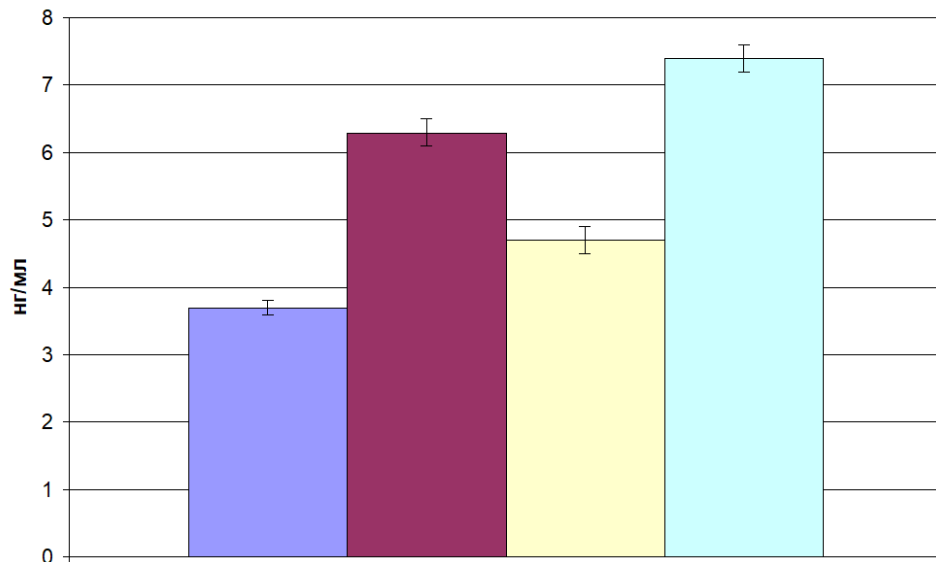


Рис. 3.1. Концентрація С-реактивного протеїну в сироватці крові у контрольних тварин (1); за умов окремого введення LPS (2); окремого застосування алкоголю (3); введення алкоголю на тлі SIR (4).

Висновки до п. 3.1:

1) внутрішньоочеревинне введення ліпополісахариду згідно з умовами експерименту викликає вірогідні зміни вмісту у сироватці крові щурів маркерних білків системної запальної відповіді, а саме прозапальну гіперцитокінемію, що супроводжується вірогідним збільшенням вмісту фактора некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіну-6 при зменшенні концентрації протизапального інтерлейкіну-10, а також

підвищення вмісту реактанта гострої фази запалення С-реактивного протеїну;

2) застосування алкоголю згідно з умовами експерименту вірогідно не позначається на концентрації у сироватці крові прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини-альфа та інтерлейкіну-6), проте збільшує вміст протизапального інтерлейкіну-10 при помірному підвищенні концентрації реактанта гострої фази запалення С-реактивного протеїну;

3) введення алкоголю на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді супроводжується зростанням прозапальної гіперцитокінемії, що не компенсується рівнем протизапального інтерлейкіну-10, а також істотним збільшенням вмісту С-реактивного протеїну, що перевищує такий при окремому введенні ліпополісахариду та 40 %-го етанолу.

3.2. Показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах ПСЗ при окремому та поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду

Для оцінки оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах ПСЗ досліджували джерела продукції SAR (мікросомальними монооксигеназами, дихальним ланцюгом мітохондрій, NADPH-оксидазою фагоцитів та NO-синтазою у «неспряженому» стані) [2].

Застосування NADPH як індуктора супроводжувалося генерацією SAR мікросомальними монооксигеназами в тканинах ПСЗ здорових щурів на рівні 14.55 ± 0.82 нмоль/с·г (рис. 3.2).

Введення LPS викликало підвищення вироблення SAR мікросомальними монооксигеназами в тканинах ПСЗ до 20.81 ± 0.61 нмоль/с·г (на 43.0 %, $p < 0.001$).

Застосування алкоголю згідно з умовами експерименту збільшувало генерацію SAR мітросомальними монооксигеназами в тканинах ПСЗ до 19.49 ± 0.75 нмоль/с·г (на 34.0 %, $p < 0.001$).

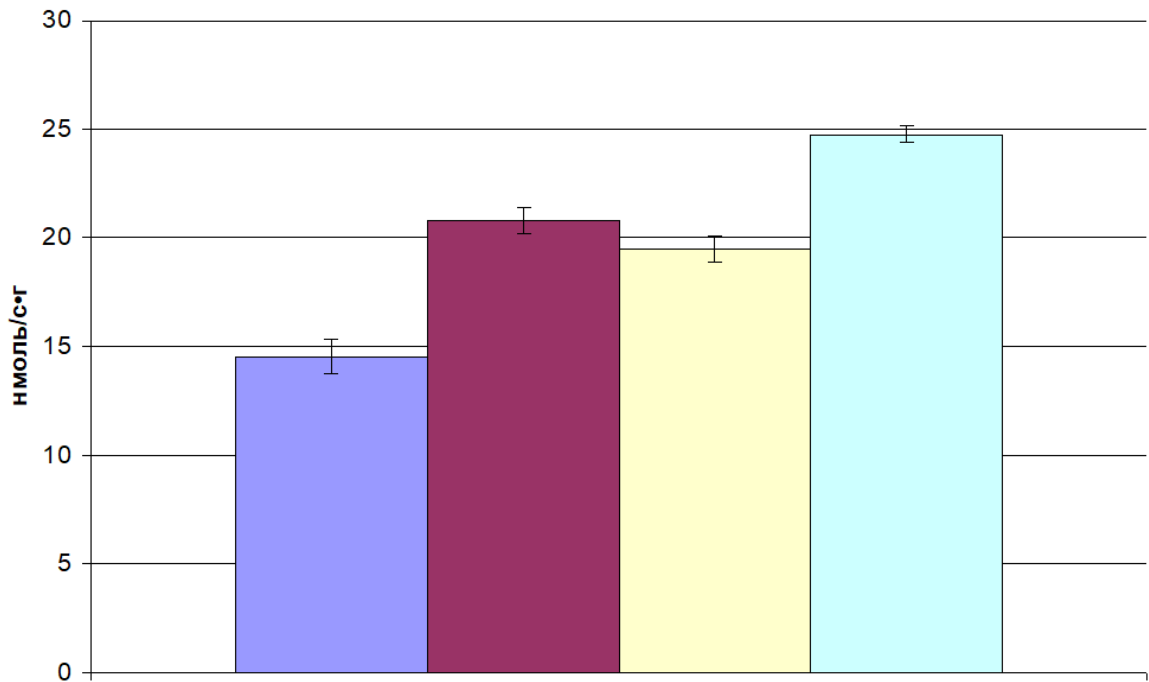


Рис. 3.2. Індукована NADPH генерація SAR мітросомальними монооксигеназами в тканинах ПСЗ контрольних тварин (1); за умов окремого введення LPS (2); окремого застосування алкоголю (3); введення алкоголю на тлі SIR (4).

Введення алкоголю на тлі SIR супроводжувалося суттєвим збільшенням генерації SAR мітросомальними монооксигеназами в тканинах ПСЗ – до 24.77 ± 0.37 нмоль/с·г. При цьому цей показник на 70.2 % ($p < 0.001$) перевищував значення контрольної групи, на 19.0 % ($p < 0.001$) та 27.1 % ($p < 0.001$) – результати груп з окремим введенням LPS та алкоголю відповідно.

Застосування NADH як індуктора супроводжувалося генерацією SAR дихальним ланцюгом мітохондрій у тканинах ПСЗ здорових щурів на рівні 17.97 ± 1.02 нмоль/с·г (рис. 3.3).

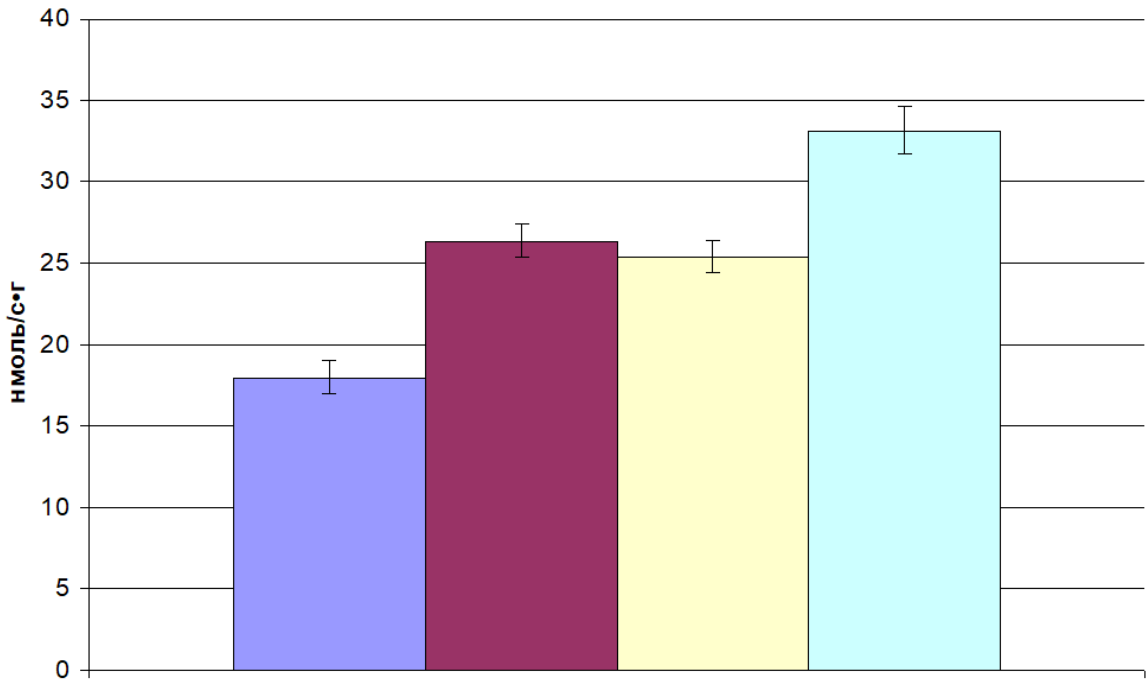


Рис. 3.3. Індукована NADH генерація SAR дихальним ланцюгом мітохондрій у тканинах ПСЗ контрольних тварин (1); за умов окремого введення LPS (2); окремого застосування алкоголю (3); введення алкоголю на тлі SIR (4).

Введення LPS викликало підвищення вироблення SAR дихальним ланцюгом мітохондрій в тканинах ПСЗ до 26.35 ± 1.02 нмоль/с·г (на 46.6 %, $p < 0.001$).

Застосування алкоголю згідно з умовами експерименту збільшувало генерацію SAR дихальним ланцюгом мітохондрій у тканинах ПСЗ до 25.42 ± 1.30 нмоль/с·г (на 41.5 %, $p < 0.001$).

Введення алкоголю на тлі SIR супроводжувалося суттєвим збільшенням продукції SAR дихальним ланцюгом мітохондрій у тканинах ПСЗ – до 33.17 ± 1.49 нмоль/с·г. При цьому цей показник на 84.6 % ($p < 0.001$) перевищував значення контрольної групи, на 25.9 %

($p < 0.01$) та 30.5 % ($p < 0.01$) – результати груп з окремим введенням LPS та алкоголю відповідно.

Застосування пірогеналу як індуктора супроводжувалося генерацією SAR фагоцитами у тканинах ПСЗ здорових щурів на рівні 1.74 ± 0.10 нмоль/с·г (рис. 3.4).

Введення LPS викликало підвищення вироблення SAR лейкоцитами в тканинах ПСЗ до 2.34 ± 0.09 нмоль/с·г (на 34.5 %, $p < 0.001$).

Застосування алкоголю згідно з умовами експерименту збільшувало генерацію SAR лейкоцитами в тканинах ПСЗ до 2.33 ± 0.08 нмоль/с·г (на 33.9 %, $p < 0.001$).

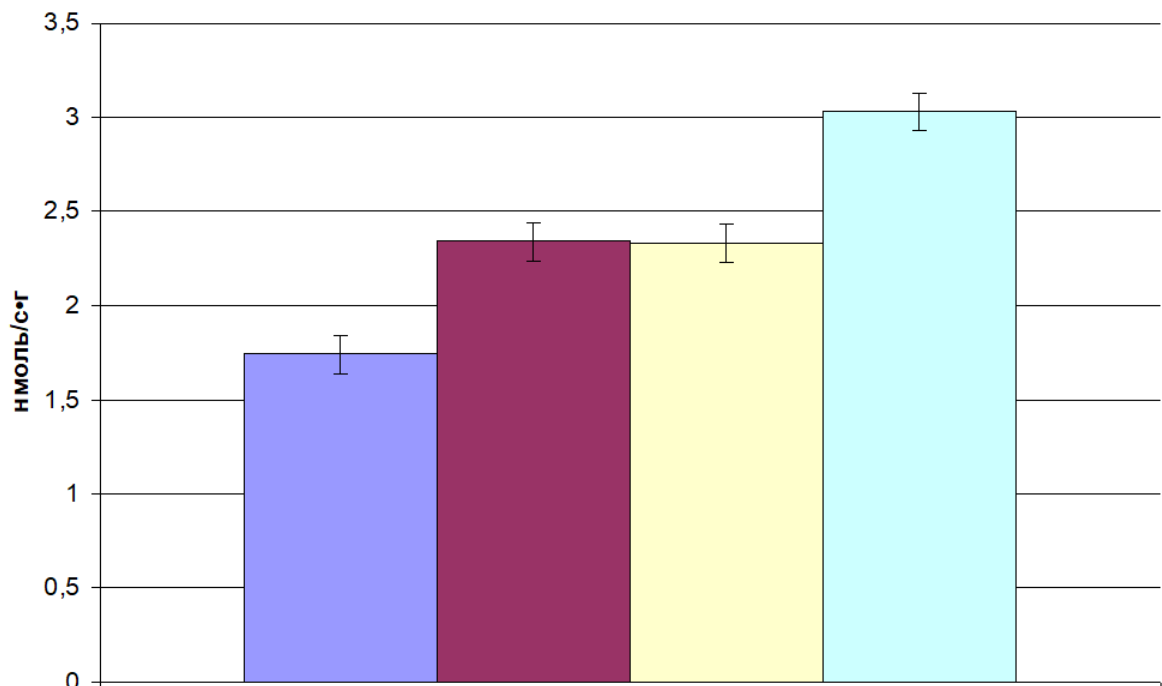


Рис. 3.4. Індукована пірогеналом генерація SAR фагоцитами у тканинах ПСЗ контрольних тварин (1); за умов окремого введення LPS (2); окремого застосування алкоголю (3); введення алкоголю на тлі SIR (4).

Введення алкоголю на тлі SIR супроводжувалося суттєвим збільшенням вироблення SAR лейкоцитами в тканинах ПСЗ – до 3.03 ± 0.07 нмоль/с·г. При цьому цей показник на 74.1 % ($p < 0.001$) перевищував значення контрольної групи, на 29.5 % ($p < 0.001$) та 30.0 % ($p < 0.001$) – результати груп з окремим введенням LPS та алкоголю відповідно.

У ПСЗ здорових щурів загальна NO-синтазна активність становила 7.67 ± 0.39 мкмоль(NO_2^-)/хв·г·білка (табл. 3.2). На активність конститутивних ізоформ доводиться 1.76 ± 0.09 мкмоль(NO_2^-)/хв·г·білка, індукбельної – 5.91 ± 0.34 мкмоль(NO_2^-)/хв·г·білка.

Таблиця 3.2

**Активність ізоформ NO-синтази в тканинах ПСЗ при окремому та поєднаному введенні алкоголю та LPS ($M \pm m$, $n=28$),
мкмоль(NO_2^-)/хв·г·білка**

Умови дослідження	Загальна активність NOS	Активність cNOS	Активність iNOS
Контроль	7.67 ± 0.39	1.76 ± 0.09	5.91 ± 0.34
Введення LPS	14.33 ± 0.79 *	1.02 ± 0.19 *	13.31 ± 0.64 *
Введення алкоголю	9.44 ± 0.30 *	1.07 ± 0.06 *	8.37 ± 0.35 *
Введення алкоголю на тлі SIR	16.41 ± 0.71 */***	1.04 ± 0.23 *	15.37 ± 0.53 */**/*

Примітка:

- 4) * $P < 0.05$ порівняно з контролем;
- 5) ** $P < 0.05$ порівняно з групою з окремим введенням LPS;
- 3) *** $P < 0.05$ порівняно з групою з окремим введенням алкоголю.

Введення LPS викликало підвищення в гомогенаті ПСЗ NO-синтазної активності – загальної та індукбельної – на 86.8 % ($p < 0.001$) та 125.0 % ($p < 0.001$) відповідно. Активність cNOS, навпаки, зменшувалася на 42.0 % ($p < 0.01$).

Застосування алкоголю згідно з умовами експерименту також підвищувало загальну активність NOS та її індукбельної ізоформи – на 23.1 % ($p < 0.01$) та 41.6 % ($p < 0.001$) відповідно. Активність cNOS, при цьому знижувалася на 39.2 % ($p < 0.001$).

Введення алкоголю на тлі SIR ще більше сприяло збільшенню в гомогенаті ПСЗ NO-синтазної активності. При цьому загальна активність NOS на 114.0 % ($p < 0.001$) перевищувала значення контрольної групи та на 73.8 % ($p < 0.001$) – результати групи з окремим застосуванням 40 %-го етанолу.

Активність iNOS за цих умов на 160.0 % ($p < 0.001$) перевищувала значення контрольної групи, на 15.5 % ($p < 0.05$) та 83.6 % ($p < 0.001$) – результати груп з окремим введенням LPS та алкоголю відповідно.

У той же час активність cNOS була на 40.9 % ($p < 0.02$) нижче за величину контрольної групи, але вірогідно не відрізнялася від значень груп з окремим введенням LPS та алкоголю.

Серед механізмів генерації активних форм кисню поряд з такими джерелами, як NADPH-залежні мітросомальні монооксигенази, мітохондрії, NADPH-оксидаза лейкоцитів, ксантиоксидаза, ліпо- та циклооксигенази, останнім часом значна увага приділяється функціонуванню неспряженої cNOS. При цьому ізоформи конститутивного синтезу нітроген (II) оксиду замість NO продукують SAR, утворюючи замкнуте коло взаємопосилення рівня оксидативного стресу і неспряженості cNOS. При цьому помірний окиснювальний стрес посилюється і спричиняє ще більший рівень неспряженості [2].

Для з'ясування рівня генерації SAR cNOS нами було розраховано СІ конститутивних ізоформ NOS.

У ПСЗ здорових щурів величина СІ становила 0.122 ± 0.007 (рис. 3.5). Введення LPS викликало зменшення СІ у тканинах ПСЗ до 0.049 ± 0.009 (на 59.8 %, $p < 0.001$). Застосування алкоголю згідно з умовами експерименту знижувало СІ у тканинах ПСЗ до 0.055 ± 0.004 (на 54.9 %, $p < 0.001$).

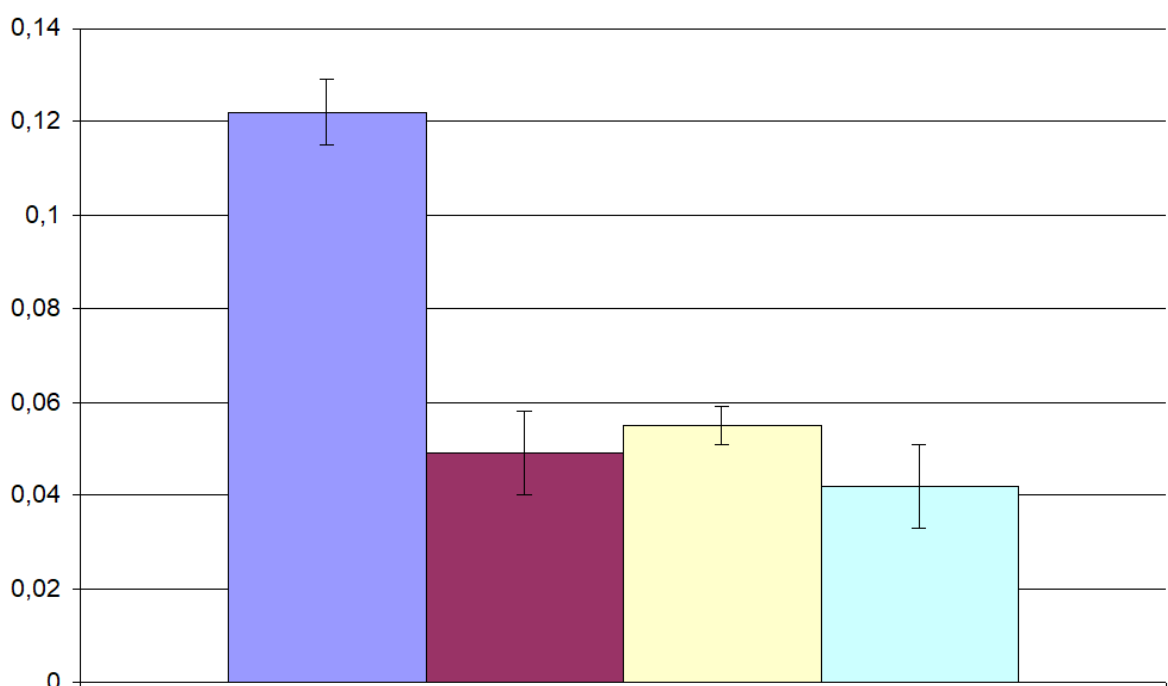


Рис. 3.5. СІ у тканинах ПСЗ контрольних тварин (1); за умов окремого введення LPS (2); окремого застосування алкоголю (3); введення алкоголю на тлі SIR (4).

Введення алкоголю на тлі SIR супроводжувалося зменшенням індексу спряження в тканинах ПСЗ до 0.042 ± 0.009 . Цей показник на 65.6 % ($p < 0.001$) був нижчий за значення контрольної групи, але вірогідно не відрізнявся від результатів груп з окремим введенням LPS та 40%-го етанолу.

Одночасна продукція SAR та NO створює умови для утворення більш токсичних активних метаболітів, зокрема, пероксинітриту [2].

У ПСЗ здорових щурів концентрація PNT становила 0.91 ± 0.04 мкмоль/г (рис. 3.6). Введення LPS викликало підвищення вмісту PNT у тканинах ПСЗ до 1.23 ± 0.05 мкмоль/г (на 35.2 %, $p < 0.001$). При застосуванні алкоголю згідно з умовами експерименту концентрація PNT у тканинах ПСЗ становила 1.03 ± 0.11 мкмоль/г, що суттєво не відрізнялося від даних контрольної групи.

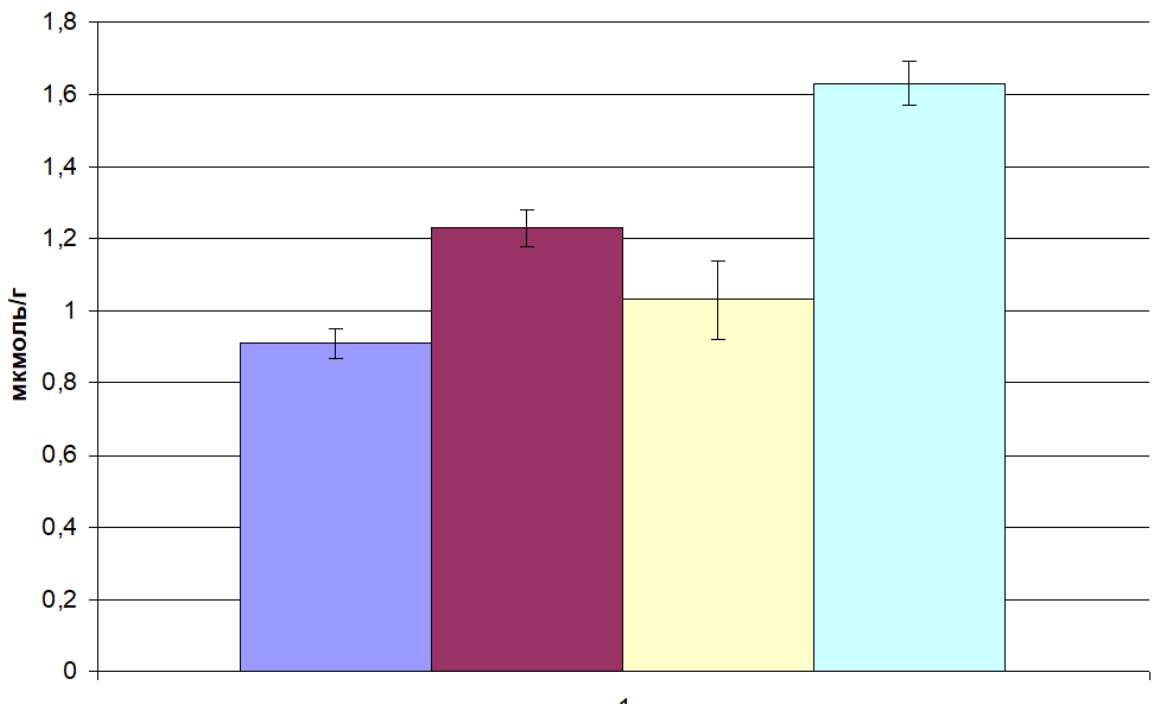


Рис. 3.6. Концентрація PNT у тканинах ПСЗ контрольних тварин (1); за умов окремого введення LPS (2); окремого застосування алкоголю (3); введення алкоголю на тлі SIR (4).

Введення алкоголю на тлі SIR супроводжувалося суттєвим збільшенням вмісту PNT у тканинах ПСЗ – до 1.63 ± 0.06 мкмоль/г, що на 79.1 % ($p < 0.001$) перевищувало значення контрольної групи, на 32.5 %

($p < 0.001$) та 58.3 % ($p < 0.001$) – результати груп з окремим введенням LPS та алкоголю відповідно.

Іншим «депо» NO, потенційно здатним забезпечувати реутилізаційний синтез цієї молекули у високих концентраціях з ризиком розвитку нітрозативного стресу, є SNT.

У ПСЗ здорових щурів концентрація SNT становила 0.75 ± 0.02 мкмоль/г (рис. 3.7). Введення LPS викликало підвищення вмісту SNT у тканинах ПСЗ до 0.99 ± 0.03 мкмоль/г (на 32.0 %, $p < 0.001$). При застосуванні алкоголю згідно з умовами експерименту концентрація SNT у тканинах ПСЗ становила 0.97 ± 0.03 мкмоль/г, що на 29.3 % ($p < 0.001$) було більшим за результат контрольної групи.

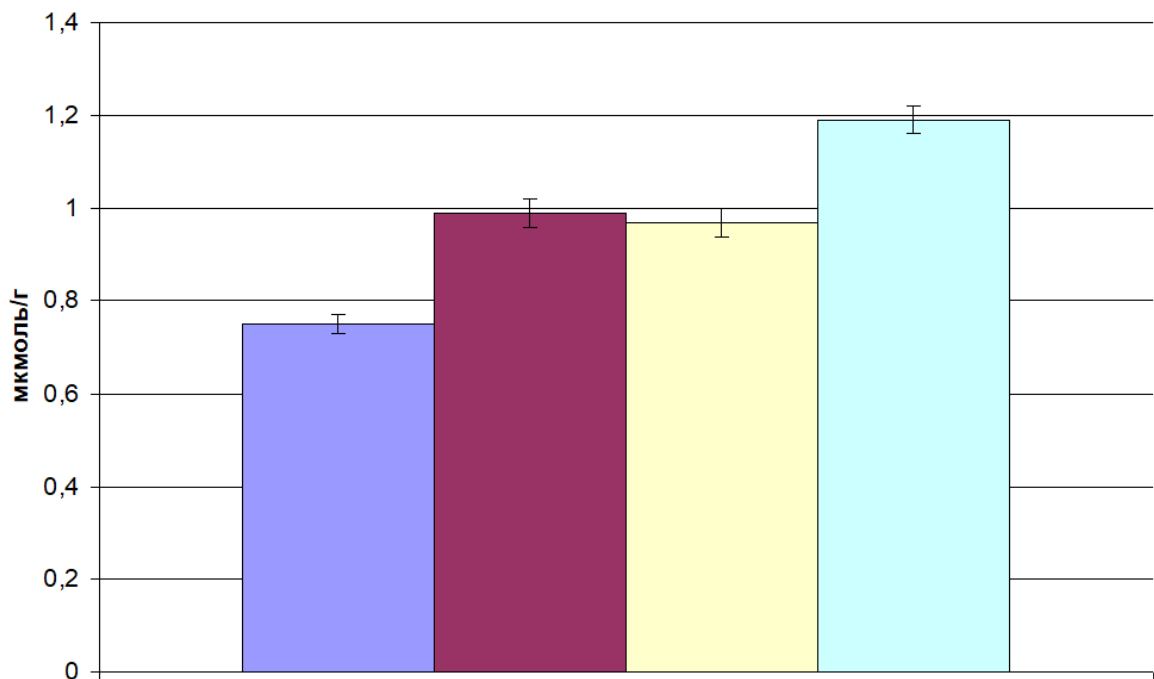


Рис. 3.7. Концентрація SNT у тканинах ПСЗ контрольних тварин (1); за умов окремого введення LPS (2); окремого застосування алкоголю (3); введення алкоголю на тлі SIR (4).

При введенні алкоголю на тлі SIR вміст SNT у тканинах ПСЗ збільшувався до 1.19 ± 0.03 мкмоль/г, що на 58.7 % ($p < 0.001$) перевищувало значення контрольної групи, на 20.2 % ($p < 0.001$) та 22.7 % ($p < 0.001$) – результати груп з окремим введенням LPS та алкоголю відповідно.

Відомо, що наслідком зростання вмісту активних форм кисню та азоту в тканинах є активація перекисного окиснення ліпідів, вторинними продуктами якого є TBARS.

У ПСЗ здорових щурів концентрація TBARS становила 22.73 ± 3.73 мкмоль/кг до інкубації та 43.13 ± 2.66 мкмоль/кг, після інкубації в прооксидантному буферному розчині (табл. 3.3). Приріст вмісту TBARS за час інкубації в прооксидантному буферному розчині, що відображає антиоксидантний потенціал тканин, становив 20.4 ± 1.56 мкмоль/кг.

Введення LPS викликало підвищення в гомогенаті ПСЗ концентрації TBARS до інкубації та після інкубації в прооксидантному буферному розчині на 105.0 % ($p < 0.001$) та вдвічі ($p < 0.001$) відповідно. Вміст TBARS за час інкубації в прооксидантному буферному розчині збільшувався на 93.9 % ($p < 0.001$).

Застосування алкоголю згідно з умовами експерименту також підвищувало вміст TBARS до інкубації та після інкубації в прооксидантному буферному – на 83.1 % ($p < 0.01$) та 54.7 % ($p < 0.001$) відповідно. Проте приріст вмісту TBARS за час інкубації в прооксидантному буферному розчині суттєво не змінювався.

Введення алкоголю на тлі SIR ще більше сприяло збільшенню в гомогенаті ПСЗ концентрації вторинних продуктів ПОЛ. При цьому концентрації TBARS до інкубації та після інкубації в прооксидантному буферному розчині перевищували відповідні значення контрольної групи на 199.0 % ($p < 0.001$) та 166.0 % ($p < 0.001$); щурів з окремим введенням LPS – на 45.6 % ($p < 0.001$) та 33.3 % ($p < 0.001$); групи з

окремим застосуванням 40 %-го етанолу – на 63.6 % ($p<0.001$) та 72.4 % ($p<0.001$).

Таблиця 3.3

Концентрація TBARS у тканинах ПСЗ при окремому та поєднаному введенні алкоголю та LPS ($M\pm m$, $n=28$), мкмоль/кг

Групи дослідів	До інкубації	Після інкубації	Приріст за час інкубації
Контроль	22.73±3.73	43.13±2.66	20.4±1.56
Введення LPS	46.74±2.7 *	86.3±4.24 *	39.56±2.84 *
Введення алкоголю	41.59±3.04 *	66.72±1.67 *	25.14±3.82
Введення алкоголю на тлі SIR	68.06±3.37 */**/**	115.01±5.03 */**/**	46.94±4.82 */***

Примітка:

- 1) * $P<0.05$ порівняно з контролем;
- 2) ** $P<0.05$ порівняно з групою з окремим введенням LPS;
- 3) *** $P<0.05$ порівняно з групою з окремим введенням алкоголю.

Приріст TBARS за час інкубації в прооксидантному буферному розчині за цих умов збільшувався на 130.0 % ($p<0.001$) та вірогідно не відрізнявся від результату групи з окремим введенням LPS, але на 86.7 % ($p<0.01$) перевищував значення групи з окремим введенням LPS та алкоголю.

Значний внесок в антиоксидантний потенціал справляє функціонування антиоксидантних ферментів, зокрема, SOD (рис. 3.8) і CAT (рис. 3.9).

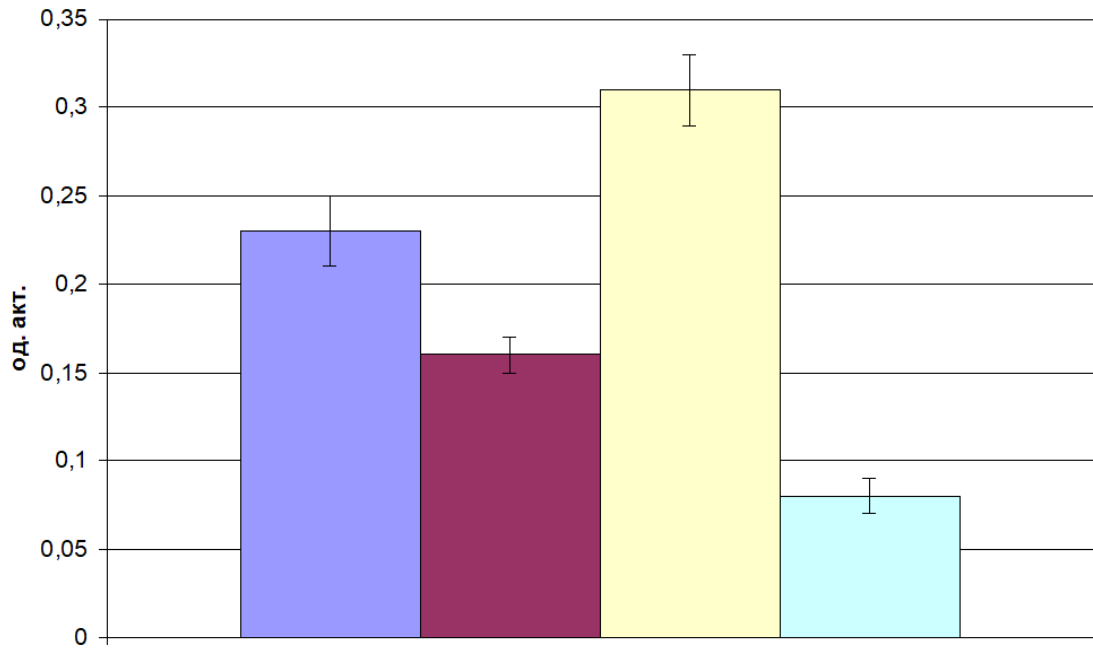


Рис. 3.8. Активність SOD в тканинах ПСЗ контрольних тварин (1); за умов окремого введення LPS (2); окремого застосування алкоголю (3); введення алкоголю на тлі SIR (4).

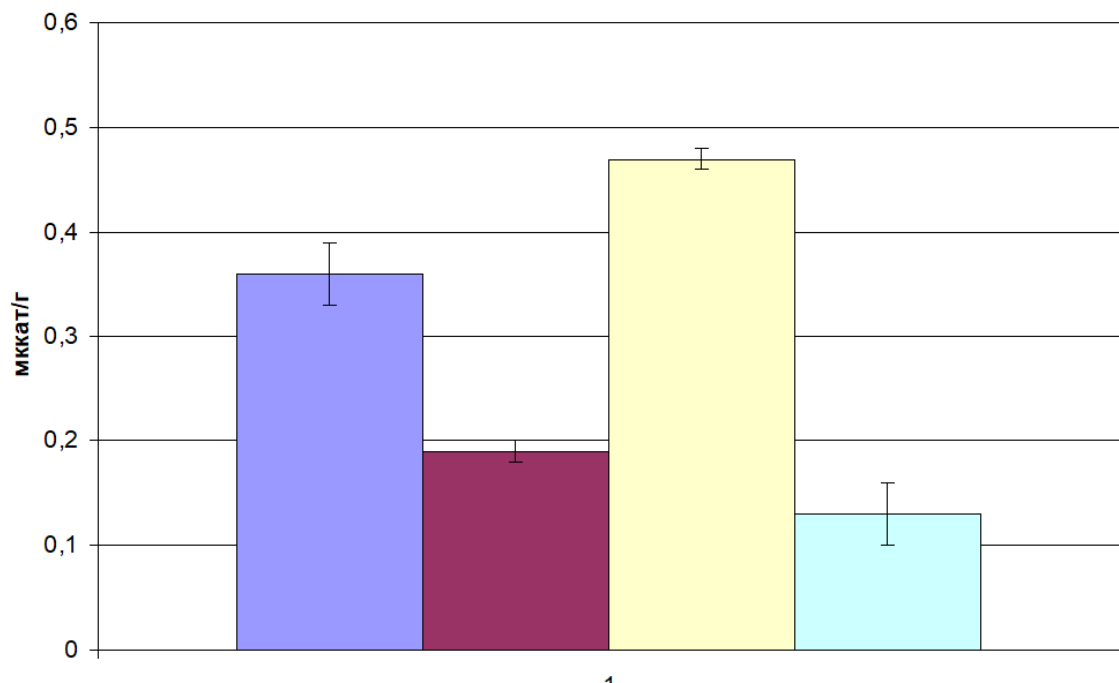


Рис. 3.9. Активність CAT в тканинах ПСЗ контрольних тварин (1); за умов окремого введення LPS (2); окремого застосування алкоголю (3); введення алкоголю на тлі SIR (4).

У ПСЗ здорових щурів активність SOD та CAT становила 0.23 ± 0.02 од.акт. та 0.36 ± 0.03 мккат/г. Введення LPS викликало зменшення в гомогенаті ПСЗ активності SOD – до 0.16 ± 0.01 од.акт. (на 30.4 %, $p < 0.01$) та CAT – до 0.19 ± 0.01 мккат/г (на 47.2 %, $p < 0.001$). Застосування алкоголю згідно з умовами експерименту, навпаки, підвищувало в гомогенаті ПСЗ активності SOD та CAT – до 0.31 ± 0.02 од.акт. (на 34.8 %, $p < 0.02$) та 0.47 ± 0.01 мккат/г (на 30.6 %, $p < 0.01$) відповідно.

Введення алкоголю на тлі SIR значно зменшувало в гомогенаті ПСЗ активності SOD (до 0.08 ± 0.01 од.акт.) та CAT (до 0.13 ± 0.03 мккат/г). Так, активність SOD була нижчою за значення контрольної групи на 65.2 % ($p < 0.001$); групи з окремим введенням LPS – на 50.0 % ($p < 0.001$); групи з окремим застосуванням 40 %-го етанолу – на 74.2 % ($p < 0.001$).

Активність CAT була меншою за значення контрольної групи на 63.9 % ($p < 0.001$), а групи з окремим застосуванням 40 %-го етанолу – на 72.3 % ($p < 0.001$). Вірогідних відмінностей одержаного результату з групою з окремим введенням LPS не виявлено.

Висновки до п. 3.2:

1) внутрішньоочеревинне введення ліпополісахариду згідно з умовами експерименту викликає в тканинах ПСЗ ознаки ОНС, а саме збільшення продукції SAR (мікросомальними монооксигеназами, дихальним ланцюгом мітохондрій, NADPH-оксидазою фагоцитів та NO-синтазою у «неспряженому» стані), підвищення генерації нітроген (II) оксиду індукбельною ізоформою NO-синтаз зі збільшенням утворення RNS (PNT і SNT), активацією ПОЛ при зменшенні активності антиоксидантних ферментів – SOD та CAT;

2) застосування алкоголю згідно з умовами експерименту супроводжується в тканинах ПСЗ менш вираженим розвитком ОНС порівняно з ліпополісахарид-індукованою системною запальною відповіддю, що включає збільшення продукції SAR (мікросомальними монооксигеназами, дихальним ланцюгом мітохондрій, NADPH-оксидазою фагоцитів та NO-синтазою у «неспряженому» стані), підвищення генерації нітроген (II) оксиду індуцибельною ізоформою NO-синтаз зі збільшенням «депо» NO – SNT, але без істотних деструктивних наслідків (без істотного збільшення концентрації PNT; за наявності компенсованого характеру ПОЛ – без падіння антиоксидантного потенціалу, при зростанні активностей SOD та CAT).

3) введення алкоголю на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді супроводжується більш значним розвитком ОНС в тканинах ПСЗ порівняно з групами з окремим введенням ліпополісахариду та 40 %-го етанолу, що виявляється у збільшенні продукції SAR (мікросомальними монооксигеназами, дихальним ланцюгом мітохондрій, NADPH-оксидазою фагоцитів), надмірній активації індуцибельної ізоформи NO-синтази, збільшенні утворення RNS (PNT і SNT), підвищенні утворення вторинних продуктів ПОЛ – TBARS, зменшенні активності SOD.

3.3. Показники функціонального стану ПСЗ при окремому та поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду

Як маркери функціонального стану ПСЗ нами було досліджено в їх гомогенаті активність АА та концентрацію АQP5, що утворює у СЗ водні канали, які здійснюють транспорт рідини через біологічні мембрани.

У ПСЗ здорових щурів активність АА становила 68.18 ± 0.95 мг/год \times г (рис. 3.10). Введення LPS викликало зменшення в гомогенаті ПСЗ активності АА до 51.98 ± 0.71 мг/год \times г (на 23.8 %, $p < 0.001$). Застосування алкоголю згідно з умовами експерименту також знижувало в гомогенаті ПСЗ активність АА – до 53.73 ± 0.55 мг/год \times г (на 21.2 %, $p < 0.001$).

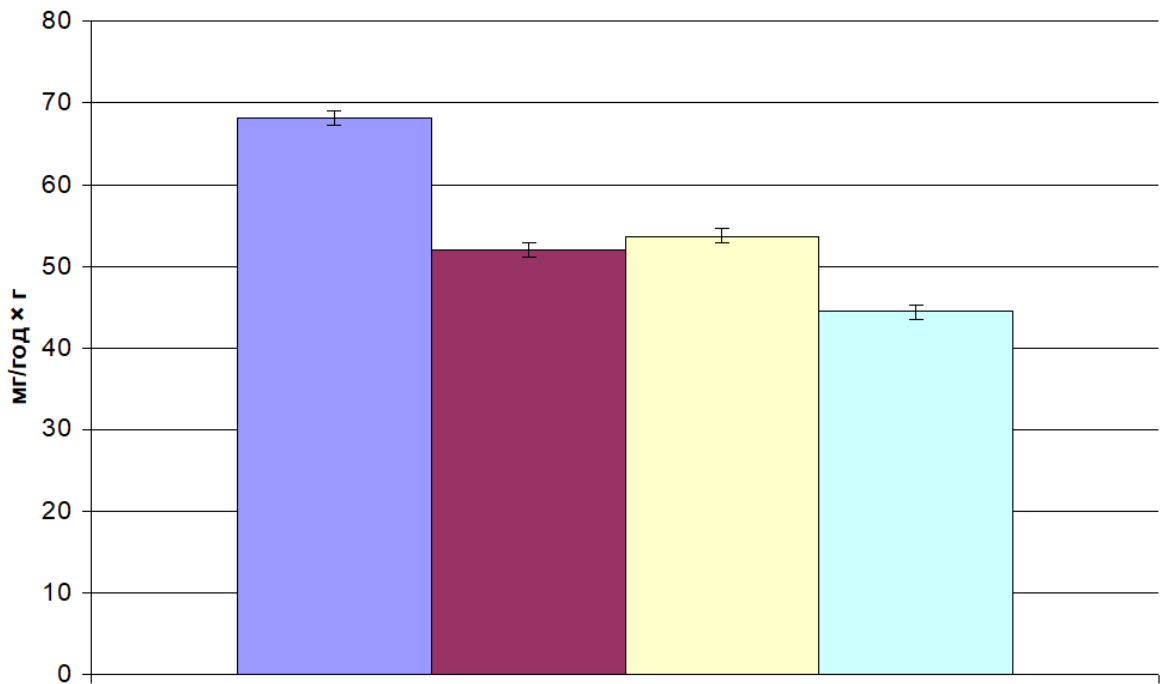


Рис. 3.10. Активність АА в тканинах ПСЗ контрольних тварин (1); за умов окремого введення LPS (2); окремого застосування алкоголю (3); введення алкоголю на тлі SIR (4).

Введення алкоголю на тлі SIR значно зменшувало в гомогенаті ПСЗ активність АА – до 44.42 ± 0.95 мг/год \times г. Так, вона була нижчою за значення контрольної групи на 34.8 % ($p < 0.001$); щурів з окремим введенням LPS – на 14.5 % ($p < 0.001$); групи з окремим застосуванням 40 %-го етанолу – на 17.3 % ($p < 0.001$).

У ПСЗ здорових щурів концентрація AQP5 становила 0.51 ± 0.02 пг/мл (рис. 3.11). Введення LPS викликало зменшення в гомогенаті ПСЗ

умісту AQP5 до 0.32 ± 0.02 пг/мл (на 37.3 %, $p < 0.001$). Застосування алкоголю згідно з умовами експерименту також знижувало в гомогенаті ПСЗ концентрацію AQP5 – до 0.30 ± 0.02 пг/мл (на 41.2 %, $p < 0.001$).

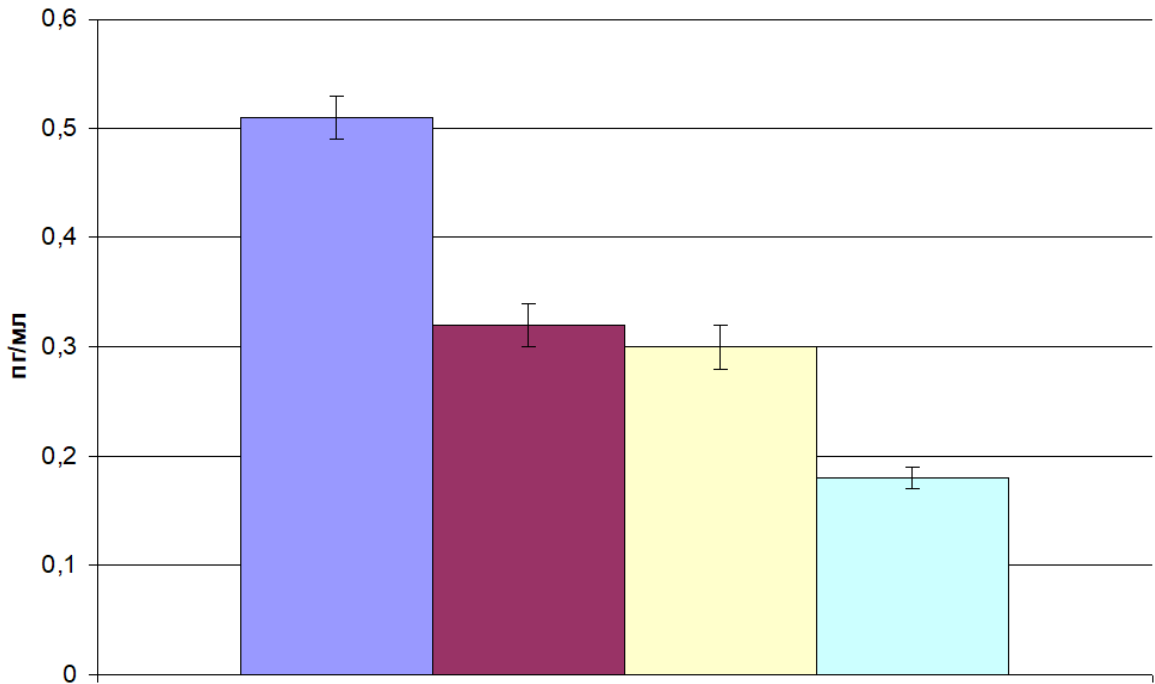


Рис. 3.11. Концентрація AQP5 в тканинах ПСЗ контрольних тварин (1); за умов окремого введення LPS (2); окремого застосування алкоголю (3); введення алкоголю на тлі SIR (4).

Введення алкоголю на тлі SIR значно зменшувало в гомогенаті ПСЗ умісту аквапорину-5 до 0.18 ± 0.01 пг/мл. Так, вона була нижчою за значення контрольної групи на 64.7 % ($p < 0.001$); щурів з окремим введенням LPS – на 43.7 % ($p < 0.001$); групи з окремим застосуванням 40 %-го етанолу – на 40.0 % ($p < 0.001$).

Висновки до п. 3.3:

1) окреме відтворення ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та застосування алкоголю згідно з умовами експерименту викликають вірогідне зменшення в гомогенаті ПСЗ активності АА та концентрації АQP5, що вказує на порушення екскреції слинними залозами білків та води;

2) введення алкоголю на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді супроводжується більш значним зменшенням в гомогенаті ПСЗ активності АА та концентрації АQP5, тобто ще більш погіршує процес екскреції СЗ білків та води.

Матеріали цього розділу оприлюдненні в статті [48] та тезах [46, 49].

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ КУРКУМІНУ ТА БІОФЛАВОНІДІВ НА МЕТАБОЛІЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ РОЗЛАДИ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ПРИ ЇХ АЛКОГОЛЬНОМУ УРАЖЕННІ ТА СИСТЕМНІЙ ЗАПАЛЬНІЙ ВІДПОВІДІ

4.1. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на маркери системної запальної відповіді при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду

При застосуванні куркуміну за умов введення алкоголю на тлі SIR концентрація TNF- α у сироватці крові зменшувалася до 42.9 ± 3.4 пг/мл, що на 41.3 % ($p < 0.001$) поступалося результату групи із введенням 40%-го етанолу під час відтворення SIR (73.1 ± 4.3 пг/мл) (рис. 4.1).

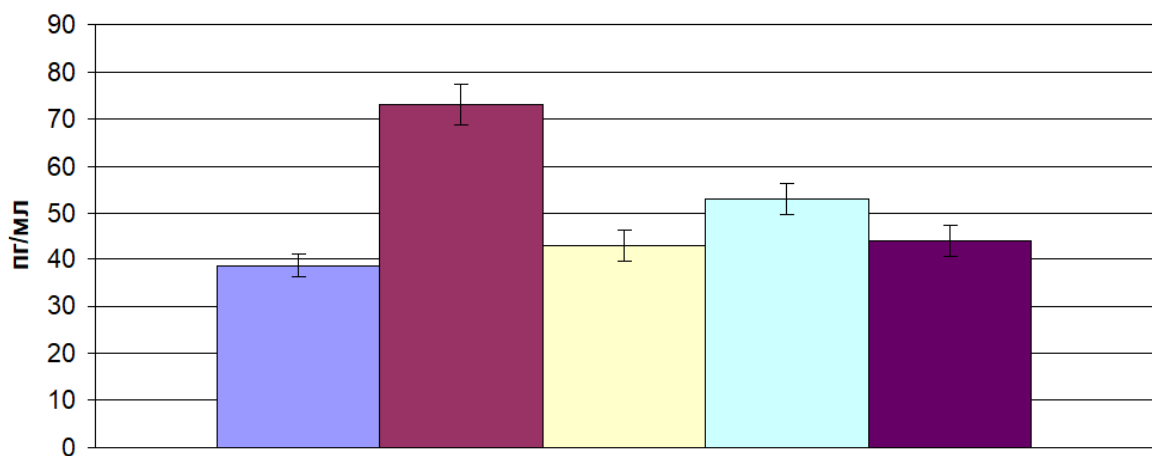


Рис. 4.1. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на вміст TNF- α в сироватці крові: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехіну-3-галату (4), кверцетину (5).

При введенні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину за умов експерименту вміст TNF- α у сироватці крові також знижувався – до

52.9±3.3 та 44.1±3.1 пг/мл відповідно, що на 27.6 % ($p<0.01$) та 39.7 % ($p<0.001$) було нижчим за значення групи порівняння.

При застосуванні куркуміну за умов введення алкоголю на тлі SIR концентрація ІЛ-6 у сироватці крові зменшувалася до 24.2±1.6 пг/мл, тобто на 51.2 % ($p<0.001$) поступалася результату групи із введенням 40%-го етанолу під час відтворення SIR (49.6±4.0 пг/мл) (рис. 4.2).

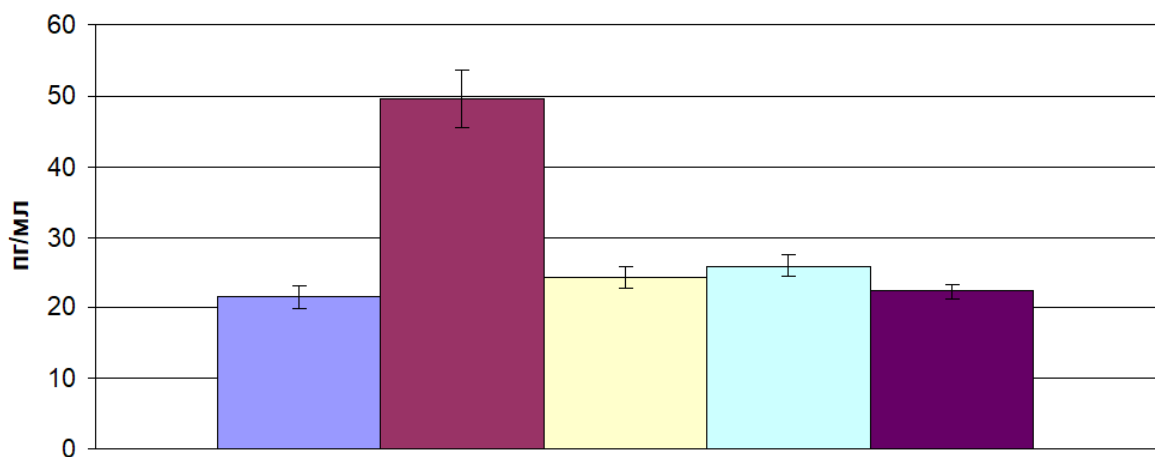


Рис. 4.2. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на вміст ІЛ-6 у сироватці крові: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехіну-3-галату (4), кверцетину (5).

При введенні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину за умов експерименту вміст ІЛ-6 у сироватці крові знижувався до 25.9±1.7 та 22.2±1.0 пг/мл відповідно, що на 47.8 % ($p<0.001$) та 55.2 % ($p<0.001$) було нижчим за значення групи порівняння.

У той же час при застосуванні куркуміну за умов введення алкоголю на тлі SIR концентрація протизапального цитокіну – ІЛ-10 – у сироватці крові, навпаки, збільшувалася до 24.7±2.1 пг/мл, тобто в 3.21 раза ($p<0.001$) перевищувала результат групи із введенням 40%-го етанолу під час відтворення SIR (7.8 ± 1.1 пг/мл) (рис. 4.3).

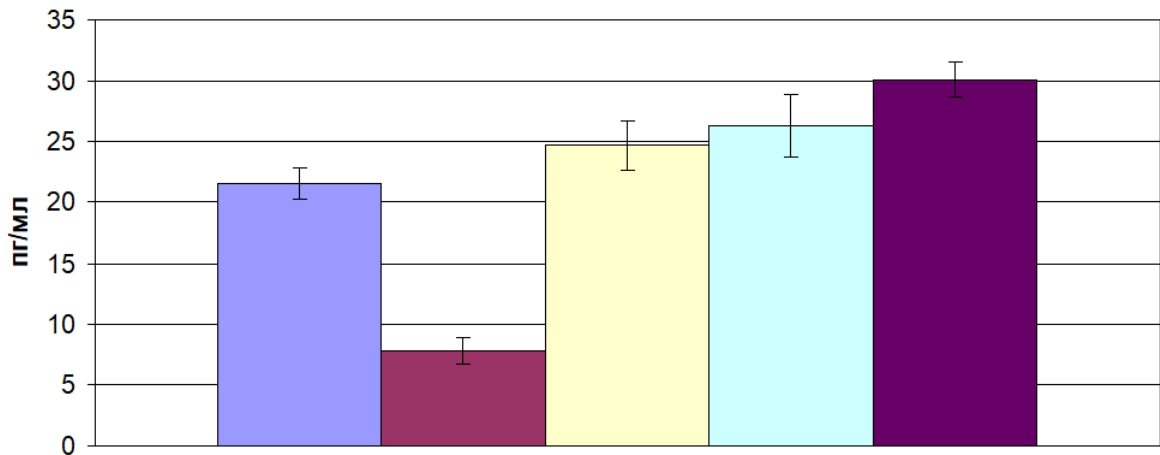


Рис. 4.3. Вплив біофлавоноїдів на вміст ІЛ-10 у сироватці крові: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехіну-3-галату (4), кверцетину (5).

При застосуванні інших поліфенолів – епігалокатехіну-3-галату та кверцетину – за умов експерименту вміст ІЛ-10 у сироватці крові підвищувався до 26.3 ± 2.6 та 30.1 ± 1.4 пг/мл відповідно, що в 3.37 раза ($p < 0.001$) та 3.85 раза ($p < 0.001$) було вище за значення групи порівняння.

Крім цитокінів, застосування біофлавоноїдів впливало на концентрацію білків гострої фази запалення, зокрема, С-реактивного протеїну в сироватці крові за умов введення алкоголю на тлі SIR.

Так, при введенні куркуміну за цих умов вміст CRP зменшувався до 5.0 ± 0.1 нг/мл, тобто на 32.1 % ($p < 0.001$) поступався результату групи із застосуванням 40%-го етанолу під час відтворення SIR (7.371 ± 0.231 нг/мл) (рис. 4.4).

При застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину за умов експерименту концентрація CRP у сироватці крові знижувалася до 5.0 ± 0.1 та 5.0 ± 0.1 нг/мл відповідно, що на 32.2% ($p < 0.001$) та 32.0 % ($p < 0.001$) було нижчим за значення групи порівняння.

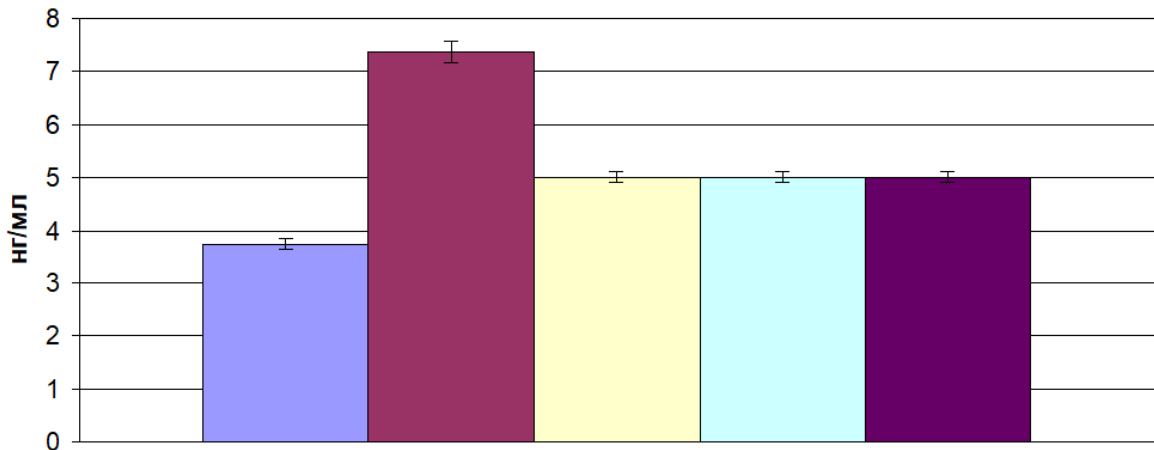


Рис. 4.4. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на вміст С-реактивного протеїну у сироватці крові: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехіну-3-галату (4), кверцетину (5).

Висновки до п. 4.1:

1. Застосування куркуміну та біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату та кверцетину) за умов поєднаного введення 40%-го етанолу та ліпополісахариду вірогідно знижує ознаки системної запальної відповіді (зменшується концентрація в крові прозапальних цитокінів – фактора некроза пухлин- α , інтерлейкіну-6, а також реактанта гострої фази запалення – С-реактивного протеїну).

2. Застосування куркуміну та біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату та кверцетину) за умов поєднаного введення 40%-го етанолу та ліпополісахариду суттєво збільшує концентрацію протизапального цитокіна – інтерлейкіну-10.

4.2. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах ПСЗ при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду

При застосуванні куркуміну за умов введення алкоголю на тлі SIR індукована NADPH генерація SAR мітросомальними монооксигеназами в тканинах ПСЗ зменшувалася до 16.94 ± 0.66 нмоль/с·г, що на 31.6 % ($p < 0.001$) поступалося результату групи із введенням 40%-го етанолу під час відтворення SIR (24.77 ± 0.37 нмоль/с·г) (рис. 4.5).

При введенні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину за умов експерименту індукована NADPH генерація SAR мітросомальними монооксигеназами в тканинах ПСЗ також істотно знижувалася – до 17.57 ± 0.46 та 15.79 ± 0.84 нмоль/с·г відповідно, що на 29.1 % ($p < 0.001$) та 36.3 % ($p < 0.001$) було нижчим за значення групи порівняння.

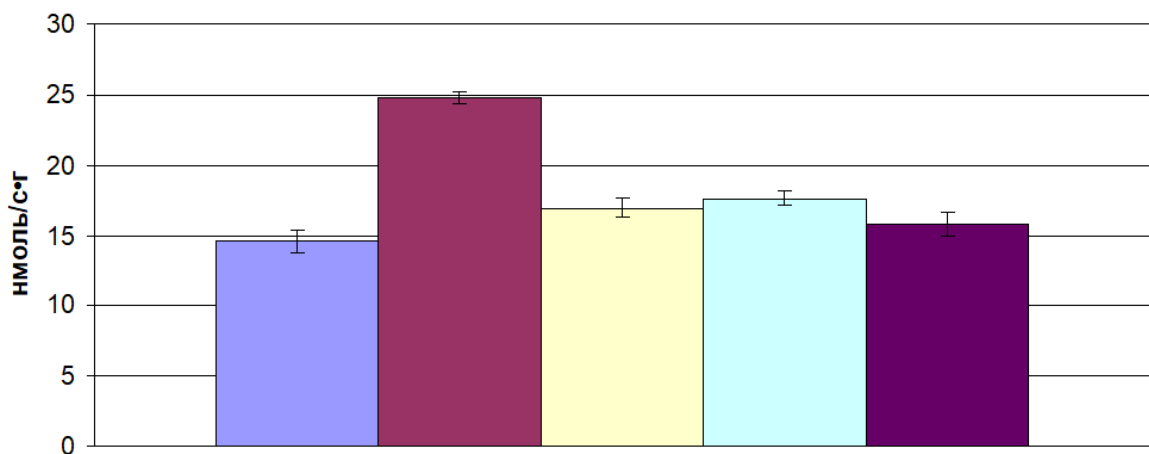


Рис. 4.5. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на індуковану NADPH генерацію SAR мітросомальними монооксигеназами в тканинах ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехіну-3-галату (4), кверцетину (5).

При застосуванні куркуміну за умов введення алкоголю на тлі SIR також змінювалася NADH-індукована генерація SAR дихальним ланцюгом мітохондрій. Значення цього показника в тканинах ПСЗ зменшувалося до 20.95 ± 0.81 нмоль/с·г, що на 36.8 % ($p < 0.001$)

поступалося результату групи із введенням 40%-го етанолу під час відтворення SIR (33.17 ± 1.49 нмоль/с·г) (рис. 4.6).

При введенні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину за умов експерименту NADH-індукована генерація SAR дихальним ланцюгом мітохондрій у тканинах ПСЗ знижувалася до 21.74 ± 0.60 та 19.46 ± 1.05 нмоль/с·г відповідно, що на 34.5 % ($p < 0.001$) та 41.3% ($p < 0.001$) було нижчим за значення групи порівняння.

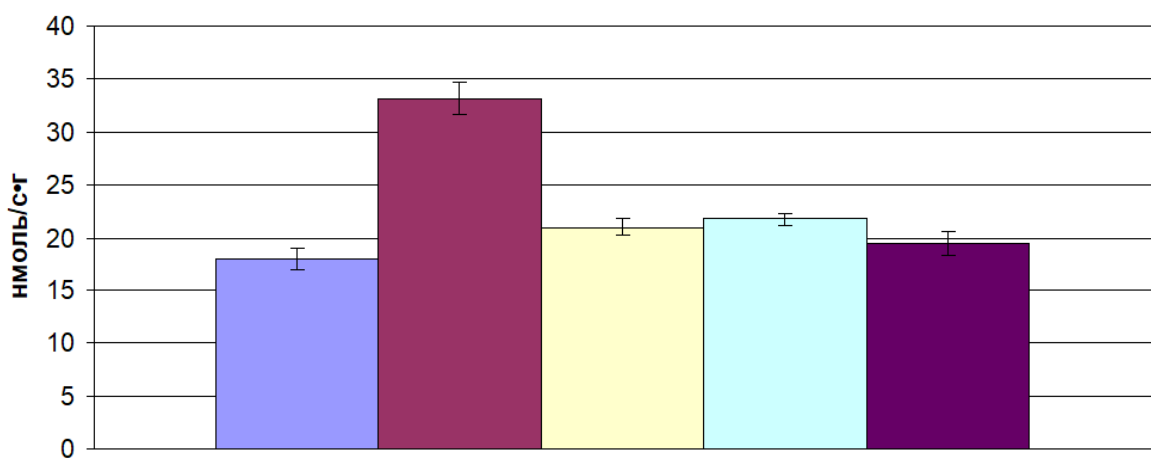


Рис. 4.6. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на індуковану NADH генерацію SAR дихальним ланцюгом мітохондрій в тканинах ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехіну-3-галату (4), кверцетину (5).

При застосуванні куркуміну за умов введення алкоголю на тлі SIR вірогідно зменшувалася індукована пірогеназом генерація SAR фагоцитами, пов'язана з функцією NADPH-оксидази лейкоцитів. Так, значення цього показника в тканинах ПСЗ зменшувалося до 1.86 ± 0.07 нмоль/с·г, що на 38.6 % ($p < 0.001$) поступалося результату групи із введенням 40%-го етанолу під час відтворення SIR (3.03 ± 0.07 нмоль/с·г) (рис. 4.7).

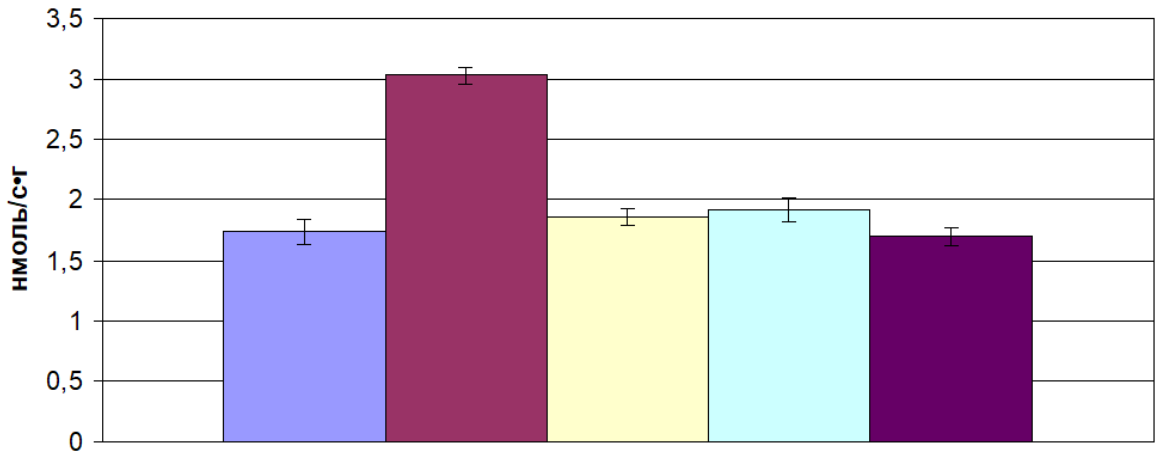


Рис. 4.7. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на індуковану пірогеналом генерацію SAR фагоцитами в тканинах ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехіну-3-галату (4), кверцетину (5).

При введенні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину за умов експерименту індукована пірогеналом генерація SAR фагоцитами у тканинах ПСЗ знижувалася до 1.92 ± 0.07 та 1.70 ± 0.10 нмоль/с·г відповідно, що на 36.6 % ($p < 0.001$) та 43.9 % ($p < 0.001$) було нижчим за значення групи порівняння.

При застосуванні куркуміну та біофлавоноїдів за умов введення алкоголю на тлі SIR значно змінювалися показники нітрозативного стресу. Так, при застосуванні куркуміну загальна активність NO-синтази в тканинах ПСЗ зменшувалася до 9.39 ± 0.53 мкмоль(NO_2^-)/хв·г·білка, що на 42.8 % ($p < 0.001$) поступалося результату групи із введенням 40%-го етанолу під час відтворення SIR (16.41 ± 0.71 мкмоль(NO_2^-)/хв·г·білка) (рис. 4.8).

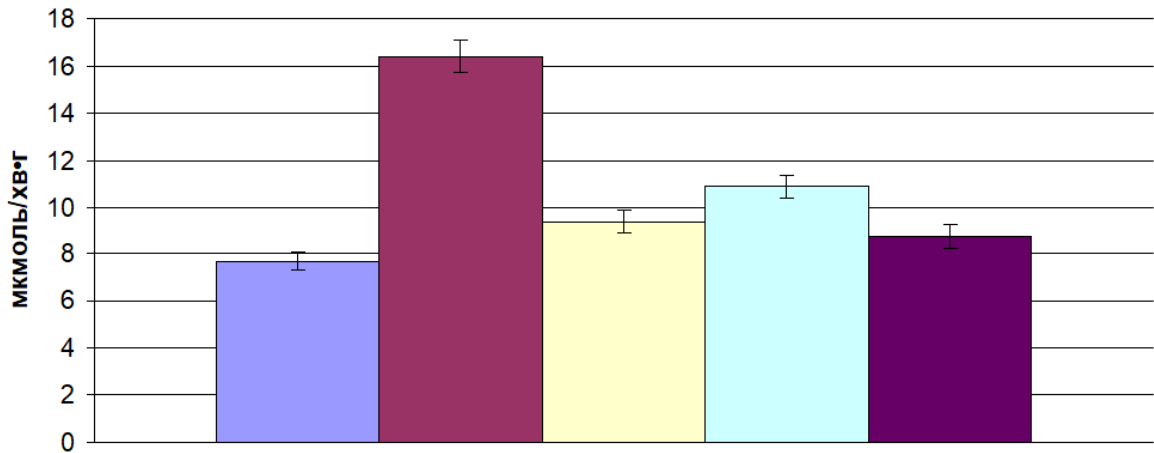


Рис. 4.8. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на загальну активність NO-синтази в тканинах ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехіну-3-галату (4), кверцетину (5).

При введенні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину за умов експерименту загальна активність NOS у тканинах ПСЗ також істотно знижувалася – до 10.88 ± 0.51 та 8.76 ± 0.46 мкмоль (NO_2^-)/хв·г·білка відповідно, що на 33.7 % ($p < 0.001$) та 46.6 % ($p < 0.001$) було нижчим за значення групи порівняння.

Проте, при застосуванні усіх поліфенолів, що досліджувалися, активність конститутивних ізоформ NO-синтази в тканинах ПСЗ становила: при введенні куркуміну – 1.25 ± 0.18 мкмоль(NO_2^-)/хв·г·білка, епігалокатехіну-3-галату – 1.40 ± 0.14 мкмоль(NO_2^-)/хв·г·білка, кверцетину – 1.38 ± 0.16 мкмоль(NO_2^-)/хв·г·білка, що вірогідно не відрізнялося від відповідних результатів групи порівняння (рис. 4.9).

При застосуванні куркуміну за умов експерименту активність індукцйбельної ізоформи NOS у тканинах ПСЗ зменшувалася до 8.14 ± 0.59 мкмоль(NO_2^-)/хв·г·білка, що на 47.0 % ($p < 0.001$) поступалося результату групи із введенням 40%-го етанолу під час відтворення SIR (15.37 ± 0.53 мкмоль(NO_2^-)/хв·г·білка) (рис. 4.10).

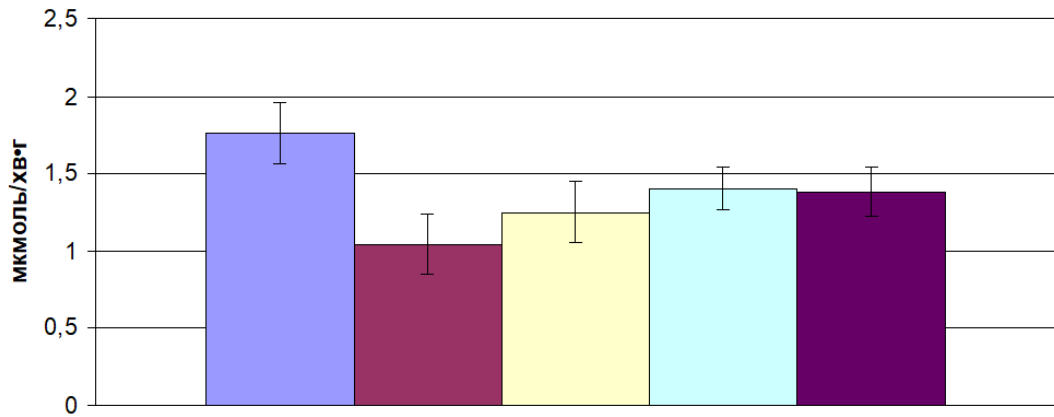


Рис. 4.9. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на активність sNOS в тканинах ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехіну-3-галату (4), кверцетину (5).

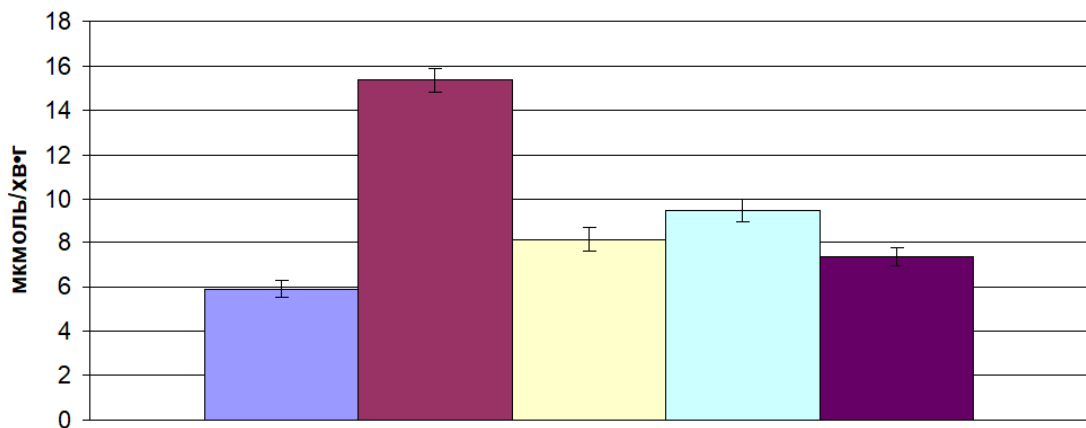


Рис. 4.10. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на активність iNOS в тканинах ПСЗ: у контрольних тварин (1); за умов введення алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехіну-3-галату (4), кверцетину (5).

При застосуванні куркуміну та біофлавоноїдів за умов введення алкоголю на тлі SIR значно покращувалося спряження sNOS у тканинах

ПСЗ. Так, при призначенні куркуміну СІ у тканинах ПСЗ підвищувався до 0.073 ± 0.010 , що на 73.8 % ($p < 0.05$) перевищувало результат групи із введенням 40%-го етанолу під час відтворення SIR (0.042 ± 0.009) (рис. 4.11).

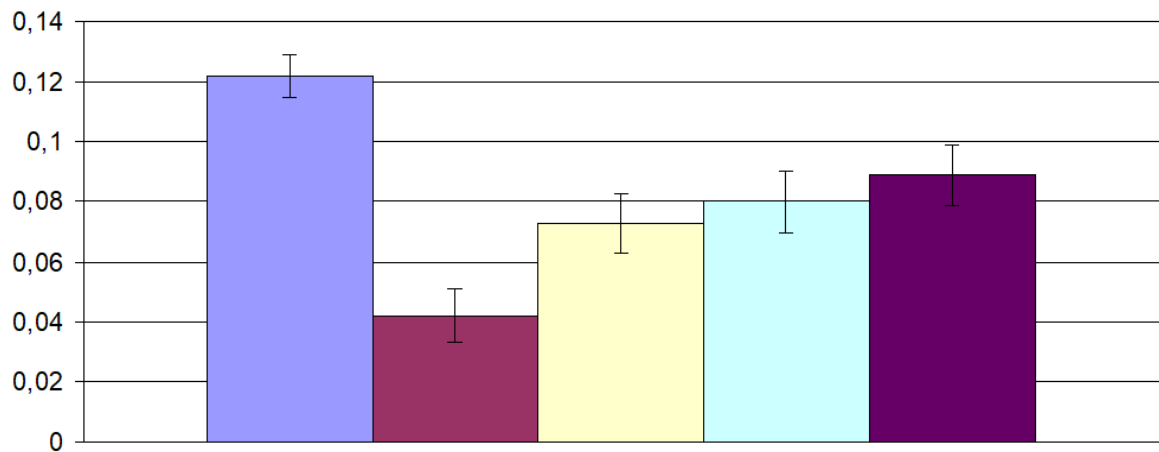


Рис. 4.11. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на СІ в тканинах ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехіну-3-галату (4), кверцетину (5).

При введенні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину за умов експерименту СІ у тканинах ПСЗ збільшувався – до 0.080 ± 0.008 та 0.089 ± 0.011 відповідно, що на 90.5 % ($p < 0.01$) та 111.0 % ($p < 0.01$) було вище за значення групи порівняння.

При застосування куркуміну та біофлавоноїдів за умов введення алкоголю на тлі SIR значно обмежувався вміст таких високоактивних форм азоту як пероксинітриди та S-нітрозотіоли. Зокрема, при призначенні куркуміну концентрація PNT у тканинах ПСЗ зменшувалася до 1.05 ± 0.03 мкмоль/г, що на 35.6 % ($p < 0.001$) поступалося результату групи із введенням 40%-го етанолу під час відтворення SIR (1.63 ± 0.06 мкмоль/г) (рис. 4.12).

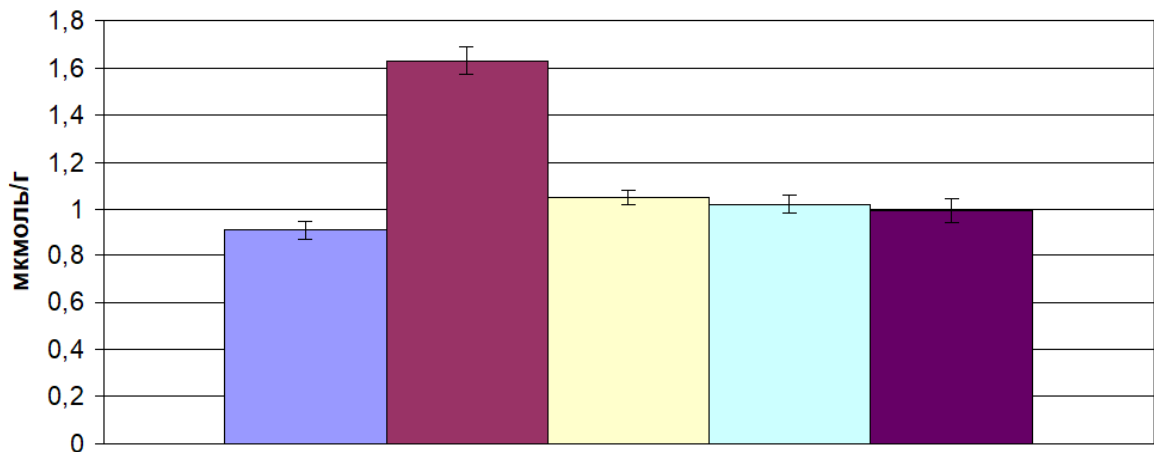


Рис. 4.12. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на концентрацію PNT в тканинах ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехіну-3-галату (4), кверцетину (5).

При введенні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину за умов експерименту концентрація PNT у тканинах ПСЗ також істотно знижувалася – до 1.02 ± 0.04 та 0.99 ± 0.05 мкмоль/г відповідно, що на 37.4 % ($p < 0.001$) та 39.3 % ($p < 0.001$) було нижчим за значення групи порівняння.

При застосуванні куркуміну вміст PNT у тканинах ПСЗ зменшувалася до 0.78 ± 0.02 мкмоль/г, що на 34.5 % ($p < 0.001$) поступалося результату групи із введенням 40%-го етанолу під час відтворення SIR (1.19 ± 0.03 мкмоль/г) (рис. 4.13).

При введенні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину за умов експерименту концентрація PNT у тканинах ПСЗ знижувалася – до 0.82 ± 0.03 та 0.77 ± 0.04 мкмоль/г відповідно, що на 31.1 % ($p < 0.001$) та 35.3 % ($p < 0.001$) було нижчим за значення групи порівняння.

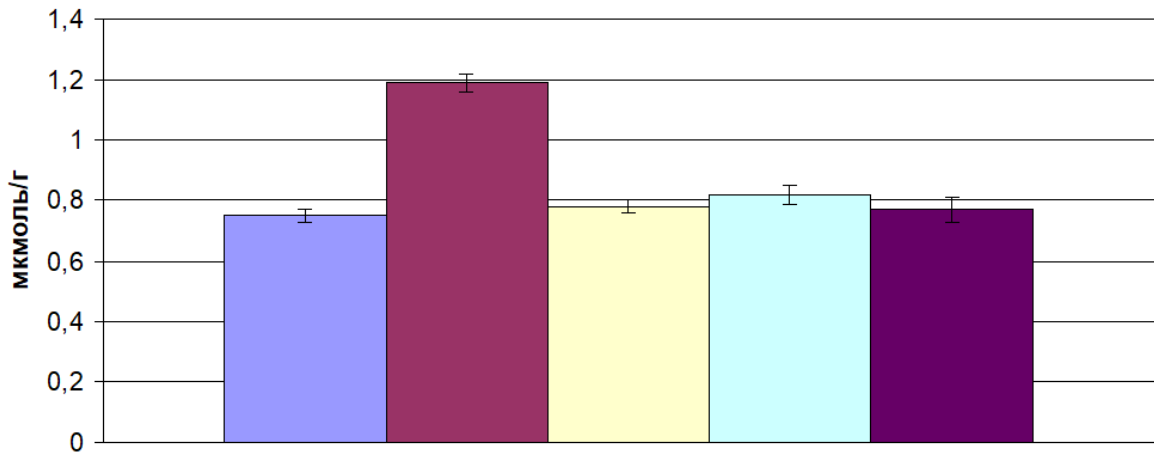


Рис. 4.13. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на концентрацію SNT в тканинах ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехіну-3-галату (4), кверцетину (5).

Зменшення концентрації активних форм кисню та азоту при застосуванні куркуміну та біофлавоноїдів закономірно обмежує ПОЛ у тканинах слинних залоз. Так, при призначенні куркуміну концентрація TBARS в гомогенаті ПСЗ зменшувалася до 27.71 ± 2.44 мкмоль/кг до інкубації (рис. 4.14) та 50.93 ± 4.57 мкмоль/кг після інкубації (рис. 4.15) в прооксидантному буферному розчині. Ці показники на 59.3 % ($p < 0.001$) та 55.7 % ($p < 0.001$) поступалися відповідним результатам групи порівняння (68.06 ± 3.37 та 115.01 ± 5.03 мкмоль/кг).

При застосуванні епігалокатехіну-3-галату за умов експерименту вміст TBARS в гомогенаті ПСЗ зменшувався до 30.15 ± 3.79 мкмоль/кг до інкубації (див. рис. 4.14) та 56.18 ± 5.79 мкмоль/кг після інкубації (див. рис. 4.15) в прооксидантному буферному розчині, що на 55.7 % ($p < 0.001$) та 51.2 % ($p < 0.001$) було нижче за відповідні значення групи порівняння.

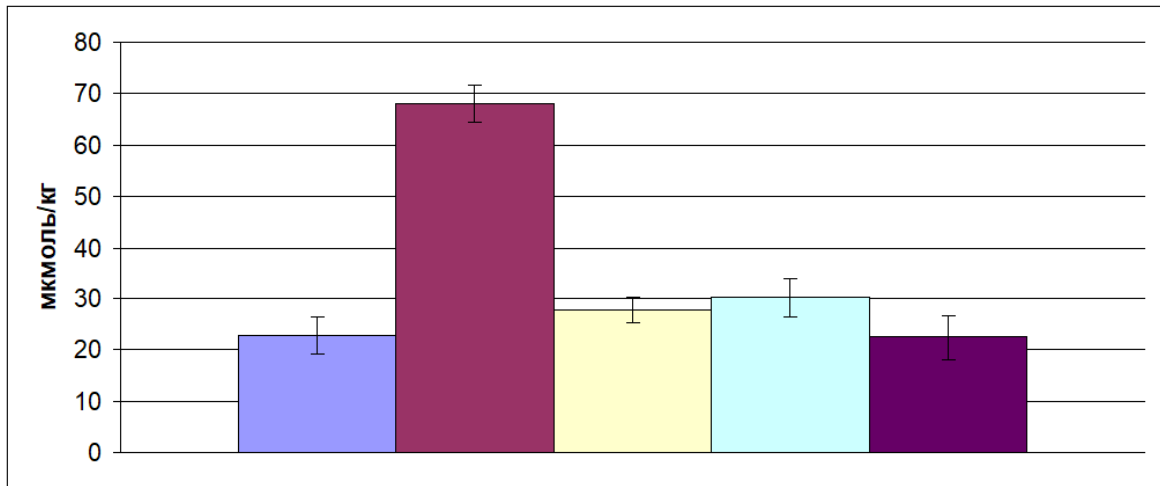


Рис. 4.14. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на концентрацію TBARS до інкубації гомогенату ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехіну-3-галату (4), кверцетину (5).

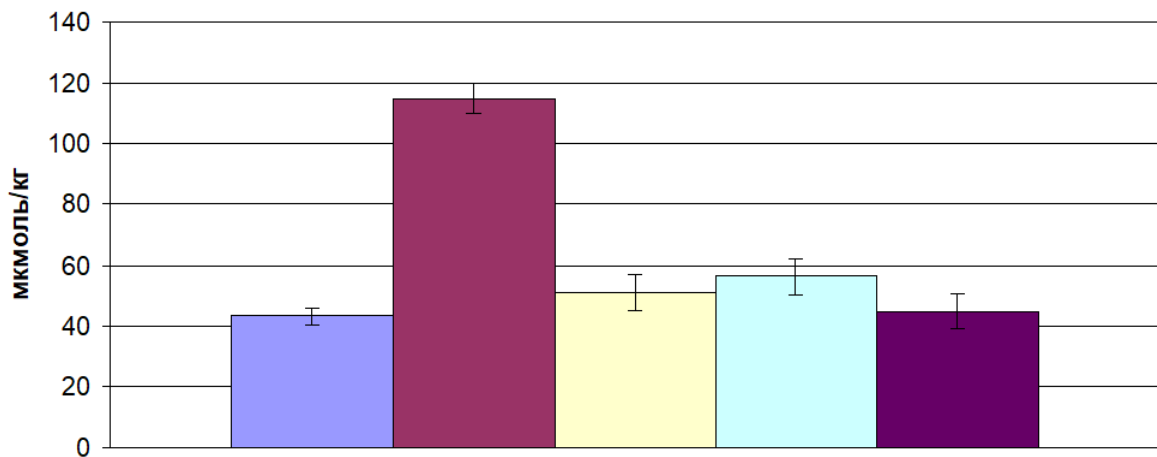


Рис. 4.15. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на концентрацію TBARS після інкубації гомогенату ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехіну-3-галату (4), кверцетину (5).

При введенні кверцетину за умов експерименту концентрація TBARS в гомогенаті ПСЗ зменшувалася до 22.46 ± 4.35 мкмоль/кг до інкубації (див. рис. 4.14) та 44.81 ± 5.85 мкмоль/кг після інкубації (див.

рис. 4.15) в прооксидантному буферному розчині, що на 67.0 % ($p<0.001$) та 61.0 % ($p<0.001$) було нижче за відповідні результати групи порівняння.

Приріст вмісту TBARS за час інкубації гомогенату ПСЗ в прооксидантному буферному розчині при призначенні куркуміну зменшувався до 23.21 ± 3.13 мкмоль/кг, що на 50.6 % ($p<0.01$) поступалося значенню групи із введенням 40 %-го етанолу під час відтворення SIR (46.94 ± 4.82 мкмоль/кг) (рис. 4.16).

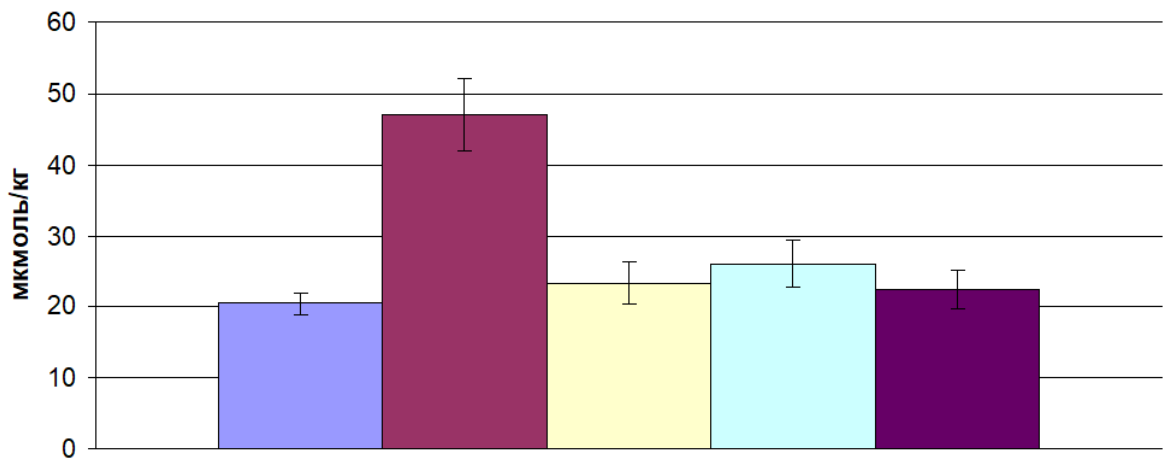


Рис. 4.16. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на приріст концентрації TBARS за час інкубації гомогенату ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехіну-3-галату (4), кверцетину (5).

Величини цього показника при введенні за умов експерименту епігалокатехіну-3-галату та кверцетину зменшувалися до 26.03 ± 3.35 та 22.36 ± 2.73 мкмоль/кг, що на 44.5 % ($p<0.01$) та 52.4% ($p<0.001$) було нижче за відповідні результати групи порівняння.

Падіння приросту вмісту TBARS за час інкубації гомогенату ПСЗ в прооксидантному буферному розчині при застосуванні куркуміну та

біофлавоноїдів свідчить про певне зростання антиоксидантного потенціалу, який залежить від забезпеченості тканин високо- та низькомолекулярними антиоксидантами [2]. Одержані результати підтверджуються даними щодо активності антиоксидантних ферментів – SOD та CAT.

Так, при застосуванні куркуміну активність SOD у тканинах ПСЗ підвищувалася до 0.23 ± 0.02 од. акт., тобто в 2.87 раза ($p < 0.001$) перевищувала результат групи із введенням 40 %-го етанолу під час відтворення SIR (0.08 ± 0.01 од. акт.) (рис. 4.17).

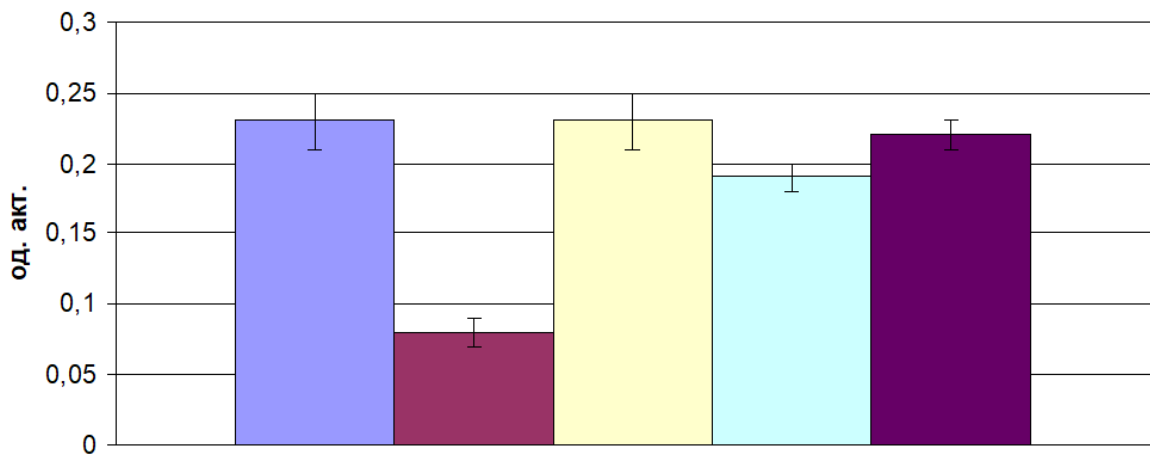


Рис. 4.17. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на активність SOD у тканинах ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехіну-3-галату (4), кверцетину (5).

При введенні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину за умов експерименту активність SOD у тканинах ПСЗ збільшувалася до 0.19 ± 0.01 та 0.22 ± 0.01 од. акт. відповідно, що в 2.37 раза ($p < 0.001$) та 2.75 раза ($p < 0.001$) було вищим за значення групи порівняння.

Застосування куркуміну супроводжується підвищенням активності САТ у тканинах ПСЗ до 0.37 ± 0.02 мккат/г, тобто вона в 2.84 рази ($p < 0.001$) перевищувала результат групи із введенням 40 %-го етанолу під час відтворення SIR (0.13 ± 0.03 мккат/г) (рис. 4.18).

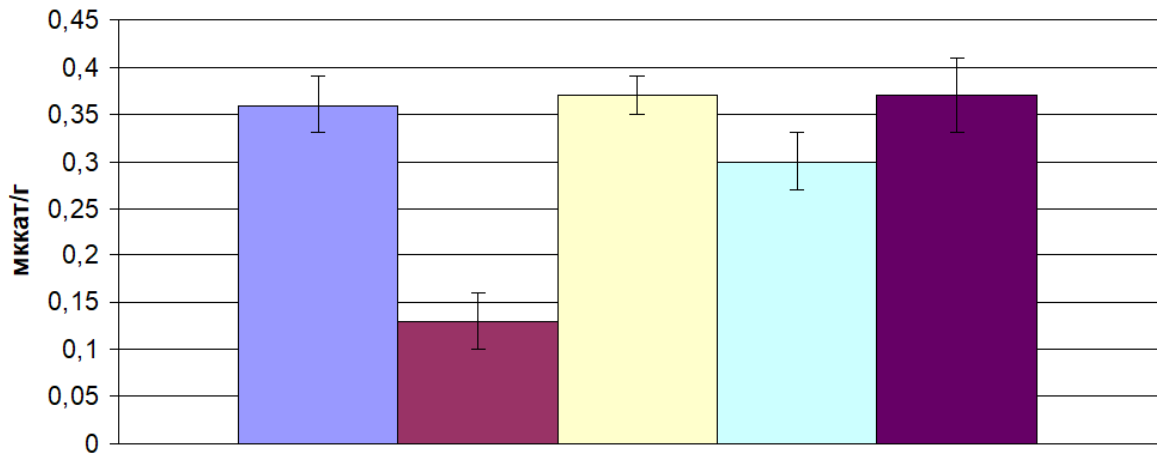


Рис. 4.18. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на активність САТ у тканинах ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехіну-3-галату (4), кверцетину (5).

При застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину за умов експерименту активність САТ у тканинах ПСЗ збільшувалася до 0.30 ± 0.03 та 0.37 ± 0.04 мккат/г відповідно, що в 2.30 рази ($p < 0.01$) та 2.84 рази ($p < 0.001$) було вище за значення групи порівняння.

Висновки до п. 4.2:

1. Застосування куркуміну та біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату та кверцетину) за умов поєданого введення 40 %-го етанолу та ліпополісахариду суттєво обмежує розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах ПСЗ, що підтверджується вірогідним

зменшенням продукції SAR (мікросомальними монооксигеназами, дихальним ланцюгом мітохондрій, NADPH-оксидазою фагоцитів), активності індукбельної ізоформи NO-синтази, концентрації активних метаболітів азоту (PNT і SNT), обмеженням утворення вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів – TBARS.

2. Введення куркуміну та біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату та кверцетину) за умов експерименту збільшує в тканинах ПСЗ рівень спряження cNOS, антиоксидантний потенціал, активність SOD і CAT.

4.3. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на показники функціонального стану ПСЗ при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду

При застосуванні куркуміну та біофлавоноїдів значно покращувалися показники функціонального стану ПСЗ при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду.

Так, введення куркуміну за умов алкоголізації на тлі SIR підвищувало в тканинах ПСЗ активність AA до 62.38 ± 1.55 мг/год \times г, що на 40.4 % ($p < 0.001$) перевищувало результат групи із введенням 40 %-го етанолу під час відтворення SIR (44.42 ± 0.95 мг/год \times г) (рис. 4.19).

При введенні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину за умов експерименту активність AA у тканинах ПСЗ збільшувалася до 61.37 ± 0.80 та 59.55 ± 1.45 мг/год \times г відповідно, тобто на 38.2 % ($p < 0.001$) та 34.1 % ($p < 0.001$) була вище за значення групи порівняння.

Застосування куркуміну за умов експерименту підвищувало в тканинах ПСЗ концентрацію AQP5 до 0.48 ± 0.02 пг/мл, що в 2.66 раза ($p < 0.001$) перевищувало результат групи із введенням 40 %-го етанолу під час відтворення SIR (0.18 ± 0.01 пг/мл) (рис. 4.20).

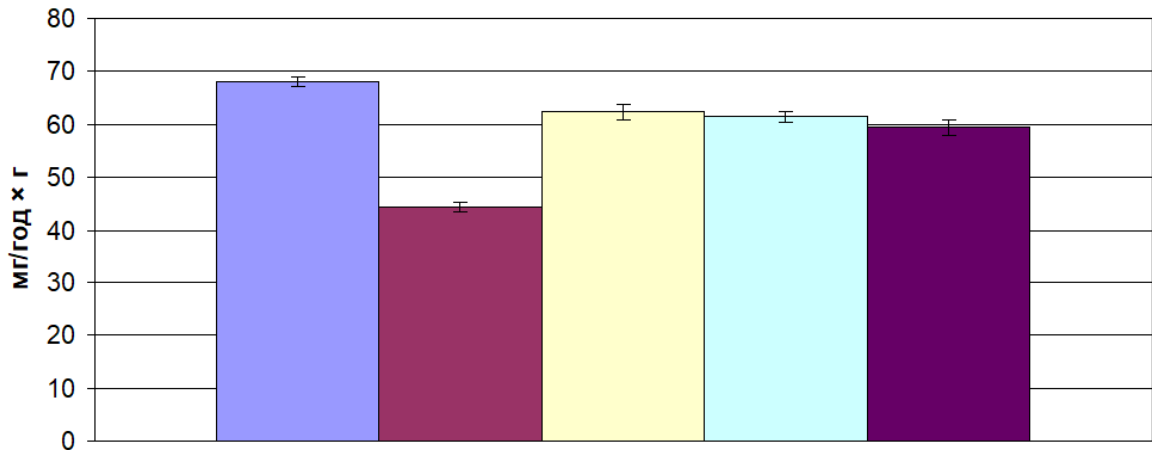


Рис. 4.19. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на активність АА у тканинах РСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехіну-3-галату (4), кверцетину (5).

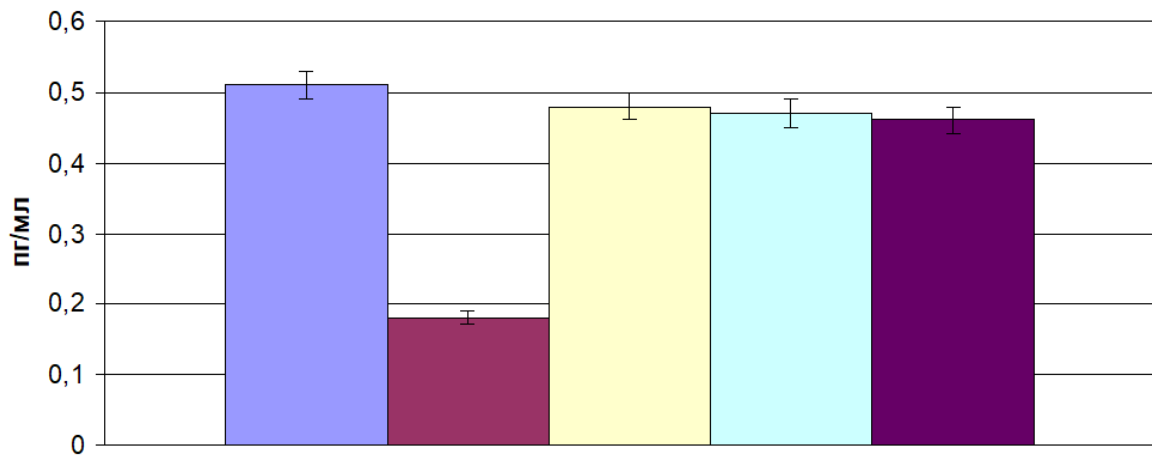


Рис. 4.20. Вплив куркуміну та біофлавоноїдів на концентрацію AQP5 у тканинах РСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехіну-3-галату (4), кверцетину (5).

При застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину за умов експерименту концентрація AQP5 у тканинах РСЗ збільшувалася до

0.47 ± 0.02 та 0.46 ± 0.02 пг/мл відповідно, тобто в 2.61 та 2.55 рази ($p < 0.001$) була вище за значення групи порівняння.

Висновок до п. 4.3:

Застосування куркуміну та біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату та кверцетину) значно покращує показники функціонального стану ПСЗ при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду, збільшуючи активність АА та концентрацію головного транспортера води через біологічні мембрани в СЗ – AQP5.

Матеріали цього розділу оприлюдненні в статтях [47, 189] і тезах [50, 68, 70].

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ РЕСВЕРАТРОЛУ НА МЕТАБОЛІЧНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНО РОЗЛАДИ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ПРИ ЇХ АЛКОГОЛЬНОМУ УРАЖЕННІ ТА СИСТЕМНІЙ ЗАПАЛЬНІЙ ВІДПОВІДІ

5.1. Вплив ресвератролу на маркери системної запальної відповіді при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду

При застосуванні ресвератролу за умов введення алкоголю на тлі SIR концентрація TNF- α у сироватці крові зменшувалася до 47.8 ± 2.4 пг/мл, що на 34.6 % ($p < 0.001$) поступалося результату групи з призначенням 40 %-го етанолу під час відтворення SIR (73.1 ± 4.3 пг/мл) (рис. 5.1).

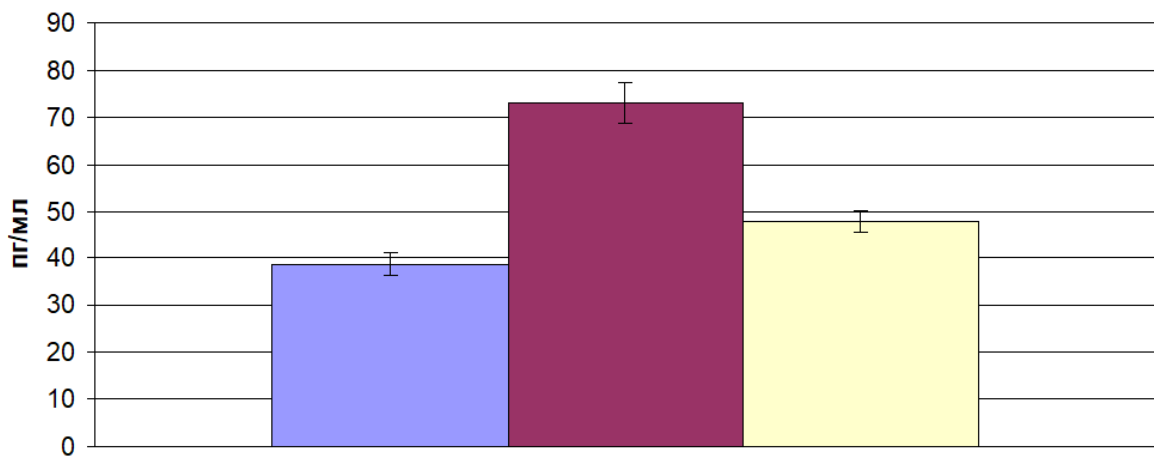


Рис. 5.1. Вплив ресвератролу на вміст TNF- α в сироватці крові: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов ресвератролу (3).

Введення ресвератролу за умов експерименту супроводжувалося також зниженням концентрації ІЛ-6 у сироватці крові до 20.7 ± 1.3 пг/мл, яка на 58.3 % ($p < 0.001$) поступалася результату групи порівняння (49.6 ± 4.0 пг/мл) (рис. 5.2).

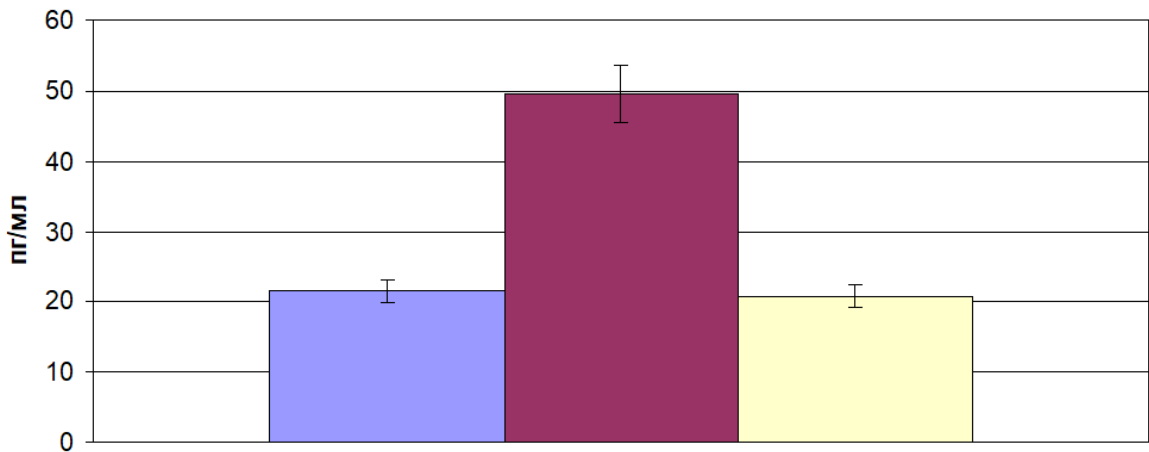


Рис. 5.2. Вплив ресвератролу на вміст ІЛ-6 в сироватці крові: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов ресвератролу (3).

За цих же умов ресвератрол призводив до збільшення концентрації протизапального цитокіну – ІЛ-10 – у сироватці крові до 22.1 ± 1.5 пг/мл, яка в 2.83 раза ($p < 0.001$) перевищувала результат групи з призначенням 40 %-го етанолу під час відтворення SIR (7.8 ± 1.1 пг/мл) (рис. 5.3).

Крім впливу ресвератрола на вміст цитокінів, нами виявлено його здатність покращувати за умов введення алкоголю на тлі SIR концентрацію в сироватці крові білків гострої фази запалення, зокрема, С-реактивного протеїну.

Так, при введенні цього поліфенолу за умов експерименту вміст CRP зменшувався до 5.1 ± 0.1 нг/мл, тобто на 30.4 % ($p < 0.001$) поступався результату групи із застосуванням 40 %-го етанолу під час відтворення SIR (7.4 ± 0.2 нг/мл) (рис. 5.4).

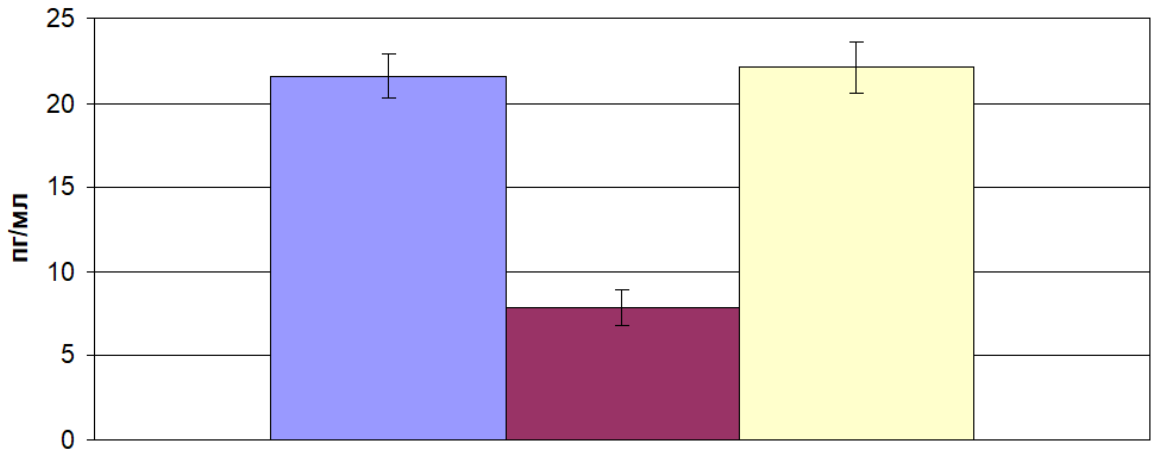


Рис. 5.3. Вплив ресвератролу на вміст ІЛ-10 в сироватці крові: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов ресвератролу (3).

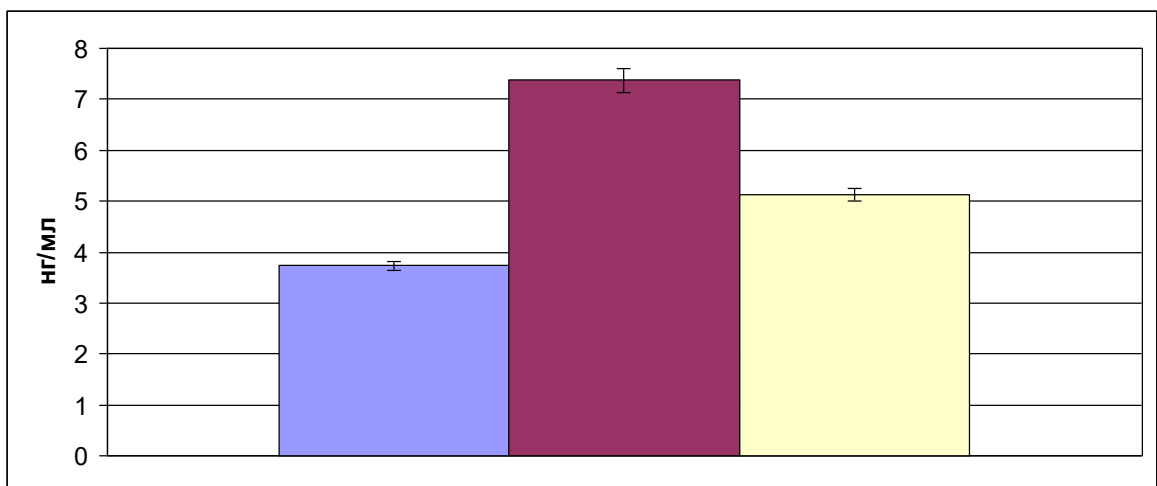


Рис. 5.4. Вплив ресвератролу на вміст С-реактивного протеїну в сироватці крові: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов ресвератролу (3).

Висновки до п. 5.1:

1. Застосування природного стильбену ресвератролу за умов поєданого введення 40 %-го етанолу та ліпополісахариду вірогідно знижує ознаки системної запальної відповіді (зменшується концентрація

в крові прозапальних цитокінів – фактора некроза пухлин- α , інтерлейкіну-6, а також гострофазового білка – С-реактивного протеїну).

2. Застосування природного стильбену ресвератролу за умов поєданого введення 40 %-го етанолу та ліпополісахариду вірогідно збільшує концентрацію в крові протизапального цитокіна – інтерлейкіну-10.

5.2. Вплив ресвератролу на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах ПСЗ при поєданому введенні алкоголю та ліпополісахариду

При застосуванні ресвератролу за умов введення алкоголю на тлі SIR індукована NADPH генерація SAR мікосомальними монооксигеназами в тканинах ПСЗ зменшувалася до 17.76 ± 0.80 нмоль/с·г, що на 28.3 % ($p < 0.001$) поступалося результату групи з призначенням 40 %-го етанолу під час відтворення SIR (24.77 ± 0.37 нмоль/с·г) (рис. 5.5).

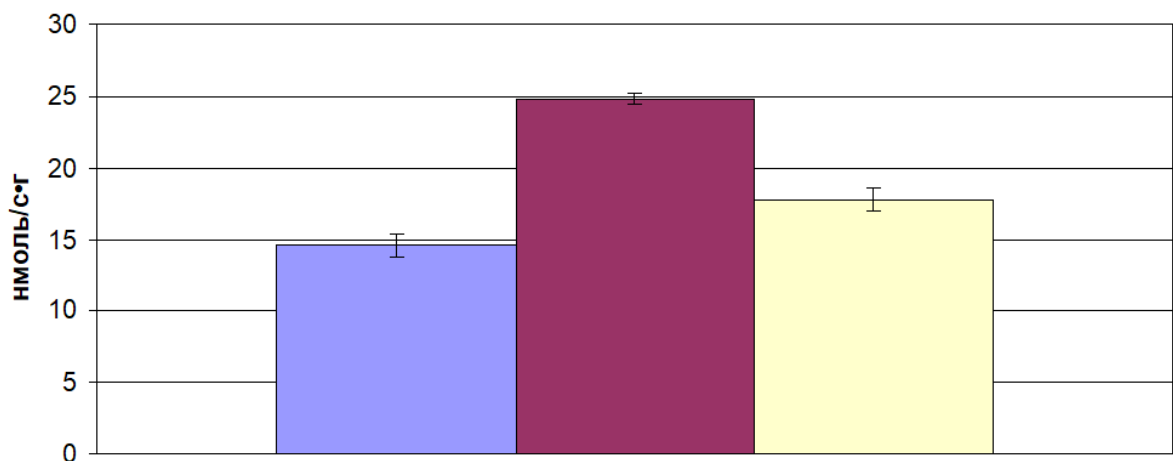


Рис. 5.5. Вплив ресвератролу на індуковану NADPH генерацію SAR мікосомальними монооксигеназами у тканинах ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов ресвератролу (3).

При застосуванні ресвератролу за умов введення алкоголю на тлі SIR також змінювалася NADH-індукована генерація SAR дихальним ланцюгом мітохондрій. Значення цього показника в тканинах ПСЗ зменшувалося до 22.23 ± 1.14 нмоль/с·г, що на 33.0 % ($p < 0.001$) поступалося результату групи порівняння (33.17 ± 1.49 нмоль/с·г) (рис. 5.6).

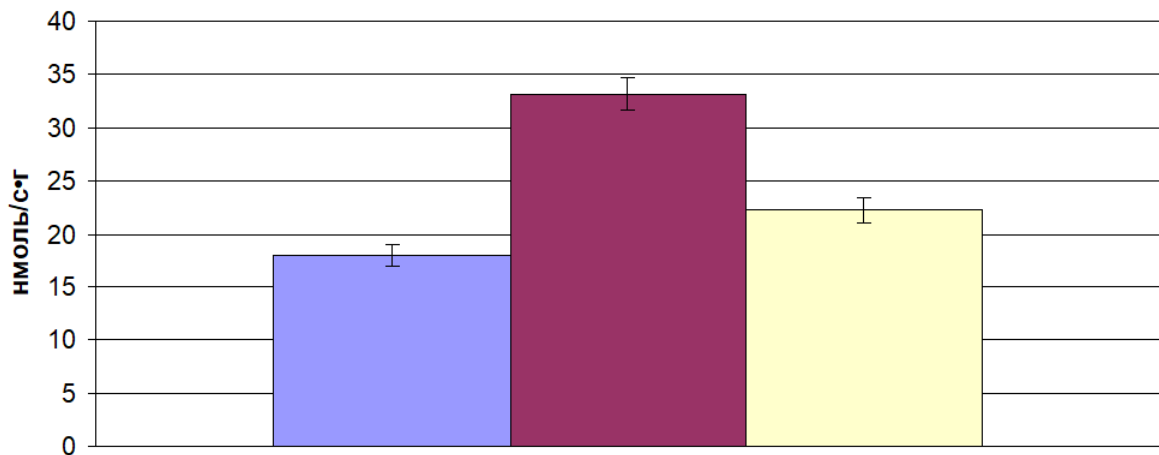


Рис. 5.6. Вплив ресвератролу на індуковану NADH генерацію SAR дихальним ланцюгом мітохондрій у тканинах ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов ресвератролу (3).

При введенні ресвератролу за умов алкогольного ураження на тлі SIR вірогідно зменшувалася індукована пірогеназом генерація SAR фагоцитами, пов'язана з функцією NADPH-оксидази лейкоцитів. Так, значення цього показника в тканинах ПСЗ зменшувалося до 1.96 ± 0.12 нмоль/с·г, що на 35.3 % ($p < 0.001$) поступалося результату групи порівняння (3.03 ± 0.07 нмоль/с·г) (рис. 5.7).

При застосуванні ресвератролу за умов введення алкоголю на тлі SIR значно змінювалася продукція активних форм азоту та інших показників ОНС.

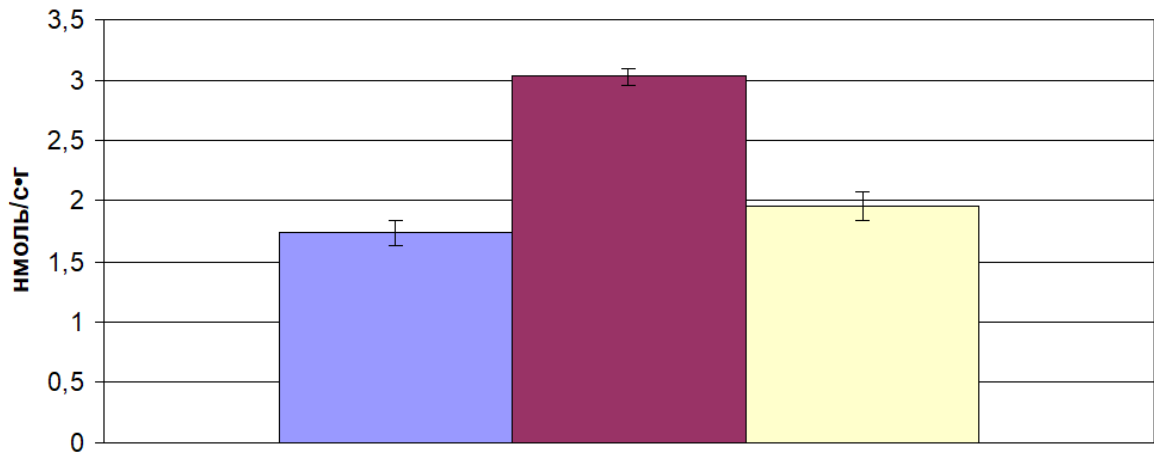


Рис. 5.7. Вплив ресвератролу на індуковану пірогеналом генерацію SAR фагоцитами у тканинах ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов ресвератролу (3).

Ресвератрол значно знижував загальну активність NO-синтази в тканинах ПСЗ – до 10.88 ± 0.56 мкмоль(NO_2^-)/хв·г·білка, що на 33.7 % ($p < 0.001$) поступалося результату групи із введенням 40 %-го етанолу під час відтворення SIR (16.41 ± 0.71 мкмоль(NO_2^-)/хв·г·білка) (рис. 5.8).

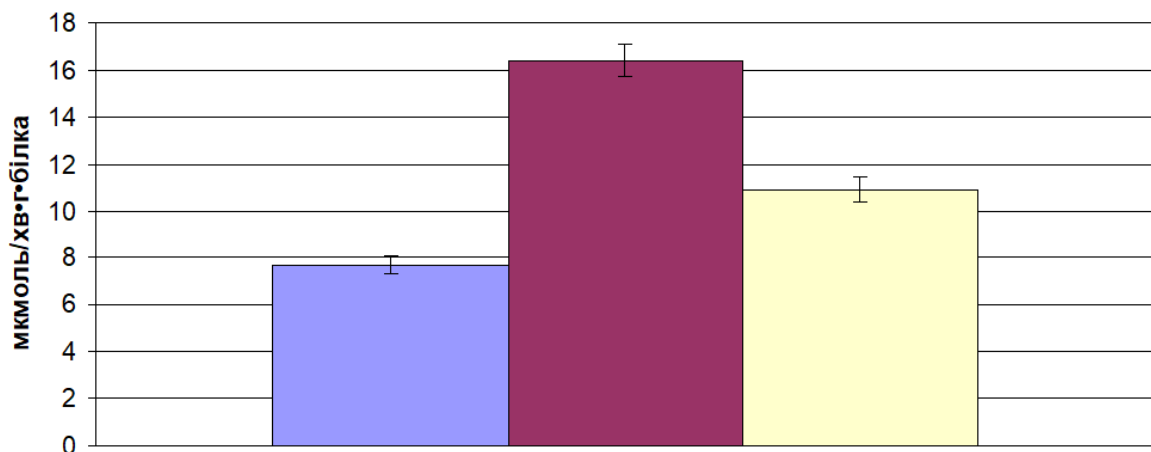


Рис. 5.8. Вплив ресвератролу на загальну активність NO-синтази у тканинах ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов ресвератролу (3).

При цьому активність конститутивних ізоформ NO-синтази в тканинах ПСЗ становила 1.61 ± 0.29 мкмоль(NO_2^-)/хв·г·білка та вірогідно не відрізнялася від даних групи порівняння (рис. 5.9).

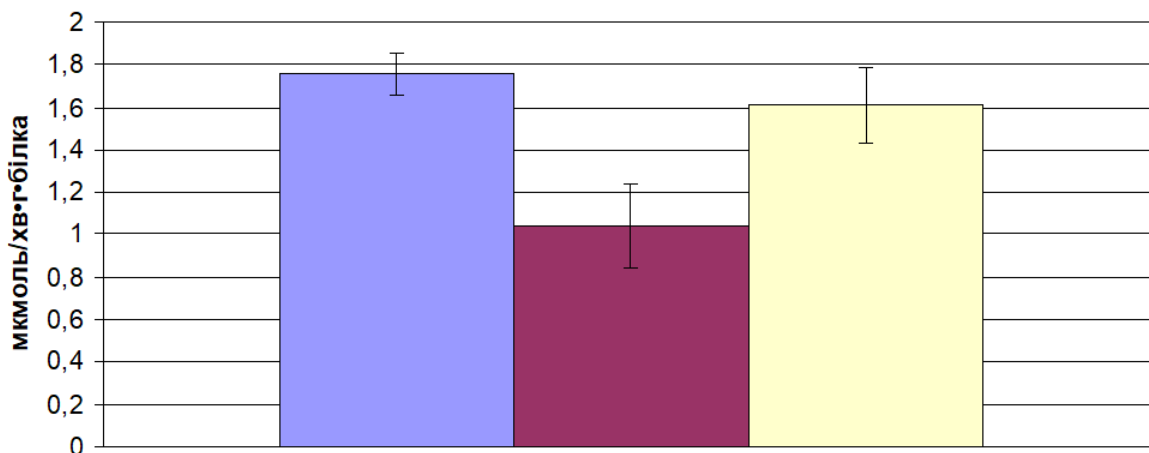


Рис. 5.9. Вплив ресвератролу на активність cNOS у тканинах ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов ресвератролу (3).

При застосуванні ресвератролу за умов експерименту активність індукційної ізоформи NO-синтази в тканинах ПСЗ зменшувалася до 9.27 ± 0.58 мкмоль(NO_2^-)/ хв·г·білка, що на 39.7 % ($p < 0.001$) поступалося результату групи із введенням 40 %-го етанолу під час відтворення SIR (15.37 ± 0.53 мкмоль(NO_2^-)/хв·г·білка) (рис. 5.10).

Ресвератрол, при введенні за умов алкогольного ушкодження слинних залоз на тлі SIR, значно покращував спряження NOS. При цьому CI у тканинах ПСЗ підвищувався до 0.094 ± 0.019 , що в 2.23 раза ($p < 0.05$) перевищувало результат групи порівняння (0.042 ± 0.009) (рис. 5.11).

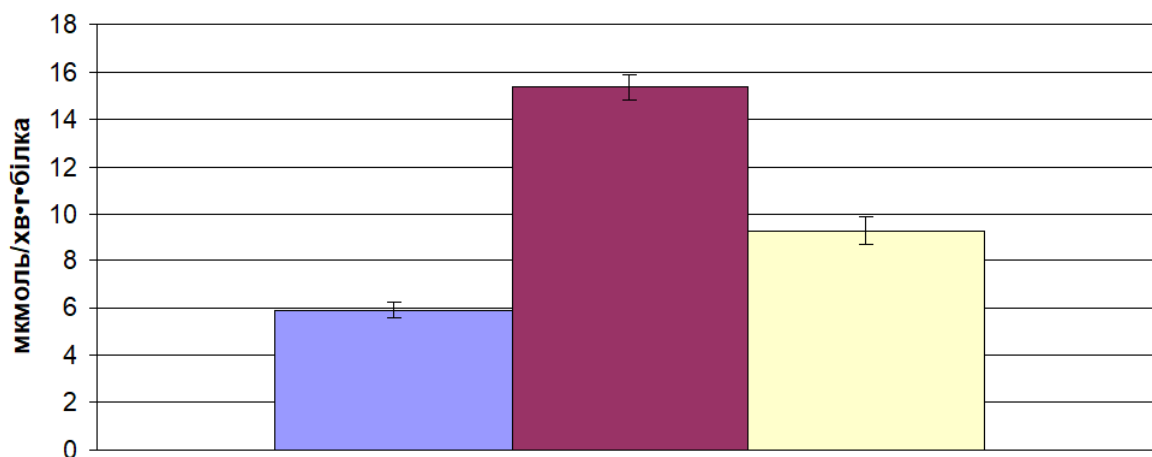


Рис. 5.10. Вплив ресвератролу на активність iNOS у тканинах PC3: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов ресвератролу (3).

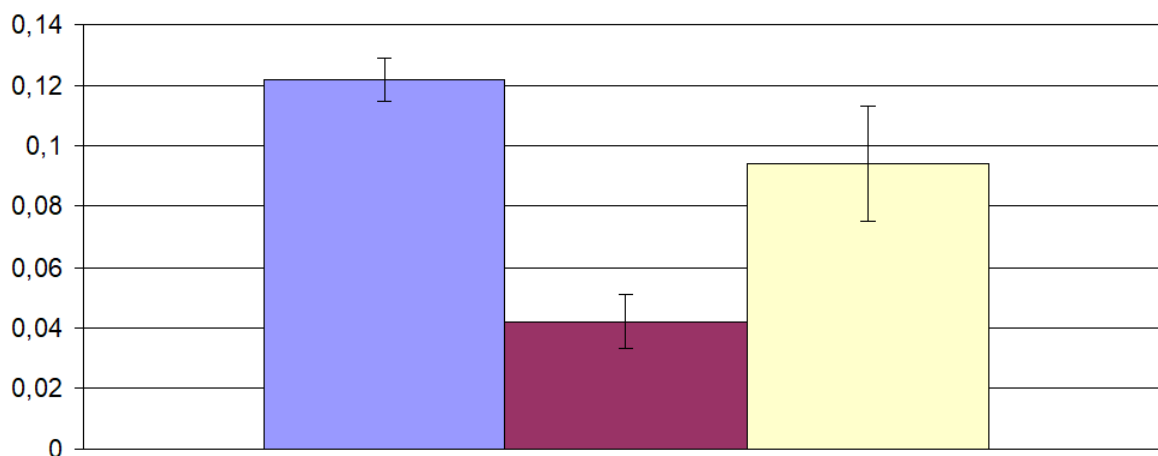


Рис. 5.11. Вплив ресвератролу на СІ у тканинах PC3: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов ресвератролу (3).

Ресвератрол виявився досить ефективним засобом обмеження, за умов введення алкоголю на тлі SIR, продукції RNS. При застосуванні цього поліфенолу концентрація PNT у тканинах PC3 зменшувалася до

1.03±0.05 мкмоль/г, що на 36.8 % ($p<0.001$) поступалося результату групи із введенням 40 %-го етанолу під час відтворення SIR (1.63±0.06 мкмоль/г) (рис. 5.12).

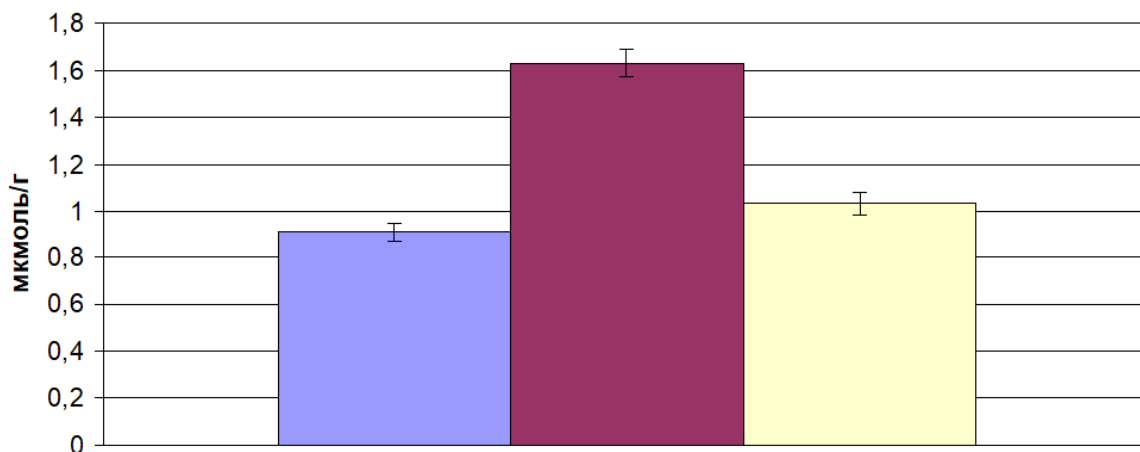


Рис. 5.12. Вплив ресвератролу на концентрацію PNT у тканинах ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов ресвератролу (3).

Вміст SNT у тканинах ПСЗ за цих умов зменшувався до 0.69±0.03 мкмоль/г, що на 42.0 % ($p<0.001$) поступалося результату групи порівняння (1.19±0.03 мкмоль/г) (рис. 5.13).

Природний стильбен ресвератрол, як пригнічувач активних форм кисню та азоту, за умов введення алкоголю на тлі SIR виявився ефективним засобом гальмування перекисного окиснення ліпідів у тканинах слинних залоз. Нами виявлено, що при застосуванні ресвератролу концентрація TBARS в гомогенаті ПСЗ зменшувалася до 35.1±2.64 мкмоль/кг до інкубації (рис. 5.14) та 63.63±4.79 мкмоль/кг після інкубації (рис. 5.15) в прооксидантному буферному розчині, що на 48.4 % ($p<0.001$) та 44.7 % ($p<0.001$) поступалося відповідним результатам групи з призначенням 40 %-го етанолу під час відтворення SIR (68.06±3.37 та 115.01±5.03 мкмоль/кг).

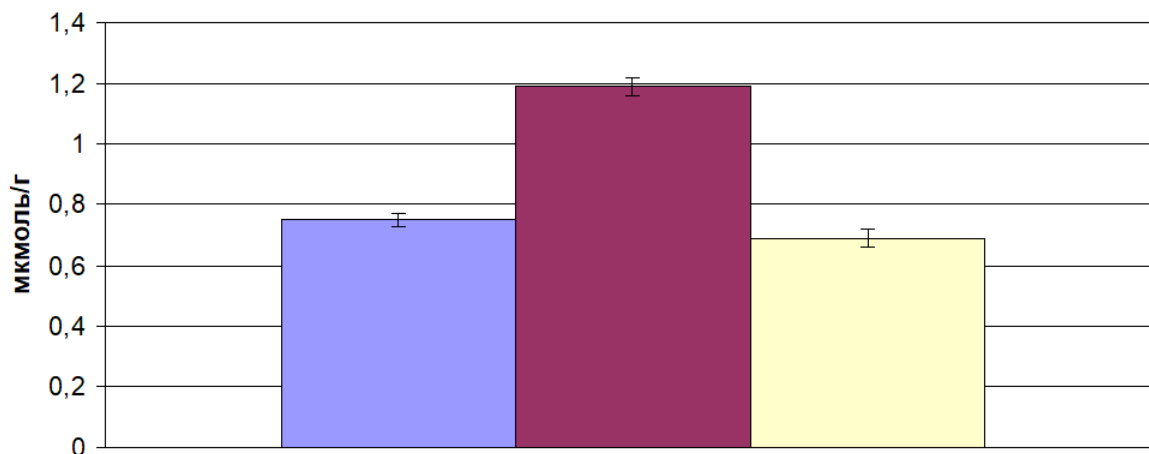


Рис. 5.13. Вплив ресвератролу на концентрацію SNT у тканинах ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов ресвератролу (3).

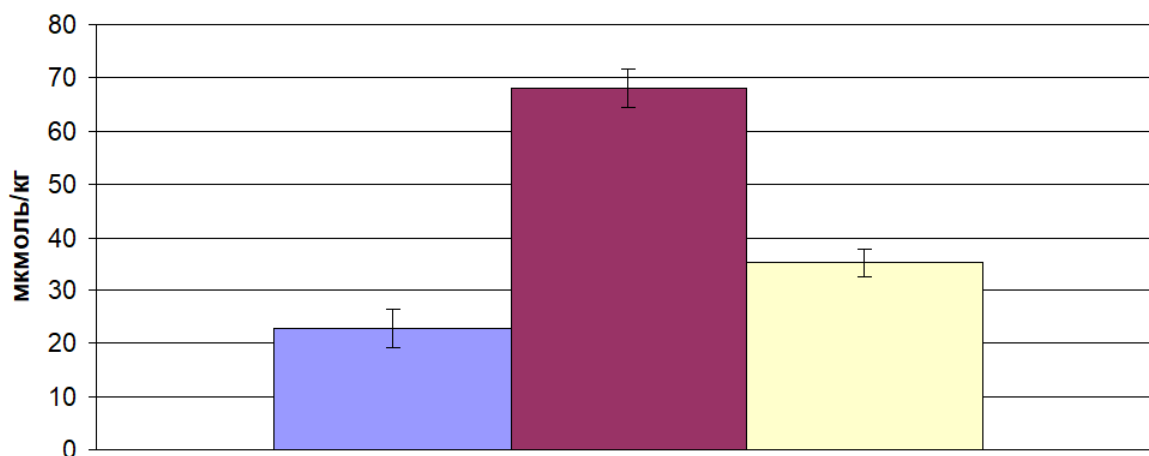


Рис. 5.14. Вплив ресвератролу на концентрацію TBARS до інкубації гомогенату ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов ресвератролу (3).

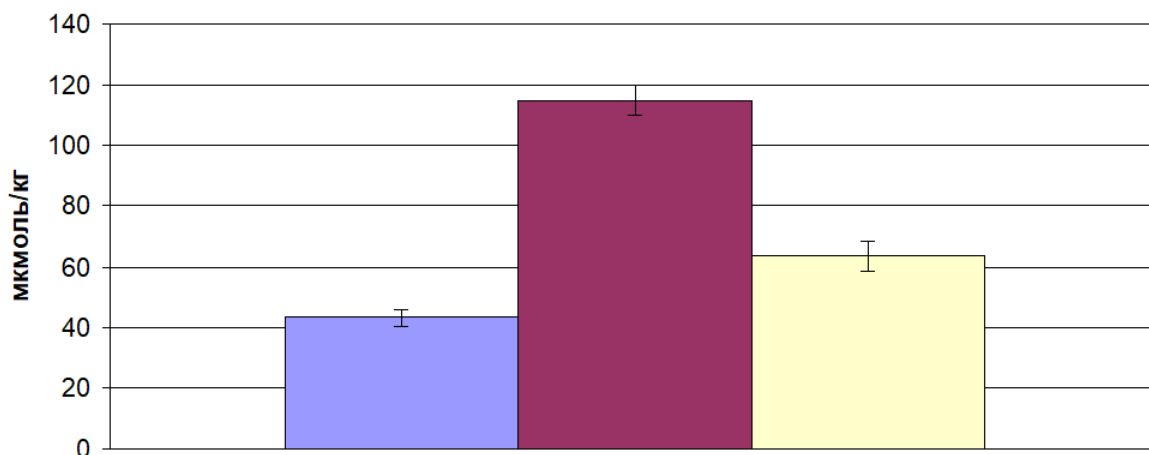


Рис. 5.15. Вплив ресвератролу на концентрацію TBARS після інкубації гомогенату ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов ресвератролу (3).

Приріст вмісту TBARS за час інкубації гомогенату ПСЗ в прооксидантному буферному розчині при застосуванні ресвератролу зменшувався до 28.54 ± 4.88 мкмоль/кг, що на 39.2 % ($p < 0.05$) поступалося значенню групи порівняння (46.94 ± 4.82 мкмоль/кг) (рис. 5.16).

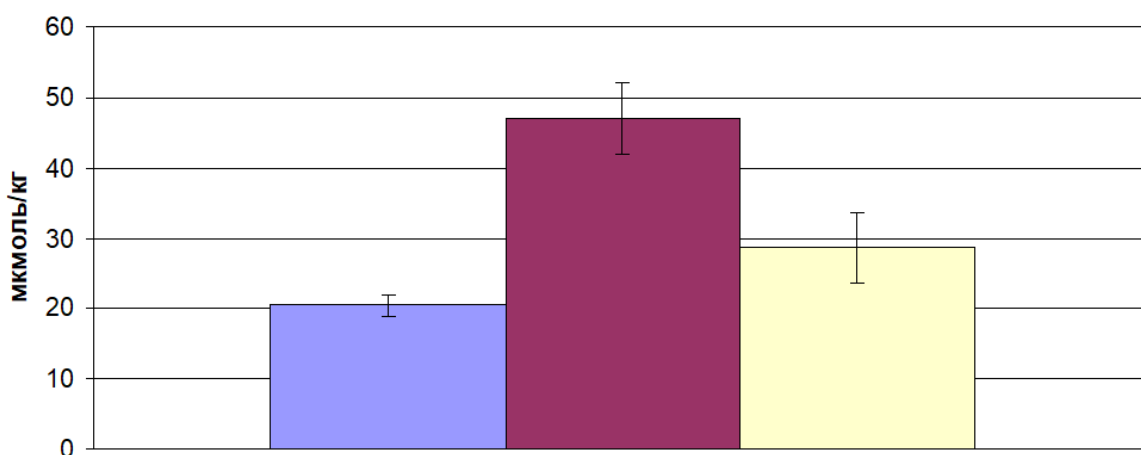


Рис. 5.16. Вплив ресвератролу на приріст концентрації TBARS за час інкубації гомогенату ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов ресвератролу (3).

Зниження приросту вмісту TBARS за час інкубації гомогенату ПСЗ в прооксидантному буферному розчині при застосуванні ресвератролу вказує на досить потужну компенсаторну відповідь, пов'язану з активним функціонуванням антиоксидантної системи, що також підтверджується зростанням активності антиоксидантних ферментів – SOD і САТ.

При застосуванні ресвератролу активність SOD у тканинах ПСЗ підвищувалася до 0.20 ± 0.03 од. акт., тобто в 2.5 раза ($p < 0.01$) перевищувала результат групи із введенням 40 %-го етанолу під час відтворення SIR (0.08 ± 0.01 од. акт.) (рис. 5.17).

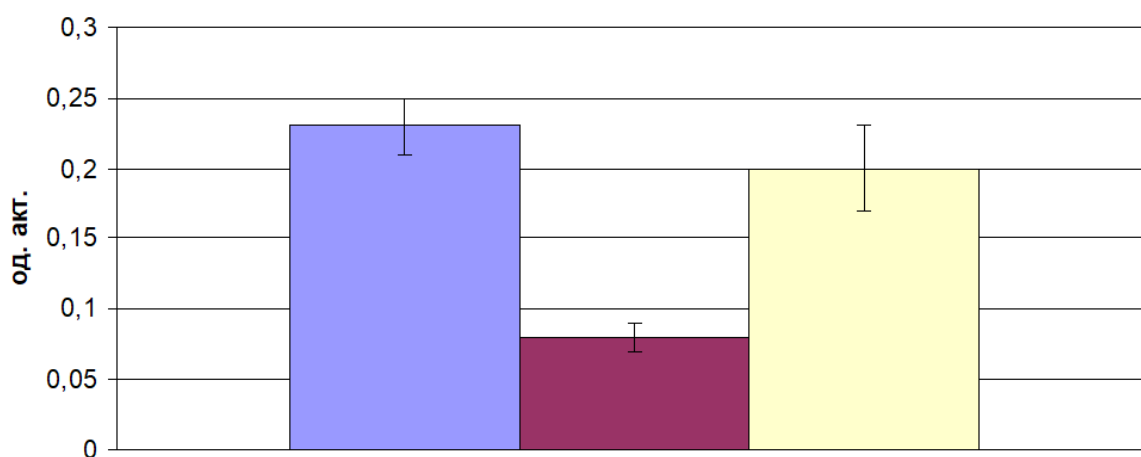


Рис. 5.17. Вплив ресвератролу на активність SOD у тканинах ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов ресвератролу (3).

Активність САТ у тканинах ПСЗ за цих умов збільшувалася до 0.29 ± 0.03 мккат/г, тобто в 2.23 раза ($p < 0.01$) перевищувала значення групи порівняння (0.13 ± 0.03 мккат/г) (рис. 5.18).

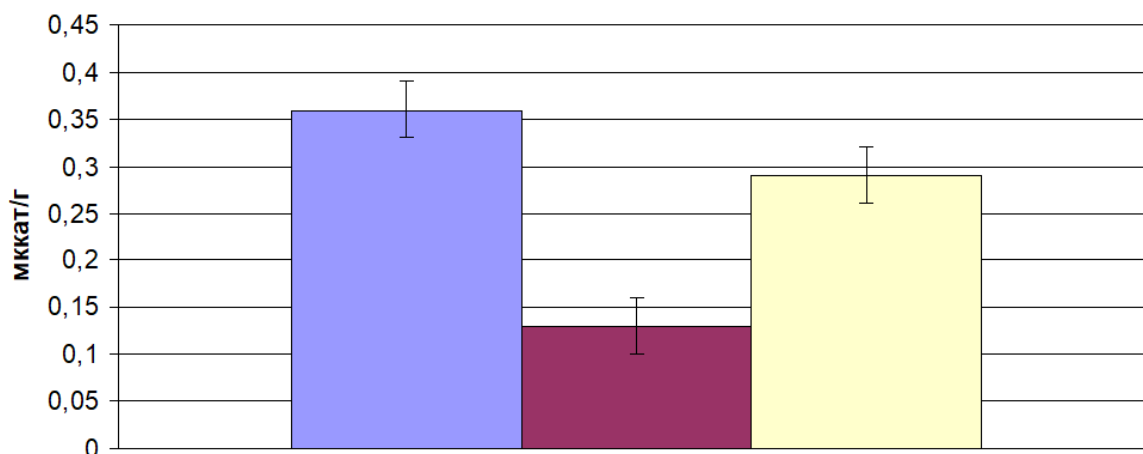


Рис. 5.18. Вплив ресвератролу на активність САТ у тканинах РСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов ресвератролу (3).

Висновки до п. 5.2:

1. Застосування природного стильбену ресвератролу за умов поєданого введення 40 %-го етанолу та ліпополісахариду ефективно обмежує розвиток ОНС в тканинах РСЗ, що підтверджується вірогідним зменшенням продукції SAR різними джерелами (мікросомальними монооксигеназами, дихальним ланцюгом мітохондрій, NADPH-оксидазою фагоцитів), активності індукцйбельної ізоформи NO-синтази, концентрації активних метаболітів азоту (PNT і SNT), обмеженням утворення TBARS.

2. Введення ресвератролу за умов експерименту збільшує в тканинах РСЗ рівень спряження cNOS, антиоксидантний потенціал, активність SOD і САТ.

5.3. Вплив ресвератролу на показники функціонального стану РСЗ при поєданому введенні алкоголю та ліпополісахариду

Застосування природного стильбену ресвератролу при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду значно покращувало такі показники функціонального стану ПСЗ, як активність АА та концентрація аквапоріну-5.

Активність АА у тканинах ПСЗ за цих умов збільшувалася до 62.30 ± 0.40 мг/год \times г, що на 40.3 % ($p < 0.001$) перевищувало результат групи з введенням 40 %-го етанолу під час відтворення SIR (44.42 ± 0.95 мг/год \times г) (рис. 5.19).

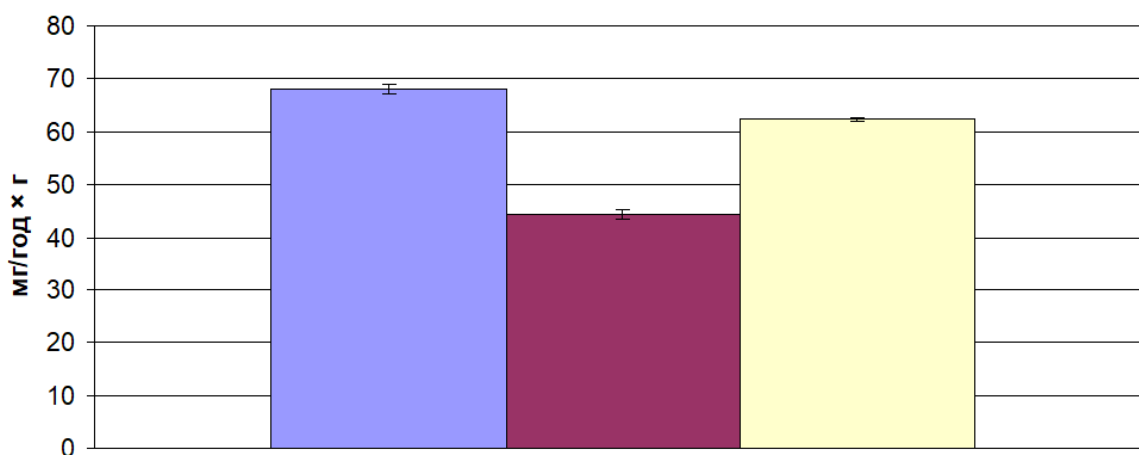


Рис. 5.19. Вплив ресвератролу на активність АА у тканинах ПСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов ресвератролу (3).

Концентрація AQP5 при введенні ресвератролу за умов експерименту підвищувалася до 0.50 ± 0.01 пг/мл, що в 2.77 рази ($p < 0.001$) перевищувало результат групи порівняння (0.18 ± 0.01 пг/мл) (рис. 5.20).

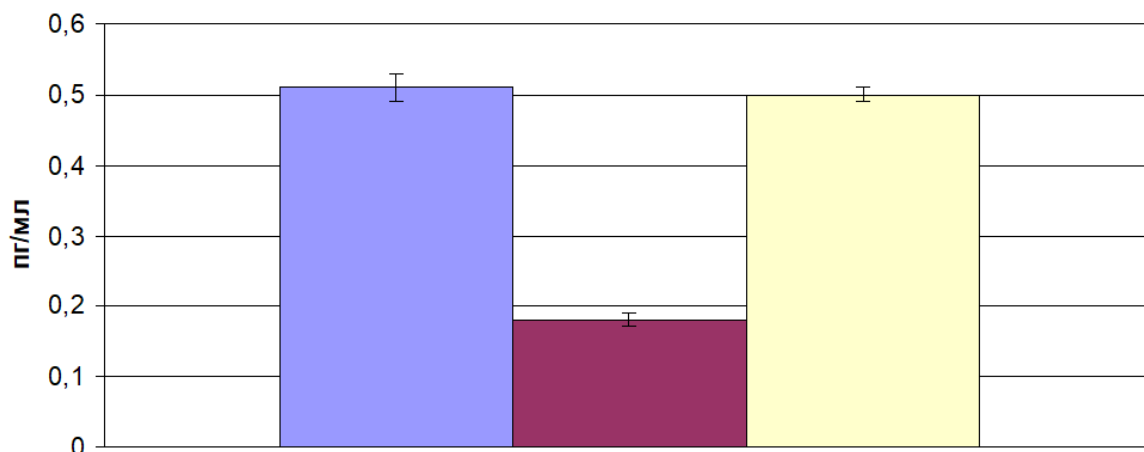


Рис. 5.20. Вплив ресвератролу на концентрацію аквапорину-5 у тканинах РСЗ: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі SIR (2) та застосуванні за цих умов ресвератролу (3).

Висновок до п. 5.3:

Застосування природного стильбену ресвератролу суттєво покращує показники функціонального стану РСЗ при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду, збільшуючи активність АА та АQP5.

Матеріали цього розділу оприлюдненні в статті [188] та тезах [45, 68].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведений раніше систематичний огляд експериментальних і клінічних досліджень щодо прийому алкоголю та його впливу на рівні цитокінів та гострофазних білків показав, що зв'язок між прийомом етанолу та рівнями CRP, IL-6 і TNF- α є несуттєвим [8]. Зазначається про можливість зменшення вмісту CRP у людей, які помірно споживають алкоголь [269], а також про дозозалежне лінійне збільшення цього показника при зловживанні алкоголем [131]. По мірі розвитку у хворих алкогольного гепатиту виявлялися ознаки SIR: нейтрофільний лейкоцитоз, підвищення рівня CRP, прискорення швидкості осідання еритроцитів, збільшення рівня фібриногену та феритину, що супроводжувалося патоморфологічними змінами великих СЗ [62].

З нашого дослідження випливає, що алкоголізація щурів істотно не впливає на рівень TNF- α та IL-6 в сироватці крові, проте концентрації IL-10 та CRP вірогідно підвищувалися.

Введення LPS призводило до зміни вмісту маркерів SIR в сироватці крові щурів: підвищувалися концентрації прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6) та CRP, зменшувався вміст протизапального IL-10, що свідчить про адекватність моделі SIR. Але при застосуванні алкоголю на тлі SIR вміст TNF- α , IL-6 і CRP був вірогідно вищим, ніж при окремому введенні LPS або алкоголю. Проте концентрація IL-10 істотно не відрізнялася від такої при окремому введенні LPS.

У цілому, одержані результати вказують, що надмірна алкоголізація організму щурів за умов SIR викликає додаткове зростання вмісту в крові прозапальних цитокінів та CRP, які є індукторами ОНС [2, 139].

За даними літератури, введення 40 %-го розчину етанолу в добовій дозі 48 мг/кг протягом 14 діб викликає дистрофічні явища у ПСЗ, що характеризуються зменшенням діаметру просвіту кінцевих відділів та розмірів епітеліоцитів, десквамацією протокових епітеліоцитів, зменшенням кількості секреторних гранул у гранулярних протоках, порушеннями мікроциркуляторного русла, збільшенням перипротокової та периацинарної кількості плазмоцитів і мастоцитів (у стані дегрануляції) [264, 310].

Для з'ясування ролі ОНС в механізмах ушкодження ПСЗ нами було досліджено закономірності утворення в них ROS / RNS. Введення алкоголю вірогідно збільшувало генерацію у тканинах ПСЗ SAR дихальним ланцюгом мітохондрій, мікросомальними монооксигеназами та NOS, а також NADPH-оксидазою лейкоцитів.

Раніше було показано, що ушкодження мітохондрій, посттрансляційні модифікації білків, а також індукція цитохрому P450-2E1 етанолом, пов'язані з впливом алкоголю, не тільки супроводжуються посиленням генерації ROS, але зростають при дії останніх за принципом «порочного» кола [80, 274]. У той же час, у виділених з крові хворих на алкогольну залежність лейкоцитах виявлялося зниження активності NADPH-оксидази [287]. Підвищення продукції SAR NADPH-оксидазою фагоцитів може розглядатися як наслідок впливу прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α і хемокінів) у разі надмірного утворення ROS NADH- і NADPH-залежними електронно-транспортними системами, зокрема через активацію редоксчутливих транскрипційних чинників (NF- κ B, AP-1 та ін.) [84, 306].

При відтворенні SIR шляхом введення LPS генерація SAR в тканинах ПСЗ також істотно підвищувалася при індукції дихального ланцюга мітохондрій, мікросомальних монооксигеназ та NOS, NADPH-

оксидази лейкоцитів, що є закономірним наслідком опосередкованих через Toll-подібні рецептори шляхів активації синтезу прозапальних цитокінів.

При введенні алкоголю на тлі LPS-індукованої SIR продукція ROS у тканинах ПСЗ істотно вірогідно збільшувалася. Вироблення за цих обставин SAR всіма джерелами, що досліджувалися, перевищувало відповідні результати груп з окремим введенням LPS або алкоголю.

Значне зростання продукції SAR за цих умов, очевидно, пов'язане з виникненням додаткових шляхів генерації ROS при дії етанолу на тлі розвитку LPS-індукованої SIR. З одного боку, алкоголь викликає 1-електронне відновлення кисню у мітохондріальному та мікосомальному електронно-транспортних ланцюгах. З іншого боку, надходження LPS, як патоген-асоційованого молекулярного патерну, через активацію Toll-подібних рецепторів 4-го типу та залежних від них NF-κB- та AP-1-асоційованих сигнальних шляхів забезпечує утворення ROS різними джерелами та дозволяє легко індукувати інші прозапальні медіатори [160]. Зміна за цих умов окисно-відновного потенціалу, своєю чергою, ще більше активує редоксчутливі транскрипційні чинники, зокрема, NF-κB [84]. До того ж помірний оксидативний стрес посилюється і спричиняє ще більше утворення прооксидантних та запальних медіаторів.

Поряд зі збільшенням швидкості утворення ROS при дії етанолу та розвитку SIR, за нашими даними, підвищується і продукція RNS.

Введення алкоголю істотно підвищувало загальну активність NOS та активність її індукбельної ізоформи. Водночас активність cNOS вірогідно знижувалася.

Наше дослідження підтверджує той факт, що етанол має різний вплив на iNOS і cNOS, включаючи ендотеліальну та нейрональну ізоформи, в залежності від клітинного складу та тканини [137]. Раніше

було повідомлено про збільшення концентрації iNOS у плазмі крові хворих на алкоголізм [322]. Активація синтезу цього ізоферменту може статися за умов порушення кишкового бар'єру та розвитку ендотоксикозу у залежних осіб [282]. Дослідники встановили зниження каталітичної активності cNOS у щурів, яким вводили алкоголь, та пов'язали це з більшим зв'язуванням ендотеліальної NOS з інгібувальним білком кавеоліном-1 та меншою взаємодією з кальмодуліном [295].

Введення LPS, за нашими даними, викликало підвищення в гомогенаті ПСЗ NO-синтазної активності – загальної та індукбельної. Активність cNOS, навпаки, зменшувалася. Ці результати підтверджують дані інших дослідників та узгоджуються зі здатністю LPS активувати транскрипційні фактори, зокрема NF-κB, здатні впливати на експресію гена iNOS [91].

Введення алкоголю на тлі SIR ще більше сприяло збільшенню в гомогенаті ПСЗ NO-синтазної активності. До того ж загальна активність NOS була значно вищою за результат групи з окремим застосуванням 40%-го етанолу. Індукбельний синтез NO також був вірогідно вищим за результати груп з окремим введенням LPS та алкоголю відповідно. Водночас активність cNOS істотно не відрізнялася від значень груп з окремим введенням LPS та алкоголю.

Останнім часом велика увага приділяється ролі неспряженої cNOS серед механізмів генерації ROS. Поряд з іншими джерелами, такими як мікросомальні монооксигенази, мітохондрії, NADPH-оксидаза лейкоцитів, ксантинооксидаза, ліпо- та циклооксигенази, цей механізм також може бути відповідальним за продукцію ROS [174]. У всіх дослідних групах індекс спряження cNOS істотно поступався контролю. Це свідчить про те, що замість NO, cNOS виробляє SAR, що утворює замкнуте коло взаємопосилення рівня ОНС і неспряженості cNOS.

Однчасне утворення SAR та NO створює умови для формування більш агресивних RNS, зокрема PNT. Іншим «депо» NO, потенційно здатним забезпечувати рециклізаційний синтез цієї молекули у високих концентраціях з ризиком розвитку ОНС, є SNT. За умов введення алкоголю концентрація PNT у тканинах ПСЗ суттєво не відрізнялася від значення контрольної групи. Очевидно, «депонування» NO у цьому випадку відбувалося внаслідок утворення SNT. Вміст останніх у СЗ вірогідно перевищував результат контролю.

Введення LPS викликало суттєве підвищення у тканинах ПСЗ концентрації PNT і SNT. При дії алкоголю на тлі SIR вміст у тканинах ПСЗ PNT і SNT значно перевищував результати груп з окремим введенням LPS та алкоголю відповідно. Це відповідає даним щодо збільшення за цих умов індукцйбельного синтезу NO при збільшенні продукції SAR.

ROS / RNS вважаються засобом регуляції редокс-чутливих факторів транскрипції (зокрема NF-κB, Nrf2 та ін.), зміни активності яких впливають не лише на окисний метаболізм у СЗ, але й в інших органах через розвиток SIR. Ця відповідь є важливим механізмом клітинного пошкодження, оскільки індукує ОНС, що супроводжується активацією ПОЛ та виснаженням антиоксидантного резерву [78, 79, 151].

За нашими даними, внутрішньоочеревинне введення LPS за умов експерименту викликає в тканинах ПСЗ вірогідне збільшення вторинних продуктів ПОЛ – TBARS при зменшенні активності антиоксидантних ферментів – SOD і CAT. При застосуванні алкоголю згідно з умовами експерименту у СЗ спостерігається компенсований характер ПОЛ – без падіння антиоксидантного потенціалу, при зростанні активності SOD та CAT. Водночас при введенні алкоголю на тлі LPS-індукованої SIR концентрація TBARS перевищує таку в 2-й та 3-й дослідних групах.

Активність SOD, навпаки, поступається відповідним результатам груп порівняння.

Як маркери функціонального стану СЗ нами в їхньому гомогенаті було досліджено активність АА та концентрацію AQP5, що утворює у СЗ водні канали, які здійснюють транспорт рідини через біологічні мембрани [136]. Окреме введення алкоголю та LPS вірогідно знижувало в гомогенаті ПСЗ активність АА та концентрацію AQP5. Тобто рівень функціональної неповноцінності СЗ відповідає показникам розвитку в них ОНС.

Введення алкоголю на тлі LPS-індукованої SIR значно зменшувало в гомогенаті ПСЗ активність АА та концентрацію AQP5, які були нижчими як за значення групи з окремим введенням LPS, так і групи з окремим застосуванням 40 %-го етанолу. Тобто рівень функціональної неповноцінності СЗ відповідає наведеним вище показникам розвитку в них ОНС.

За нашими даними, застосування куркуміну та біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату, кверцетину) при комбінованому введенні 40%-го розчину етанолу та ліпополісахариду значно обмежує розвиток ОНС в тканинах ПСЗ. Це підтверджується достовірним зниженням продукції SAR мікосомальними монооксигеназами, дихальним ланцюгом мітохондрій, NADPH-оксидазою фагоцитів.

Нещодавно було виявлено, що однією з найважливіших функцій флавоноїдів, які містять хінонну структуру, є їх здатність взаємодіяти з дихальним ланцюгом. Крім того, ці сполуки можуть формувати шляхи перенесення електронів, що обходять ділянки з порушеною електронно-транспортною функцією. Це знижує ризик утворення ROS мітохондріального походження [55].

Під час застосування куркуміну та біофлавоноїдів при введенні алкоголю та моделюванні SIR виявлено істотні зміни показників

нітрозативного стресу. Загальна активність NOS в тканинах підщелепних СЗ у цій групі була нижчою, ніж у 4-й групі. Водночас, активність iNOS знизилася.

Проте біофлавоноїди, використані в дослідженні, істотно не змінювали активності cNOS у ПСЗ порівняно з даними 4-ї групи. Розрахунок індексу спряженості cNOS показав, що застосування цих поліфенолів помітно покращує зв'язування cNOS у тканинах ПСЗ. Значення СІ перевищувало значення в групі порівняння.

Наслідком істотного зменшення утворення ROS / RNS при введенні куркуміну та біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату та кверцетину) за умов поєданого введення 40%-го етанолу та ліпополісахариду є суттєве обмеження ПОЛ у тканинах ПСЗ, що супроводжується збільшенням у них антиоксидантного потенціалу (оскільки за цих умов вірогідно зменшується приріст вмісту TBARS за час інкубації гомогенату СЗ у прооксидантному буферному розчині), активність SOD та CAT.

Численні дослідження показують, що основна фізіологічна функція поліфенолів полягає в корекції вільнорадикального окиснення. Серед основних механізмів, які забезпечують захисну дію цих сполук, поряд з їхньою високою антирадикальною активністю, як відомо, критичну роль відіграє їхня здатність взаємодіяти з сигнальною системою Nrf2 / ARE [105, 220, 317]. Nrf2 є енхансером низки генів, включаючи гени більшості антиоксидантних ферментів і гени багатьох ферментів II фази метаболізму ксенобіотиків, зокрема NAD(P)H-хіноноксидорефутази, гемоксигенази-1, глутатіон-трансферази, UDP-глюкуронілтрансферази, які важливі для антиоксидантного захисту клітин.

Окрім того, куркумін та кверцетин є інгібіторами активації NF-κB, але вони діють за різними механізмами: куркумін блокує

фосфорилування та деградацію ІкВ [297], тоді як кверцетин пригнічує утворення протеасоми [176]. Крім того, куркумін може впливати на активність фактора транскрипції AP-1 (білок-активатор 1) шляхом гальмування с-Jun N-кінцевих кіназ, що пояснюється переважною інгібіторною дією на експресію гена c-jun [261].

Водночас, особливості будови молекул флавоноїдів, зокрема кверцетину, забезпечують їхню пряму антиоксидантну дію шляхом високоселективної афінної взаємодії та пригнічення низки прооксидантних ферментів – ліпоксигенази, циклооксигенази та ксантинооксидази [56, 127, 197]. Проте інгібувальна дія кверцетину щодо ліпоксигенази значно сильніша, ніж щодо циклооксигенази. Крім того, кверцетин має безпосередню гальмівну дію на різні ізоформи цитохрому P-450 [88, 140].

Наше дослідження свідчить, що застосування куркуміну та біофлавоноїдів для корекції оксидативно-нітрозативного стресу у СЗ призводить до покращення їх функцій. Це виявляється у збільшенні активності АА та концентрації головного транспортера води через біологічні мембрани в СЗ – AQP5. Тому подальші поглиблені дослідження цих поліфенолів як агентів для профілактики та лікування захворювань СЗ, що супроводжуються SIR, виглядають досить перспективними.

Застосування ресвератролу, представника іншої групи поліфенолів – стильбеноїдів, при комбінованому введенні 40% розчину етанолу та LPS також значно обмежує розвиток ОНС в тканинах ПСЗ. Це підтверджується достовірним зниженням продукції SAR мітросомальними монооксигеназами та cNOS, дихальним ланцюгом мітохондрій, NADPH-оксидазою фагоцитів, зниженням активності iNOS та концентрації RNS (PNT і SNT). Нами виявлено, що введення

ресвератролу за експериментальних умов підвищує рівень спряження cNOS у тканинах ПСЗ.

Раніше експериментальні та клінічні дослідження з'ясували роль ресвератролу як поглинача SAR, пероксидного та гідроксильного радикалів [284]. Також була доведена здатність цього поліфенолу перешкоджати передачі запальних сигналів шляхом інгібування фосфоліпази A2 [268].

Як антиоксидант прямої дії, ресвератрол взаємодіє з різними ROS / RNS, а також вторинними органічними радикалами, використовуючи механізми перенесення атома гідрогену та послідовного транспортування електронів з втратою протонів, щоб захистити клітинні біомолекули від окисного пошкодження [284].

Зараз найбільш вивченим механізмом фармакологічної дії ресвератролу є деацетилювання білків за допомогою SIRT1. Доведено, що ресвератрол зменшує деацетилювання гетеродимера SIRT1 RelA / p65, який є представником родини NF-κB [321]. Дослідження підтверджують здатність ресвератролу пригнічувати ознаки запального процесу, викликаного TNF-α, завдяки впливу на SIRT1. Це підтверджує той факт, що SIRT1 є ефективною мішенню для регулювання запалення [321]. Інгібування NF-κB, яке індукується LPS або прозапальними цитокінами, пов'язують з антиоксидантними властивостями ресвератролу в моноцитах, ендотеліальних клітинах, мієлоїдних і дендритних клітинах [25]. Крім того, SIRT1 має інші мішені, такі як фактори транскрипції FOXO 1 і 3, STAT-3, p53, NFKB2, PPAR γ тощо [172, 205, 257].

Ресвератрол також посилює експресію різних антиоксидантних захисних ферментів, таких як супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза та гемоксигеназа 1, а також підвищує рівень

глутатіону, відповідального за підтримку клітинного окисно-відновного балансу.

Дійсно, за нашими даними, застосування ресвератролу за умов поєднаного введення 40 %-го етанолу та ліпополісахариду вірогідно збільшує в тканинах ПСЗ антиоксидантний потенціал, активність SOD та CAT. Такий захист може бути досягнутий шляхом регулювання різних сигнальних шляхів, включаючи SIRT 1, NF- κ B і Nrf2 [86, 284]. Як відомо, Nrf2 регулює ARE, який є енансером низки генів, у тому числі генів низки антиоксидантних ферментів [105].

Наслідком протективної дії ресвератролу на СЗ є покращення їхнього функціонального стану, що підтверджується виявленим нами підвищенням у гомогенаті ПСЗ активності АА та концентрації аквапоріну 5. Наше дослідження доводить ефективність ресвератролу як засобу корекції ОНС у СЗ, що призводить до покращення їх функцій. Тому вивчення профілактичної та лікувальної дії цього поліфенолу при захворюваннях СЗ, перебіг яких супроводжується SIR, може бути досить перспективним і варте подальшого проведення.

На підставі власних досліджень з урахуванням даних літератури нами представлена концептуальна схема механізмів алкоголь-індукованого ураження СЗ, модельованого на тлі SIR, з визначенням головних мішеней терапевтичної дії поліфенолів (куркуміну, епігалокатехіну-3-галату, кверцетину та ресвератролу) (рис. 6.1).

Таким чином, підбиваючи підсумки наших досліджень, слід зазначити, що введення алкоголю на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді призводить до ще більшого зростання прозапальної гіперцитокінемії та гострофазової реакції, що перевищує відповідні значення при окремому введенні ліпополісахариду та етанолу.

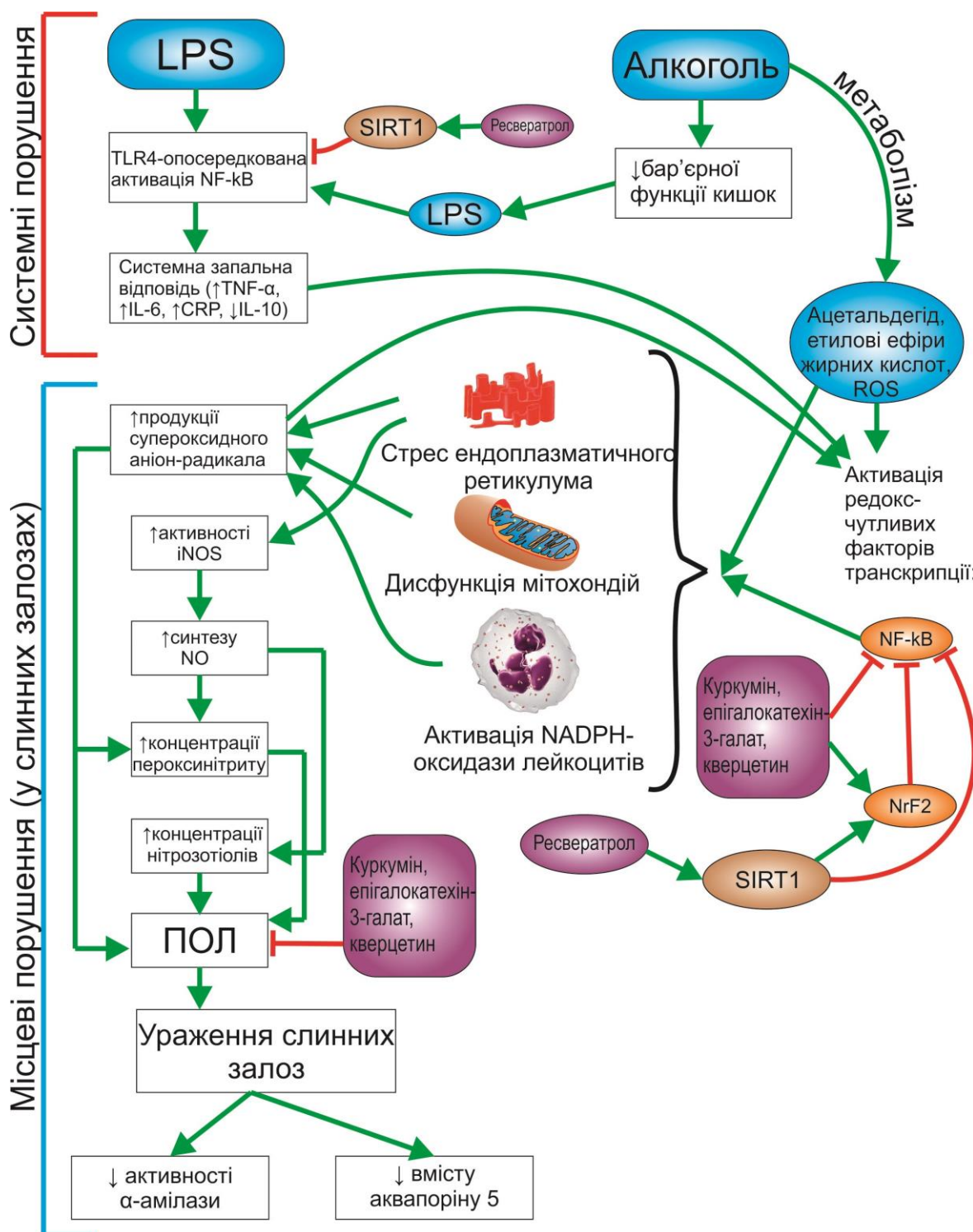


Рис. 6.1. Концептуальна схема механізмів алкоголь-індукованого ураження СЗ, модельованого на тлі SIR, з визначенням головних мішеней терапевтичної дії поліфенолів (куркуміну, епігалокатехіну-3-галату, кверцетину та ресвератролу) (на підставі власних досліджень та даних літератури).

Такі зміни супроводжуються більш вираженими ознаками ОНС у тканинах ПСЗ, зокрема, збільшенням продукції SAR (мікросомальними монооксигеназами та конститутивними ізоформами NO-синтази, дихальним ланцюгом мітохондрій, NADPH-оксидазою фагоцитів), надмірною активацією індукцибельного ізоферменту NOS, підвищеним утворенням RNS (PNT і SNT), зростанням концентрації вторинних продуктів ПОЛ. Це закономірно порушує функціональний стан слинних залоз, знижуючи в них активність AA та концентрації AQP5.

Застосування поліфенолів, а саме куркуміну, біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату та кверцетину) та ресвератролу за умов експерименту вірогідно знижує ознаки SIR. За цих обставин обмежується розвиток ОНС в тканинах ПСЗ, що підтверджується вірогідним зменшенням продукції SAR, активності індукцибельної ізоформи NOS, концентрації RNS, обмеження утворення вторинних продуктів ПОЛ. За цих умов у тканинах ПСЗ істотно покращується спряження cNOS, антиоксидантний потенціал і функціональний стан цих органів (збільшується активність AA та концентрація AQP5).

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і розв’язання наукового завдання, що полягає у з’ясуванні закономірностей розвитку алкогольного ураження слинних залоз за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та експериментальному обґрунтуванні застосування поліфенолів як засобів патогенетичної терапії.

1. Введення алкоголю на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді супроводжується зростанням прозапальної гіперцитокінемії (вміст фактора некроза пухлин- α та інтерлейкіну-6 у сироватці крові збільшується в 1.9 та 2.3 рази, $p < 0.001$), що не компенсується рівнем протизапального інтерлейкіну-10, а також істотним збільшенням вмісту С-реактивного протеїну в сироватці крові, що вірогідно перевищує такий при окремому введенні ліпополісахариду та 40 %-го етанолу.

2. Застосування алкоголю на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді супроводжується більш значним розвитком оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз порівняно з групами з окремим введенням ліпополісахариду та 40 %-го етанолу, що виявляється у збільшенні продукції супероксидного аніон-радикала (мікросомальними монооксигеназами на 70.2 %, дихальним ланцюгом мітохондрій на 84.6 %, NADPH-оксидазою фагоцитів на 74.1 %, $p < 0.001$), активності індукцйбельної ізоформи NO-синтази на 160.0 % ($p < 0.001$), вмісту активних метаболітів нітрогену (пероксинітритів на 79.1 % і S-нітрозотіолів на 58.7 %, $p < 0.001$), концентрації вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів – ТВА-активних сполук на 199.0 %

($p < 0.001$), зменшенні активності супероксиддисмутази на 65.2 % ($p < 0.001$).

3. Введення алкоголю на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді супроводжується більш значним зменшенням в гомогенаті піднижньощелепних слинних залоз активності α -амілази (на 34.8 %, $p < 0.001$) та концентрації AQP5 (на 64.7 %, $p < 0.001$), ніж це відбувається у групах з окремим введенням ліпополісахариду та застосуванням 40 %-го етанолу.

4. Застосування куркуміну, епігалокатехіну-3-галату, кверцетину та ресвератролу за умов поєданого введення 40 %-го етанолу та ліпополісахариду суттєво знижує ознаки системної запальної відповіді (вірогідно зменшується концентрація в крові прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин- α на 41.3, 27.6, 39.7 та 34.6 % відповідно, інтерлейкіну-6 на 51.2, 47.8, 55.2 та 58.3 % відповідно, а також реактанта гострої фази запалення – С-реактивного протеїну на 32.1, 32.2, 32.0 та 30.4 % відповідно, а також суттєво збільшує концентрацію протизапального цитокіна – інтерлейкіну-10 в 3.21, 3.37, 3.85 та 2.83 рази відповідно).

5. Призначення куркуміну та біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату та кверцетину) за умов поєданого введення 40 %-го етанолу та ліпополісахариду суттєво обмежує розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз, що підтверджується вірогідним зменшенням продукції супероксидного аніон-радикала (мікросомальними монооксигеназами на 31.6, 29.1 та 36.3 %, дихальним ланцюгом мітохондрій на 36.8, 34.5 та 41.3 %, NADPH-оксидазою фагоцитів на 38.6, 36.6 та 43.9 % відповідно), активності індукбельної ізоформи NO-синтази на 47.0, 38.3 та 52.0 % відповідно, концентрації активних метаболітів азоту (пероксинітритів на 35.6, 37.4 та 39.3 % і S-нітрозотіолів на 34.5, 31.1 та 35.3 % відповідно),

обмеженням утворення вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів – ТВА-активних сполук на 59.3, 55.7 та 67.0 % відповідно. За цих умов у тканинах піднижньощелепних слинних залоз підвищується індекс спряження cNOS на 73.8, 90.5 та 111.0 %, антиоксидантний потенціал на 50.6, 44.5 та 52.4%, активність супероксиддисмутази в 2.87, 2.37 та 2.75 рази, активність каталази в 2.84, 2.30 та 2.84 рази відповідно, а також покращуються показники функціонального стану слинних залоз (збільшується активність α -амілази на 40.4, 38.2 та 34.1 % та концентрація AQP5 у 2.66, 2.61 та 2.55 рази відповідно).

б. Застосування природного стильбену ресвератролу за умов поєданого введення 40 %-го етанолу та ліпополісахариду ефективно обмежує розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз, що підтверджується вірогідним зменшенням продукції супероксидного аніон-радикала різними джерелами (мікросомальними монооксигеназами на 28.3 %, дихальним ланцюгом мітохондрій на 33.0 %, NADPH-оксидазою фагоцитів на 35.3 %), активності індукцибельної ізоформи NO-синтази на 39.7 %, концентрації активних метаболітів азоту (пероксинітритів на 36.8 % і S-нітрозотіолів на 42.0 %), обмеженням утворення ТВА-активних сполук на 48.4 %. Введення ресвератролу за умов експерименту суттєво збільшує в тканинах піднижньощелепних слинних залоз індекс спряження cNOS в 2.23 рази, антиоксидантний потенціал на 39.2 %, активність супероксиддисмутази та каталази в 2.5 та 2.23 рази відповідно, активність α -амілази на 40.3 % та концентрацію AQP5 в 2.77 рази.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Айрапетов МИ, Ереско СО, Лебедев АА и др. Алкоголизация и отмена этанола приводят к активации нейроиммунного ответа в префронтальной коре мозга крыс. Биомед. хим. 2019;65(5):380-384.
2. Акімов ОЄ, Костенко ВО. Оксидативно-нітрозативний стрес та методи його дослідження: навчально-методичний посібник. Львів: Магнолія; 2021. 152 с.
3. Арутюнян СЭ. Заболевания слюнных желёз 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.
4. 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.
5. Афанасьев ВВ, Стрюк РИ, Арутюнян СЭ и др. Состояние слюнных желез у больных с метаболическим синдромом. Росс. стоматол. журн. 2011;(3):17-19.
6. Балакина АС, Аксенов ИВ, Трусков НВ и др. Влияние куркумина и кверцетина на показатели защитного потенциала крыс при их раздельном и совместном действии. Вопр. питания. 2017;86(2):14-22.
7. Весніна ЛЕ, Шликова ОА, Ізмайлова ОВ та ін. Особливості NF-κB-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):23-30.

8. Влияние алкоголя на биологические маркеры, связанные с риском развития коронарной недостаточности: системный обзор и мета-анализ интервенционных исследований. Ліки України. 2011;(6):14-21.

9. Вороніна ЛМ, Загайко АЛ, Самохін АО, Мізін ВМ. Вплив поліфенольного концентрату “Еноант” на процеси атерогенезу при м’язово-емоційному напруженні у щурів. Мед. хім. 2005;7(1):47-50.

10. Вороніна ЛМ, Загайко АЛ, Самохін АО, Огай ЮО. Вплив виноградних вин та їх компонентів на перекисне окиснення ліпідів, кількість окиснювальних модифікацій білків та активність ксантинооксидази при іммобілізаційному стресі у щурів. Мед. хім. 2004;6(3):110-113.

11. Вороніна ЛМ, Загайко АЛ, Стрельченко КВ. Влияние полифенольных комплексов Винограда культурного на метаболизм липидов при разных видах стресса. Вісн. стоматол. 2006;(3):52-58.

12. Вороніна ЛМ, Стрельченко КВ, Загайко АЛ. Спроможність поліфенольного комплексу з винограду культурного запобігати негативній дії етанолу за умов емоційно-больового стресу. Буковинський медичний вісник. 2005;9(2):47-50.

13. Гоженко АІ, Гришко ЮМ. Функціонально-метаболический континуум: фізіологія і патологія. Полтава; 2020. 200 с.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

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

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

20. Елинская АН, Костенко ВА. Роль транскрипционного фактора STAT-3 в деструкции белков соединительной ткани пародонта крыс в условиях липополисахарид-индуцированного системного воспалительного ответа. Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины. 2018;(8):24-33.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. Загайко АЛ. Вплив поліфенольних комплексів, отриманих з винограду культурного, на розвиток експериментального метаболічного синдрому в сирійських хом'ячків. Мед. хім. 2007;9(1):24-30.

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

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

32. 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.

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

34. Казимирко ВК, Коваленко ВН, Мальцев ВИ. Фитобиотики в клинической практике. Киев; 2006. 246 с.

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

36. Кайдашев ИП. Активация ядерного фактора κВ как молекулярной основы патогенеза метаболического синдрома. Патол. физиол. и эксперим. тер. 2013;(3):65-72.

37. Кайдашев ИП. Роль молекулярных часов циркадианных ритмов в патогенезе метаболического синдрома. Эндокринологія. 2020;25(2):158-170.

38. Кайдашев ИП. Сиртуины – универсальные регуляторы клеточных функций. Biopolymers and Cell. 2012;28(2):93-102.

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

40. Клименко МО. Асоційоване та безмовне запалення. Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології: мат. VI Пленуму наук. тов. патофізіологів України та наук. конф. за участю міжнародних спеціалістів (Вінниця, 23-25 вересня 2014 р.). Вінниця; 2014. С. 25.

41. Клименко МО. Місце в патології, етіологія та патогенез низькоступеневого дифузного хронічного запалення. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.). Одеса; 2021. Т.2. С. 107-109.

42. Клименко МО. Низькорівнева інфекція як причина низькоступеневого запалення. 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 (Полтава, 11-12 жовтня 2018 р.): мат. доп. Полтава; 2018. С. 39-40.

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

44. Клименко МО. Низькоступеневе дифузне хронічне запалення: питання патогенезу. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України:

тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (13-15 травня 2020 р.). Одеса; 2020. Т.1. С. 100-101.

45. Козаєва РС. Вплив ресвератролу на показники окисдатовно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду *S. typhi*. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука - 2022»: матеріали (Полтава, 2 грудня 2022 року). Полтава; 2022 року. С. 37-38

46. Козаєва РС. Зміни цитокінового спектру та ліпопероксидації в крові та слинних залозах у щурів за умов моделювання алкогольного сіалозу та хронічного дифузного запалення. 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. 126 - 127.

47. Козаєва РС, Клименко МО. Вплив поліфенолів на пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантну систему в піднижньощелепних слинних залозах при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду *S. typhi*. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;7(6): 45-50.

48. 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.

49. Козаєва РС. Показники окисно-нітрозативного стресу в механізмах алкоголь-індукованого ураження слинних залоз, модельованого на тлі системної запальної відповіді. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної

медицини і фармації: III науково-практична конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 12 травня 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 90-91.

50. 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.

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

52. Костюк ВА. Растительные полифенольные соединения как компоненты функционального питания. Труды БГУ. 2016;11(1):32-41.

53. Кунавина КА, Оправин АС, Соловьев АГ. Характеристика стоматологической патологии при хронической алкогольной интоксикации. Наркология. 2017;(12):72-80.

54. Куценко ЛА, Кайдашев ИП. Место церулоплазмина среди белков острой фазы как маркера системного воспаления. Лабораторна діагностика. 2011;(3):59-68.

55. Лукьянова ЛД. Сигнальные механизмы гипоксии. М: РАН; 2019. 215 с.

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

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

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

59. Огай ЮА, Алексеева ЛМ, Сиказан ОМ, Катрич ЛИ. Полифенольные биологически активные компоненты пищевого концентрата «Эноант». Биологически активные природные соединения винограда - III: Гигиенические и медицинские эффекты применения продуктов с высоким содержанием полифенолов винограда (г. Ялта, 17-18 декабря 2004 г) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://s.siteapi.org/cf6de9406ab9559.ru/docs/2c09350bd115c219a91007b45f2a1c495ac58764.pdf>

60. Попович ИЮ, 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.

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

62. Рыжкова ОВ. Алкогольная болезнь печени. Иркутск: ИГМУ; 2021. 82 с.

63. Сілкіна ЮВ, Волков КС, Шевченко КВ. Морфометрична характеристика резистивної ланки гемомікроциркуляторного русла слинних залоз щурів при хронічній інтоксикації етанолом. Морфологія. 2018;12(1): 51-54.

64. Соколова ЛК, Пушкарьов ВМ, Тронько МД. Ефекти ресвератролу в нормі та за різних патологій. Ендокринологія. 2020;25(1):76-88.

65. 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.

66. Тараховский ЮС, Ким ЮА, Абдрасилов БС, Музафаров ЕН. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. Пушино: Synchronobook; 2013. 310 с.

67. Фоменко С, Кушнерова Н. Растительные полифенолы и алкогольное поражение печени: экспериментальные и натурные исследования. LAP LAMBERT Academic Publ.; 2012. 140 с.

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

69. Френкель ЮД, Зюзін ВО, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив епігалокатехіну-3-галату та кверцетину на утворення активних форм кисню та азоту в печінці щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті. Фізіол. журн. 2022; 68(1):20-27.

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

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

72. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив куркуміну на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах печінки щурів при моделюванні метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2022;22(2):81-85.

73. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив куркуміну на систему оксиду азоту в скелетних м'язах щурів за умов експериментального метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2022;22(3-4):173-176.

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

75. Черська МС, Кухарчук ХМ, Гайова ОА. Вплив ресвератролу на оксидативний стресс як одну з мішеней терапії в пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком. Здоров'я України. 2021;(10):26-28.

76. 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.

77. Шевченко КВ. Ультрамiкроскопiчнi особливостi пiднiжньощелепних залоз щурiв в нормi та при хронiчнiй iнтотоксикацiї етанолом. Вiсник проблем бiологiї i медицини. 2020;(3):264-268.

78. Явтушенко IB, Костенко ВО. Пригнiчення транскрипцiйних чинникiв NF карра В та AP-1 обмежує розвиток окисно-нiтрозативного стресу в тканинi великих пiвкуль головного мозку щурiв пiсля вiдтворення експериментальної черепно-мозкової травми. Актуальнi проблеми сучасної медицини: Вiсн. Української мед. стоматол. академiї. 2020;20(1):80-85. Актуальнi проблеми сучасної медицини: Вiсн. Української мед. стоматол. академiї. 2020;20(1):80-85.

79. Явтушенко IB, Костенко ВО. Вплив iндукторiв транскрипцiйного чинника NRF2 на розвиток окисно-нiтрозативного стресу в тканинi великих пiвкуль головного мозку щурiв пiсля моделювання черепно-мозкової травми. Український журнал медицини, бiологiї та спорту. 2020; 5(4):117-123.

80. Abdelmegeed MA, Ha SK, Choi Y, Akbar M, Song BJ. Role of CYP2E1 in Mitochondrial Dysfunction and Hepatic Injury by Alcohol and Non-Alcoholic Substances. *Current Molecular Pharmacology*. 2017;10(3): 207-225.

81. Adhikari R, Soni A. Submandibular Sialadenitis and Sialadenosis. [Updated 2021 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562211/>

82. Aggarwal BB, Surh Y-J, Shishodia S, editors. *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease*. Springer US; 2007. 512 p.

83. 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.

84. Akimov OYe, Kostenko VO. Role of NF- κ B transcriptional factor activation during chronic fluoride intoxication in development of oxidative-nitrosative stress in rat's gastric mucosa. *J Trace Elem Med Biol.* 2020;61:126535.

85. 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.

86. Alavi M, Farkhondeh T, Aschner M, Samarghandian S. Resveratrol mediates its anti-cancer effects by Nrf2 signaling pathway activation. *Cancer Cell Int.* 2021 Oct 30;21(1):579.

87. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Alcohol consumption and plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation.* 2003 Jan 28;107(3):443-447.

88. Androutsopoulos VP, Papakyriakou A, Vourloumis D, Spandidos DA. Comparative CYP1A1 and CYP1B1 substrate and inhibitor profile of dietary flavonoids. *Bioorg Med Chem.* 2011 May 1;19(9):2842-2849.

89. Araujo MWB, Dermen K, Connors G, Ciancio S. Oral and dental health among inpatients in treatment for alcohol use disorders: a pilot study. *J Int Acad Periodontol* 2004;6:125–130.

90. Aravindan N, Madhusoodhanan R, Ahmad S et al. Curcumin inhibits NF κ B mediated radioprotection and modulate apoptosis related genes in human neuroblastoma cells. *Cancer Biol Ther.* 2008 Apr;7(4):569-576.

91. Arias-Salvatierra D, Silbergeld EK, Acosta-Saavedra LC, Calderon-Aranda ES. Role of nitric oxide produced by iNOS through NF- κ B pathway in migration of cerebellar granule neurons induced by Lipopolysaccharide. *Cell Signal.* 2011 Feb;23(2):425-435.

92. Arya S, Pilania A, Kumar J, Talnia S. Diagnosis of bilateral parotid enlargement (Sialosis) by sonography: A case report and literature review. *J Indian Acad Oral Med Radiol* 2019;31:79-83.
93. Atkinson JC, Grisius M, Massey W. Salivary hypofunction and xerostomia: diagnosis and treatment. *Dent Clin North Am.* 2005 Apr; 49(2):309-326.
94. Balogun E, Hoque M, Gong P et al. Curcumin Activates the Haem Oxygenase-1 Gene via Regulation of Nrf2 and the Antioxidant-Responsive Element. *Biochem J.* 2003 May 1;371(Pt 3):887-895.
95. Banerjee A, Kunwar A, Mishra B, Priyadarsini KI. Concentration dependent antioxidant/pro-oxidant activity of curcumin studies from AAPH induced hemolysis of RBCs. *Chem Biol Interact.* 2008 Jul 30;174(2):134-139.
96. Banez MJ, Geluz MI, Chandra A et al. A systemic review on the antioxidant and anti-inflammatory effects of resveratrol, curcumin, and dietary nitric oxide supplementation on human cardiovascular health. *Nutr Res.* 2020 Jun;78:11-26.
97. Bathaie SZ, Tamanoi F, editors. *Natural Products and Cancer Signaling: Isoprenoids, Polyphenols and Flavonoids.* Academic Press / Elsevier; 2014. 282 p.
98. Ben Lagha A, Andrian E, Grenier D. Resveratrol attenuates the pathogenic and inflammatory properties of *Porphyromonas gingivalis*. *Mol Oral Microbiol.* 2019 Jun;34(3):118-130.
99. Bennett J, Capece D, Begalli F et al. NF- κ B in the crosshairs: Rethinking an old riddle. *Int J Biochem Cell Biol.* 2018 Feb;95:108-112.
100. 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.

101. 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.

102. Bohl L, Merlo C, Carda C et al. Morphometric analysis of the parotid gland affected by alcoholic sialosis. *J Oral Pathol Med*. 2008 Sep;37(8):499-503.

103. Brezovec E. Consumption of Alcohol in Croatian Social Reality Alcohol as Part of Interaction Ritual Chain. *Alc Psych Res*. 2017;53:139-146.

104. Brown D. Happy birthday to our newest centenarian: Molly Dani. *The Times Community* [Internet]. 2021 Dec 24. Available from: <https://www.victorharbortimes.com.au/story/7561577/happy-birthday-to-our-newest-centenarian-molly/>

105. Buendia I, Michalska P, Navarro E et al. Nrf2-ARE pathway: An emerging target against oxidative stress and neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther*. 2016 Jan;157:84-104.

106. Bültzingslöwen I, Sollecito TP, Fox PC et al. Salivary dysfunction associated with systemic diseases: systematic review and clinical management recommendations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Mar;103 Suppl:S57.e1-15.

107. Burgess KL, Dardick I. Cell population changes during atrophy and regeneration of rat parotid gland. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998 Jun;85(6):699-706.

108. Cabral M, Araújo J, Lopes C, Ramos E. Food intake and high-sensitivity C-reactive protein levels in adolescents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018 Oct; 28(10):1067-1074.

109. 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.

110. Carda C, Gomez de Ferraris ME, Arriaga A et al. Alcoholic parotid sialosis: a structural and ultrastructural study. *Med Oral*. 2004 Jan-Feb;9(1):24-32.

111. Carlson ER, Ord RA, editors. *Systemic Diseases Affecting the Salivary Glands*. In: *Salivary Gland Pathology: Diagnosis and Management*. John Wiley & Sons Inc; 2015. P. 141-162.

112. Carranza M, Ferraris ME, Gallizi M. Structural and morphometrical study in glandular parenchyma from alcoholic sialosis. *J Oral Pathol Med*. 2005 Jul;34(6):374-379.

113. Carrasco-Pozo C, Castillo RL, Beltrán C et al. Molecular mechanisms of gastrointestinal protection by quercetin against indomethacin-induced damage: role of NF- κ B and Nrf2. *J Nutr Biochem*. 2016 Jan;27:289-298.

114. Castro AM, Macedo-de la Concha LE, Pantoja-Meléndez CA. Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. *Rev Med Hosp Gen Méx*. 2017;80(2):101-105.

115. Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis* 2012;16:667–685.

116. Çetinkaya H, Romaniuk P. Relationship between consumption of soft and alcoholic drinks and oral health problems. *Cent Eur J Public Health*. 2020; 28(2):94-102.

117. Chen J, Cao X, Cui Y et al. Resveratrol alleviates lysophosphatidyl choline-induced damage and inflammation in vascular endothelial cells. *Mol Med Rep*. 2018 Mar;17(3):4011-4018.

118. Chen L, Zhang H-Y. Cancer Preventive Mechanisms of the Green Tea Polyphenol (-)-Epigallocatechin-3-gallate. *Molecules*. 2007; 12(5):946-957.

119. Chen M, Cai W, Zhao S et al. Oxidative stress-related biomarkers in saliva and gingival crevicular fluid associated with chronic periodontitis: A

systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol*. 2019 Jun;46(6):608-622.

120. Chen O, Mah E, Dioum E et al. The Role of Oat Nutrients in the Immune System: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021 Mar 24;13(4):1048.

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

122. Chitturi RT, Veeravarmal V, Nirmal RM, Reddy BVR. Myoepithelial cells (MEC) of the salivary glands in health and tumours. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015;9(3):ZE14–ZE18.

123. Chiva-Blanch G, Arranz S, Lamuela-Raventos RM, Estruch R. Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol Alcohol*. 2013 May-Jun;48(3):270-277.

124. Choi BH, Kim CG, Lim Y et al. Curcumin down-regulates the multidrug-resistance *mdr1b* gene by inhibiting the PI3K/Akt/NF kappa B pathway. *Cancer Lett*. 2008 Jan 18;259(1):111-118.

125. Choromańska B, Myśliwiec P, Łuba M et al. The Impact of Hypertension and Metabolic Syndrome on Nitrosative Stress and Glutathione Metabolism in Patients with Morbid Obesity. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Sep 9;2020:1057570.

126. Chuang HC, Wang X, Tan TH. MAP4K Family Kinases in Immunity and Inflammation. *Adv Immunol*. 2016;129:277-314.

127. Cos P, Ying L, Calomme M et al. Structure – Activity Relationship and Classification of Flavonoids as Inhibitors of Xanthine Oxidase and Superoxide Scavengers. *J Nat Prod*. 1998;61:71-76.

128. Cruz-Pamplona M, Jimenez-Soriano Y, SarrionPerez M. Dental considerations in patients with heart disease. *J Clin Exp Dent* 2011;97–105.

129. Cyphert TJ, Morris RT, House LM et al. NF- κ B-dependent airway inflammation triggers systemic insulin resistance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015 Nov 1;309(9):R1144- R1152.

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

131. Danovska M, Alexandrova M, Peychinska D, Gencheva I. Alcohol abuse enhances systemic inflammatory response in patients after spontaneous intracerebral haemorrhage. *J of IMAB*. 2010; 16(3):27-31

132. D'Archivio M, Filesi C, Di Benedetto R et al. Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann Ist Super Sanita*. 2007;43(4):348-361.

133. Davari M, Hashemi R, Mirmiran P et al. Effects of cinnamon supplementation on expression of systemic inflammation factors, NF- κ B and Sirtuin-1 (SIRT1) in type 2 diabetes: a randomized, double blind, and controlled clinical trial. *Nutr J*. 2020 Jan 4;19(1):1.

134. Dasanayake AP, Warnakulasuriya S, Harris CK et al. Tooth Decay in Alcohol Abusers Compared to Alcohol and Drug Abusers. *Int J Dent* 2010; 786503.

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

136. Delporte C, Bryla A, Perret J. Aquaporins in Salivary Glands: From Basic Research to Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2016;17(2):166.

137. Deng XS, Deitrich RA. Ethanol metabolism and effects: nitric oxide and its interaction. *Curr Clin Pharmacol*. 2007;2(2):145-153.

138. Di Lorenzo C, Colombo F, Biella S et al. Polyphenols and Human Health: The Role of Bioavailability. *Nutrients*. 2021 Jan 19;13(1):273.

139. Di Meo S, Venditti P. Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:9829176.

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

141. Du X, Yu J, Sun, X et al. Impact of epigallocatechin-3-gallate on expression of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and γ -glutamyl cysteine synthetase genes in oxidative stress-induced mouse renal tubular epithelial cells. *Mol Med Rep*. 2018;17. 10.3892/mmr.2018.8798.

142. Dukić W, Dobrijević TT, Katunarić M, Lesić S. Caries prevalence in chronic alcoholics and the relationship to salivary flow rate and pH. *Cent Eur J Public Health* 2013;21:43–47.

143. Enberg N, Wolf J, Ainamo A et al. Dental diseases and loss of teeth in a group of Finnish alcoholics: a radiological study. *Acta Odontol Scand*. 2001;59:341–347.

144. Fagundes NC, Fernandes LM, Paraense RS et al. Binge drinking of ethanol during adolescence induces oxidative damage and morphological changes in salivary glands of female rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7323627.

145. Farzaei MH, Zobeiri M, Parvizi F et al. Curcumin in Liver Diseases: A Systematic Review of the Cellular Mechanisms of Oxidative Stress and Clinical Perspective. *Nutrients*. 2018;10(7):855.

146. Fernandes I, Pérez-Gregorio R, Soares S et al. Wine Flavonoids in Health and Disease Prevention. *Molecules*. 2017 Feb 14;22(2):292.

147. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15:505e522.

148. Finelli F, Bonomo MG, Giuzio F et al. Nutraceutical properties of wine in Irpinia. *Pharmacologyonline*, 2021; 3:99-109.

149. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 908:244e254.

150. Freiberg MS, Cabral HJ, Heeren TC et al. Alcohol consumption and the prevalence of the Metabolic Syndrome in the US.: a cross-sectional analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004 Dec; 27(12):2954-2959.

151. Frenkel YuD, Chernov VS, Kostenko VO. Nrf2 induction alleviates metabolic disorder and systemic inflammatory response in rats under a round-the-clock lighting and high-carbohydrate-lipid diet. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases.* 2022;29(2):194-201.

152. 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.

153. Gebicki JM, Nauser T. Fast Antioxidant Reaction of Polyphenols and Their Metabolites. *Antioxidants (Basel).* 2021 Aug 17;10(8):1297.

154. Gerreth P, Maciejczyk M, Zalewska A et al. Comprehensive Evaluation of the Oral Health Status, Salivary Gland Function, and Oxidative Stress in the Saliva of Patients with Subacute Phase of Stroke: A Case-Control Study. *J Clin Med.* 2020 Jul 15;9(7):2252.

155. Ghoneim AI. Effects of curcumin on ethanol-induced hepatocyte necrosis and apoptosis: implication of lipid peroxidation and cytochrome c. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2009 Jan;379(1):47-60.

156. Global status report on alcohol and health 2018, Geneva: World Health Organization; 2018. 450 p.

157. 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

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

159. Guggenheimer J, Close JM, Eghtesad B. Sialadenosis in Patients with Advanced Liver Disease. *Head Neck Pathol* 2009;3:100–105.

160. Guijarro-Muñoz I, Compte M, Álvarez-Cienfuegos A et al. Lipopolysaccharide activates Toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated NF- κ B signaling pathway and proinflammatory response in human pericytes. *J Biol Chem.* 2014 Jan 24;289(4):2457-2468.

161. 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.

162. Gutiérrez-Escobar R, Aliaño-González MJ, Cantos-Villar E. Wine Polyphenol Content and Its Influence on Wine Quality and Properties: A Review. *Molecules.* 2021 Jan 30;26(3):718.

163. Heegaard K, Avlund K, Holm-Pedersen P et al. Amount and type of alcohol consumption and missing teeth among community-dwelling older adults: findings from the Copenhagen Oral Health Senior study. *J Public Health Dent.* 2011 Fall; 71(4):318-326.

164. Homann N, Tillonen J, Meurman JH et al. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: a microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis* 2000;21:663–668.

165. Hossain MZ, Patel K, Kern SE. Salivary α -amylase, serum albumin, and myoglobin protect against DNA-damaging activities of ingested dietary agents in vitro. *Food Chem Toxicol.* 2014 Aug;70:114-119.

166. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature.* 2003 Sep 11;425(6954):191-196.

167. 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 Sep;59(2):107-112.

168. 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.

169. Ivoš A, Matošić A, Pavao Gradiški I, Orlović I. The Effects of Alcohol on Oral Health, a Review. *Arch Psych Res.* 2019;55:61-70.

170. Jansson L. Association between alcohol consumption and dental health. *J Clin Periodontol* 2008;35:379–384.

171. Jha NS, Mishra S, Jha SK, Surolia A. Antioxidant Activity and Electrochemical Elucidation of the Enigmatic Redox Behavior of Curcumin and Its Structurally Modified Analogues. *Electrochim Acta.* 2015;151: 574-583.

172. Jiao F, Gong Z. The Beneficial Roles of SIRT1 in Neuroinflammation-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Sep 14; 2020:6782872.

173. Kabeerdoss J, Sandhya P, Kurien BT, Scofield RH, Danda D. In vitro effects of curcumin on proinflammatory cytokines and expression of their genes in minor salivary gland tissue of patients with Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int.* 2022;42(3):545-551.

174. Karbach S, Wenzel P, Waisman A, Munzel T, Daiber A. eNOS uncoupling in cardiovascular diseases – the role of oxidative stress and inflammation. *Curr Pharm Des.* 2014;20(22):3579-3594.

175. Kalb D, Vo HD, Adikari S et al. Visualization and modeling of inhibition of IL-1 β and TNF- α mRNA transcription at the single-cell level. *Sci Rep.* 2021 Jul 1;11(1):13692.

176. Kang CH, Choi YH, Moon SK et al. Quercetin inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV2 microglial cells by

suppressing the NF- κ B pathway and activating the Nrf2-dependent HO-1 pathway. *Int Immunopharmacol*. 2013 Nov;17(3):808-813.

177. 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.

178. Kant V, Gopal A, Pathak NN et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Potential of Curcumin Accelerated the Cutaneous Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Int Immunopharmacol*. 2014;20:322-330.

179. Kasinski AL, Du Y, Thomas SL et al. Inhibition of IkappaB kinase-nuclear factor-kappaB signaling pathway by 3,5-bis(2-fluorobenzylidene)piperidin-4-one (EF24), a novel monoketone analog of curcumin. *Mol Pharmacol*. 2008 Sep;74(3):654-661.

180. Kastin B, Mandel L. Alcoholic sialosis. *N Y State Dent J*. 2000 Jun-Jul;66(6):22-24.

181. Khairnar M, Wadgave U, Khairnar S. Effect of Alcoholism on Oral Health: A Review. *J Alcohol Drug Dep*. 2017;05. 10.4172/2329-6488.1000266.

182. Kim SK, Hong SH, Chung JH, Cho KB. Association Between Alcohol Consumption and Metabolic Syndrome in a Community-Based Cohort of Korean Adults. *Med Sci Monit*. 2017;23:2104-2110.

183. 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.

184. Klimiuk A, Zalewska A, Knapp M et al. Salivary Gland Dysfunction in Patients with Chronic Heart Failure Is Aggravated by Nitrosative Stress, as Well as Oxidation and Glycation of Proteins. *Biomolecules*. 2021 Jan 18;11(1):119.

185. Klimiuk A, Zalewska A, Sawicki R et al. Salivary Oxidative Stress Increases With the Progression of Chronic Heart Failure. *J Clin Med*. 2020 Mar 12;9(3):769.

186. Kołodziej U, Maciejczyk M, Miąsko A et al. Oxidative Modification in the Salivary Glands of High Fat-Diet Induced Insulin Resistant Rats. *Front Physiol*. 2017 Jan 26;8:20.

187. Koren O, Spor A, Felin J et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108 (Suppl 1): 4592–4598.

188. Kozaeva R, Klymenko MO, Kostenko VO. Resveratrol inhibits reactive oxygen and nitrogen species formation in rats' salivary glands and their functions under alcohol exposure and lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *PharmacologyOnline*. 2021;3:106-115.

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

190. 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.

191. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Harsha C et al. Curcumin mediates anticancer effects by modulating multiple cell signaling pathways. *Clin Sci (Lond)*. 2017 Jul 5;131(15):1781-1799.

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

193. Lee HI, McGregor RA, Choi MS et al. Low doses of curcumin protect alcohol-induced liver damage by modulation of the alcohol metabolic pathway, CYP2E1 and AMPK. *Life Sci.* 2013 Nov;93(18-19):693-699.

194. Lee KC, Mandel L. Wine and Dental Destruction: Case Report. *N Y State Dent J.* 2017 Apr;83(3):22-25.

195. Leonard SS, Xia C, Jiang BH et al. Resveratrol scavenges reactive oxygen species and effects radical-induced cellular responses. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Oct 3;309(4):1017-1026.

196. León-Pedroza JI, González-Tapia LA et al. Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice. *Cir Cir.* 2015 Nov-Dec;83(6):543-551.

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

198. Lin F, Yao JW. Adsorption kinetic study of the interaction between human salivary alpha-amylase and the polyphenoles from the black/green tea. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi.* 2011 Feb;29(1):5-8.

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

200. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people – a comprehensive literature review. *Oral Oncol* 2001;37:401–418.

201. Lopez-Jornet P, Gómez-García F, García Carrillo N et al. Radioprotective effects of lycopene and curcumin during local irradiation of parotid glands in Sprague Dawley rats. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Apr; 54(3):275-279.

202. Lorenz P, Roychowdhury S, Engelmann M et al. Oxyresveratrol and resveratrol are potent antioxidants and free radical scavengers: effect on

nitrosative and oxidative stress derived from microglial cells. *Nitric Oxide*. 2003 Sep;9(2):64-76.

203. Lovegrove JA, Stainer A, Hobbs DA. Role of flavonoids and nitrates in cardiovascular health. *Proc Nutr Soc*. 2017 Jan 19:1-13.

204. Lu C, Xu W, Zhang Z et al. Nrf2 Knockdown Disrupts the Protective Effect of Curcumin on Alcohol-Induced Hepatocyte Necroptosis. *Mol Pharm*. 2016;13 (12):4043-4053.

205. Ma C, Wang Y, Dong L et al. Anti-inflammatory effect of resveratrol through the suppression of NF- κ B and JAK/STAT signaling pathways. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2015 Mar;47(3):207-213.

206. Maachi M, Piéroni L, Bruckert E et al. Systemic low-grade inflammation is related to both circulating and adipose tissue TNF α , leptin and IL-6 levels in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004 Aug;28(8):993-997.

207. Maciejczyk M, Bielas M, Zalewska A, Gerreth K. Salivary Biomarkers of Oxidative Stress and Inflammation in Stroke Patients: From Basic Research to Clinical Practice. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:5545330.

208. Maciejczyk M, Gerreth P, Zalewska A et al. Salivary Gland Dysfunction in Stroke Patients Is Associated with Increased Protein Glycooxidation and Nitrosative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Dec 10;2020:6619439.

209. Maciejczyk M, Mil KM, Gerreth P et al. Salivary cytokine profile in patients with ischemic stroke. *Sci Rep*. 2021 Aug 25;11(1):17185.

210. Maciejczyk M, Pawlukianiec C, Żendzian-Piotrowska M et al. Salivary Redox Biomarkers in Insulin Resistance: Preclinical Studies in an Animal Model. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:3734252.

211. Maciejczyk M, Szulimowska J, Taranta-Janusz K et al. Salivary Gland Dysfunction, Protein Glycooxidation and Nitrosative Stress in Children with Chronic Kidney Disease. *J Clin Med*. 2020;9(5):1285.

212. Maisch B. Alcoholic cardiomyopathy: The result of dosage and individual predisposition. *Herz*. 2016;41:484–493.

213. Mandel L, Vakkas J, Saqi A. Alcoholic (beer) sialosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005 Mar;63(3):402-405.

214. Manna SK, Mukhopadhyay A, Aggarwal BB. Resveratrol suppresses TNF-induced activation of nuclear transcription factors NF-kappa B, activator protein-1, and apoptosis: potential role of reactive oxygen intermediates and lipid peroxidation. *J Immunol*. 2000 Jun 15;164(12):6509-6519.

215. Marx W, Veronese N, Kelly JT et al. The Dietary Inflammatory Index and Human Health: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies. *Adv Nutr*. 2021 Oct 1;12(5):1681-1690.

216. Maserejian NN, Joshipura KJ, Rosner BA et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of oral premalignant lesions in men. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2006;15:774–781

217. Matczuk J, Zalewska A, Łukaszuk B et al. Effect of streptozotocin-induced diabetes on lipids metabolism in the salivary glands. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2016 Nov;126:9-15.

218. 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.

219. Mozafari M, Nekooeian AA, Panjeshahin MR, Zare HR. The effects of resveratrol in rats with simultaneous type 2 diabetes and renal hypertension: a study of antihypertensive mechanisms. *Iran J Med Sci*. 2015;40(2):152-160.

220. Mendonca P, Soliman KFA. Flavonoids Activation of the Transcription Factor Nrf2 as a Hypothesis Approach for the Prevention and Modulation of SARS-CoV-2 Infection Severity. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Jul 24;9(8):659.

221. 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.

222. Min YD, Choi CH, Bark H et al. Quercetin inhibits expression of inflammatory cytokines through attenuation of NF-kappaB and p38 MAPK in HMC-1 human mast cell line. *Inflamm Res*. 2007 May;56(5):210-215.

223. 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.

224. Moraes DS, Moreira DC, Andrade JMO, Santos SHS. Sirtuins, brain and cognition: A review of resveratrol effects. *IBRO Rep*. 2020 Jun 26;9:46-51.

225. 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.

226. Nair S, Barve A, Khor TO et al. Regulation of Nrf2- and AP-1-mediated gene expression by epigallocatechin-3-gallate and sulforaphane in prostate of Nrf2-knockout or C57BL/6J mice and PC-3 AP-1 human prostate cancer cells. *Acta Pharmacol Sin*. 2010;31:1223-1240.

227. Napetschnig J, Wu H. Molecular basis of NF-κB signaling. *Annu Rev Biophys*. 2013;42:443-468

228. Naraine S, Mandel L. Parotid sialosis from liquor, wine, beer. *NY State Dental J*. 2019;85(3):35-38.

229. Nogueira FN, Romero AC, Pedrosa MDS et al. Oxidative stress and the antioxidant system in salivary glands of rats with experimental chronic kidney disease. *Arch Oral Biol.* 2020 May;113:104709.

230. Nowak AJ, Relja B. The Impact of Acute or Chronic Alcohol Intake on the NF- κ B Signaling Pathway in Alcohol-Related Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9407.

231. O'Sullivan EM. Prevalence of oral mucosal abnormalities in addiction treatment centre residents in Southern Ireland. *Oral Oncol* 2011;47:395–399.

232. 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.

233. 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.

234. Paulson QX, Hong J, Holcomb VB, Nunez NP. Effects of body weight and alcohol consumption on insulin sensitivity. *Nutr J.* 2010;9:14.

235. Petti S, Scully C. Polyphenols, oral health and disease: A review. *J Dent.* 2009 Jun;37(6):413-423.

236. Peycheva K, Boteva E. Effect of Alcohol to Oral Health. *Acta Med Bulg.* 2016;43(1):71-77.

237. 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.

238. Plummer SM, Holloway KA, Manson MM et al. Inhibition of cyclo-oxygenase 2 expression in colon cells by the chemopreventive agent curcumin involves inhibition of NF-kappaB activation via the NIK/IKK signalling complex. *Oncogene.* 1999 Oct 28;18(44):6013-6020.

239. Porro C, Cianciulli A, Calvello R, Panaro MA. Reviewing the Role of Resveratrol as a Natural Modulator of Microglial Activities. *Curr Pharm Des.* 2015;21(36):5277-5291.

240. Porter S, Mercadente V, Fedele S. Oral manifestations of systemic disease. *BDJ Team.* 2018;5:18012.

241. Priyanka K, Sudhir KM, Reddy VCS et al. Impact of Alcohol Dependency on Oral Health - A Cross-sectional Comparative Study. *J Clin Diagn Res.* 2017 Jun;11(6):ZC43-ZC46.

242. Pyun CW, Han KH, Hong GE, Lee CH. Effect of curcumin on the increase in hepatic or brain phosphatidylcholine hydroperoxide levels in mice after consumption of excessive alcohol. *Biomed Res Int.* 2013;2013:242671.

243. Rajesh E, Sangeetha Priya P, Babu NA, Masthan KMK. A review on effects of alcohol in oral diseases. *Indian J Public Health Res Dev* 2019;10(11):3159-3161.

244. Rammos A, Bechlioulis A, Kalogeras P et al. Salivary Biomarkers for Diagnosis and Therapy Monitoring in Patients with Heart Failure. A Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 2021 May 2;11(5):824.

245. Raum E, Gebhardt K, Buchner M et al. Long-term and short-term alcohol consumption and levels of C-reactive protein. *Int J Cardiol.* 2007; 121:224-226.

246. Roa I, Del Sol M. Obesity, salivary glands and oral pathology. *Colomb Med (Cali).* 2018;49(4):280-287.

247. Rodrigo R, Miranda A, Vergara L. Modulation of endogenous antioxidant system by wine polyphenols in human disease. *Clin Chim Acta.* 2011 Feb 20;412(5-6):410-424.

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

249. Roi A, Rusu LC, Roi CI et al. A New Approach for the Diagnosis of Systemic and Oral Diseases Based on Salivary Biomolecules. *Dis Markers*. 2019 Feb 17;2019:8761860.

250. Rothwell JA, Knaze V, Zamora-Ros R. Polyphenols: dietary assessment and role in the prevention of cancers. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017 Nov;20(6):512-521.

251. 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.

252. Saeed NM, El-Naga RN, El-Bakly WM et al. Epigallocatechin-3-gallate pretreatment attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats: A mechanistic study. *Biochem Pharmacol*. 2015;95(3):145-155.

253. Salamonowicz MM, Zalewska A, Maciejczyk M. Oral consequences of obesity and metabolic syndrome in children and adolescents. *Dent Med Probl*. 2019 Jan-Mar;56(1):97-104.

254. Salehi E, Mashayekh M, Taheri F et al. Curcumin Can be Acts as Effective agent for Prevent or Treatment of Alcohol-induced Toxicity in Hepatocytes: An Illustrated Mechanistic Review. *Iran J Pharm Res*. 2021 Winter;20(1):418-436.

255. 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.

256. Santos-Buelga C, González-Manzano S, González-Paramás AM. Wine, Polyphenols, and Mediterranean Diets. What Else Is There to Say? *Molecules*. 2021 Sep 12;26(18):5537.

257. Sarubbo F, Esteban S, Miralles A, Moranta D. Effects of Resveratrol and other Polyphenols on Sirt1: Relevance to Brain Function During Aging. *Curr Neuropharmacol*. 2018 Jan 30;16(2):126-136.

258. Sawczuk B, Maciejczyk M, Sawczuk-Siemieniuk M et al. Salivary Gland Function, Antioxidant Defence and Oxidative Damage in the Saliva of Patients with Breast Cancer: Does the BRCA1 Mutation Disturb the Salivary Redox Profile? *Cancers (Basel)*. 2019 Oct 8;11(10):1501.

259. Schrieks IC, Heil AL, Hendriks HF et al. The effect of alcohol consumption on insulin sensitivity and glycemic status: a systematic review and meta-analysis of intervention studies. *Diabetes Care*. 2015 Apr;38(4):723-732.

260. Sequeira SJ, Larsen M, DeVine T. Extracellular matrix and growth factors in salivary gland development. *Front Oral Biol*. 2010;14:48-77.

261. Shanmugam MK, Rane G, Kanchi MM, et al. The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and treatment. *Molecules*. 2015;20(2):2728-2769.

262. Shevchenko KV, Garets VI, Fedonyuk LYa et al. Histophysiology of submandibular salivary glands end pieces in rats with chronic ethanol intoxication. *Світ медицини та біології*. 2018;(4):231-234.

263. Shevchenko KV, Yeroshenko GA, Solod AV et al. Correlation analysis between metric parameters of parenchymatous components of rat submandibular glands under the effect of ethanol. *Світ медицини та біології*. 2020;(2):225-229.

264. Shevchenko KV, Yeroshenko GA, Vilkhova OV et al. Remodeling of the duct system of the rat submandibular salivary glands in chronic ethanol intoxication. *Wiad Lek*. 2020;73(1):128-133.

265. Shevchenko KV, Yeroshenko GA, Yakushko OS et al. Morphometric description of the exchange segment of microvasculature of

rats' salivary glands in normal conditions and chronic ethanol intoxication. *Wiad Lek.* 2019;72(3):323-326.

266. Ship JA, Pillemer SR, Baum BJ. Xerostomia and the geriatric patient. *J Am Geriatr Soc.* 2002 Mar; 50(3):535-543.

267. Shishodia S, Sethi G, Aggarwal BB. Curcumin: getting back to the roots. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Nov;1056:206-217.

268. Shukla PK, Gautam L, Sinha M et al. Structures and binding studies of the complexes of phospholipase A2 with five inhibitors. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Apr;1854(4):269-277.

269. Sierksma A, van der Gaag M, Kluit C et al. Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels; a randomized, diet-controlled intervention study. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56:1130-1136.

270. Şimşek G, Gürocak S, Karadağ N et al. Protective effects of resveratrol on salivary gland damage induced by total body irradiation in rats. *Laryngoscope.* 2012 Dec;122(12):2743-2748.

271. Singh NP, Singh UP, Hegde VL et al. Resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) suppresses EL4 tumor growth by induction of apoptosis involving reciprocal regulation of SIRT1 and NF- κ B. *Mol Nutr Food Res.* 2011 Aug;55(8):1207-1218.

272. Skutnik-Radziszewska A, Maciejczyk M, Fejfer K et al. Salivary Antioxidants and Oxidative Stress in Psoriatic Patients: Can Salivary Total Oxidant Status and Oxidative Status Index Be a Plaque Psoriasis Biomarker? *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Jan 3;2020:9086024.

273. Slocum C, Kramer C, Genco CA. Immune dysregulation mediated by the oral microbiome: potential link to chronic inflammation and atherosclerosis. *J Intern Med.* 2016;280:114–128.

274. Song B.-J., Akbar M, Abdelmegeed M et al. Mitochondrial dysfunction and tissue injury by alcohol, high fat, nonalcoholic substances

and pathological conditions through post-translational protein modifications. *Redox biology*. 2014; 3C:109-123.

275. Sparrow TV, Dodington DW, Yumol JL et al. Higher intakes of flavonoids are associated with lower salivary IL-1 β and maintenance of periodontal health 3-4 years after scaling and root planing. *J Clin Periodontol*. 2020 Apr;47(4):461-469.

276. 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.

277. 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.

278. Takahama U, Yamamoto A, Hirota S, Oniki T. Quercetin-dependent reduction of salivary nitrite to nitric oxide under acidic conditions and interaction between quercetin and ascorbic acid during the reduction. *J Agric Food Chem*. 2003 Sep 24;51(20):6014-6020.

279. Takahashi A, Inoue H, Mishima K et al. Evaluation of the effects of quercetin on damaged salivary secretion. *PLoS One*. 2015 Jan 28;10(1):e0116008.

280. Tezal M, Grossi SG, Ho AW, Genco RJ. The effect of alcohol consumption on periodontal disease. *J Periodontol* 2001;72:183–189.

281. 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.

282. Tang Y, Forsyth CB, Farhadi A et al. Nitric oxide-mediated intestinal injury is required for alcohol-induced gut leakiness and liver damage. *Alcoholism, Clin Experim Res*. 2009;33:1220-1230.

283. 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.

284. Truong VL, Jun M, Jeong WS. Role of resveratrol in regulation of cellular defense systems against oxidative stress. *Biofactors.* 2018 Jan;44(1):36-49.

285. van de Loo AJAE, Mackus M, Kwon O et al. The Inflammatory Response to Alcohol Consumption and Its Role in the Pathology of Alcohol Hangover. *J Clin Med.* 2020 Jul 2;9(7):2081.

286. Varoni EM, Vitalini S, Contino D et al. Effects of red wine intake on human salivary antiradical capacity and total polyphenol content. *Food Chem Toxicol.* 2013 Aug;58:289-294.

287. Vergis N, Khamri W, Beale K et al. Defective monocyte oxidative burst predicts infection in alcoholic hepatitis and is associated with reduced expression of NADPH oxidase. *Gut.* 2017;66:519-529.

288. Vitale M, Vaccaro O, Masulli M et al. Polyphenol intake and cardiovascular risk factors in a population with type 2 diabetes: The TOSCA.IT study. *Clin Nutr.* 2017 Dec;36(6):1686-1692

289. Vodanovic M. Povišen krvni tlak i oralno zdravlje. *Zdrav život.* 2008; 7:41-45.

290. Voronina L, Zagayko A, Strel'chenko K. Polyphenols of grape *Vitis Vinifera* – the effective pofilaxy against the negative concequences of stress. *Annales Universitates Mariae Curie-Skladowska.* 2006;XIX(1):147-150.

291. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol Res* 2013;69:137–143.

292. Wang B, Gao X, Liu B et al. Protective effects of curcumin against chronic alcohol-induced liver injury in mice through modulating

mitochondrial dysfunction and inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Food Nutr Res*. 2019 Nov 1;63.

293. Wang J, Leng SX. Inflammation and its role in ageing and disease. In: Michel JP, Beattie BL, Martin GE, et al., eds. *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*. 3 Ed. Atlanta: Oxford University Press; 2018:323e329.

294. Wang J, Lv J, Wang W, Jiang X. Alcohol consumption and risk of periodontitis: a meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2016;43:572–583.

295. Wang X, Abdel-Rahman AA. Effect of chronic ethanol administration on hepatic eNOS activity and its association with caveolin-1 and calmodulin in female rats. *Amer J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;289(3):G579-585.

296. Wang X, Kaczor-Urbanowicz KE, Wong DT. Salivary biomarkers in cancer detection. *Med Oncol*. 2017 Jan;34(1):7.

297. Wang Y, Tang Q, Duan P, Yang L. Curcumin as a therapeutic agent for blocking NF- κ B activation in ulcerative colitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2018 Dec;40(6):476-482.

298. Waszkiewicz N, Zalewska A, Szulc A et al. Wpływ alkoholu na jame ustna, ślinianki oraz. *Pol Merkur Lekarski*. 2011 Jan;30(175):69-74.

299. Watson RR, Preedy VR, Zibadi S, editors. *Polyphenols: Prevention and Treatment of Human Disease*. 2nd edition. Academic Press; 2018. 484 p.

300. Weiskirchen S, Weiskirchen R. Resveratrol: How Much Wine Do You Have to Drink to Stay Healthy? *Adv Nutr*. 2016;7(4):706-718.

301. Weng LX, Wang GH, Yao H et al. Epigallocatechin gallate inhibits the growth of salivary adenoid cystic carcinoma cells via the EGFR/Erk signal transduction pathway and the mitochondria apoptosis pathway. *Neoplasma*. 2017;64(4):563-570.

302. Xu L, Yang X, Cai J, Ma J et al. Resveratrol attenuates radiation-induced salivary gland dysfunction in mice. *Laryngoscope*. 2013 Nov; 123(11): E23- E29.

303. Yang H, Landis-Piwowar K, Chan TH, Dou QP. Green tea polyphenols as proteasome inhibitors: implication in chemoprevention. *Curr Cancer Drug Targets*. 2011;11(3):296-306.

304. 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.

305. Ye QQ, Chen GS, Pan W et al. A predictive model for astringency based on in vitro interactions between salivary proteins and Epigallocatechin gallate. *Food Chem*. 2021 Mar 15;340:127845.

306. 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.

307. 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.

308. 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.

309. Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Lisachenko OD et al. Ultrastructural remodeling of rat submandibular glands in chronic ethanol intoxication. *Світ медицини та біології*. 2020;(3):175-178.

310. Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Yakushko OS. Morphometric characteristics of rat salivary glands hemomicrovasculature capacity component under normal conditions and in ethanol chronic intoxication. *Світ медицини та біології*. 2018;(3):149-152.

311. Yu YH, Park YS, Kim SH et al. Sialadenosis in a patient with alcoholic fatty liver developing after heavy alcohol drinking. *Korean J Gastroenterol*. 2009 Jul;54(1):50-54.

312. Zalewska A, Kossakowska A, Taranta-Janusz K et al. Dysfunction of Salivary Glands, Disturbances in Salivary Antioxidants and Increased Oxidative Damage in Saliva of Overweight and Obese Adolescents. *J Clin Med*. 2020 Feb 17;9(2):548.

313. Zalewska A, Ziembicka D, Żendzian-Piotrowska M, Maciejczyk M. The Impact of High-Fat Diet on Mitochondrial Function, Free Radical Production, and Nitrosative Stress in the Salivary Glands of Wistar Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Jul 4;2019:2606120.

314. Zamora-Ros R, Cayssials V, Jenab M et al. Dietary intake of total polyphenol and polyphenol classes and the risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Eur J Epidemiol*. 2018 Nov;33(11):1063-1075.

315. Zamora-Ros R, Lujan-Barroso L, Achaintre D et al. Blood polyphenol concentrations and differentiated thyroid carcinoma in women from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr*. 2020 Oct 6;113(1):162-171.

316. Zhang CZ, Cheng XQ, Li JY et al. Saliva in the diagnosis of diseases. *Int J Oral Sci*. 2016 Sep 29;8(3):133-137.

317. Zhang DD, Chapman E. The role of natural products in revealing NRF2 function. *Nat Prod Rep*. 2020 Jun 1;37(6):797-826.

318. Zhang G, Zhang H, You W et al. Therapeutic effect of Resveratrol in the treatment of osteoarthritis via the MALAT1/miR-9/NF- κ B signaling pathway. *Exp Ther Med*. 2020 Mar;19(3):2343-2352.

319. Zhao HL, Song CH, Chai OH. Negative effects of curcumin on liver injury induced by alcohol. *Phytother Res*. 2012 Dec;26(12):1857-1863.

320. Zhao Y, Chen B, Shen J et al. The Beneficial Effects of Quercetin, Curcumin, and Resveratrol in Obesity. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 1459497.

321. Zhu X, Liu Q, Wang M et al. Activation of Sirt1 by resveratrol inhibits TNF- α induced inflammation in fibroblasts. *PLoS One*. 2011;6(11):e27081.

322. Zoga M, Tzavellas E, Ioannidis A et al. Total Nitric Oxide and Inducible Nitric Oxide Synthase in Alcohol-dependent Individuals During Detoxification Therapy. *In Vivo*. 2014; 28(6):1175-1179.

323. 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. Kozaeva R, Klymenko MO, Kostenko VO. Resveratrol inhibits reactive oxygen and nitrogen species formation in rats' salivary glands and their functions under alcohol exposure and lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *PharmacologyOnline*. 2021;3:106-115. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).*

2. 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. DOI: 10.15407/fz67.06.060 *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).*

3. Kozaeva R, Klymenko MO, Katrushov OV, Kostenko VO. Bioflavonoids as agents for correcting nitro-oxidative stress and salivary gland functions in rats exposed to alcohol during modeled lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;75(3):685-690. DOI: 10.36740/WLek202203121 *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка статті до друку).*

4. Козаєва РС, Клименко МО. Вплив поліфенолів на пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантну систему в піднижньощелепних слинних залозах при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду *S. typhi*. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022;7(6):

45-50. DOI: 10.26693/jmbs07.06.045 (*Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка статті до друку*).

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Козаєва РС. Зміни цитокінового спектру та ліпопероксидації в крові та слинних залозах у щурів за умов моделювання алкогольного сіалозу та хронічного дифузного запалення. 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. 126 - 127.

6. 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. (*Внесок дисертантки – одержання результатів щодо впливу епігалокатехіну-3-галату на окисний метаболізм у тканинах ПСЗ при алкогольній інтоксикації на тлі SIR*).

7. Козаєва РС. Показники окисно-нітрозативного стресу в механізмах алкоголь-індукованого ураження слинних залоз, модельованого на тлі системної запальної відповіді. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: III науково-практична конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 12 травня 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 90-91.

8. Френкель ЮД, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС. Перспективи застосування біофлавоноїдів – модуляторів транскрипційних факторів як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: III науково-практична конференція з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 12 травня 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 168-169. *(Внесок дисертантки – одержання результатів щодо впливу кверцетину та епігалокатехіну-3-галату на показники SIR у сироватці крові та вільно радикальні процеси у тканинах ПСЗ при алкогольній інтоксикації на тлі SIR).*

9. Френкель ЮД, Гутнік ОМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС, Костенко ВО. Поліфеноли як засоби корекції системної запальної відповіді в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.). Одеса; 2021. Т.2. С. 207-208. *(Внесок дисертантки – одержання результатів щодо впливу кверцетину та епігалокатехіну-3-галату на вміст цитокінів та С-реактивного протеїну в сироватці крові при алкогольній інтоксикації на тлі SIR).*

10. Козаєва РС., Клименко МО. Вплив ресвератролу на показники оксидативно-нітрозативного стресу та функцій слинних залоз щурів за умов впливу алкоголю на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція: тези доповідей V науково-практичної Інтернет-конференції з міжнародною участю (Харків, 17 листопада 2022 р.). Харків: Вид-во НФаУ, 2022. С. 187-188. *(Внесок дисертантки – одержання результатів дослідження, обробка та інтерпретація даних, підготовка тез до друку).*

11. Козаєва РС. Вплив ресвератролу на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду *S. typhi*. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука - 2022»: матеріали (Полтава, 2 грудня 2022 р.). Полтава, 2022. С. 37-38.

Додаток Б**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. 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).
2. Всеукраїнська науково-практична конференція. Перші читання, присвячені Д.О. Альперну «Актуальні питання патологічної фізіології» (Харків, 26 березня 2021 р., публікація матеріалів).
3. III науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю: «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 12 травня 2021 р., публікація матеріалів).
4. VIII Національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р., публікація матеріалів).
5. V науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (Харків, 17 листопада 2022 р., публікація матеріалів).
6. Всеукраїнська науково-практична конференція «Медична наука - 2022» (Полтава, 2 грудня 2022 р., стендова доповідь).

Додаток В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

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

Васентин Дворник

« 24 » _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Механізми ураження слинних залоз шурів при їх алкогольному ураженні та системній запальній відповіді.

2. Установа-розробник: Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв. Асп. Козаєва Рита Сулікоївна.

3. Джерело інформації:

Стаття:

Козаєва РС, Клименко МО, Костенко ВО. Ліпополісахарид-індукована системна запальна відповідь обтяжує розвиток окисно-нітрозативного стресу в слинних залозах шурів при їх алкогольному ураженні. Фізіол. журн. 2021;67(6):60-67. doi: 10.15407/fz67.06.060

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Полтавський державний медичний університет, кафедра патофізіології. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патофізіології, протокол № 12 від 7.02.2023 р.

5. Термін впровадження: вересень-грудень 2022 р.

6. Форма впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та практичних заняттях за темами «Запалення», «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



Віталій Костенко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Одеського національного медичного
університету

Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ

« 17 » січня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ результатів наукового дослідження

1. Назва впровадження: Роль поліфенолів у корекції системної запальної відповіді та алкогольного ураження слинних залоз.

2. Установа-розробник, автор: Чорноморський національний університет імені Петра Могили МОН України, кафедра медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології. Аспірантка Козаєва Рита Сулікоївна.

3. Джерела інформації: 1. Kozaeva R, Klymenko MO, Katrushov OV, Kostenko VO. Bioflavonoids as agents for correcting nitro-oxidative stress and salivary gland functions in rats exposed to alcohol during modeled lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *Wiadomości Lekarskie*. 2022;75(3):685-690. doi: 10.36740/WLek202203121.

2. Козаєва РС, Клименко МО. Вплив поліфенолів на пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантну систему в піднижньощелепних слинних залозах при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду *S. typhi*. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022;7(6): 45-50. doi: 10.26693/jmbs07.06.045

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

5. Терміни впровадження: вересень-грудень 2022 р.

6. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Козаєвої Рита Сулікоївни в навчальному дозволяє розширити знання студентів про механізми системної запальної відповіді.

7. Зауваження та пропозиції: Немає.

8. Обговорено на засіданні кафедри «03» ЖОВТНЯ 2022 р., протокол № 3.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри загальної та клінічної
патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького
Одеського національного медичного університету,
Заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор

Руслан ВАСТЬЯНОВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
МОЗ України

д.мед.н. професор А.Г. Шульгай
« 15 » _____ 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Найменування пропозиції для впровадження:* Механізми пригнічення оксидативно-нітрозативного стресу у тканинах слинних залоз щурів за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді та хронічної алкогольної інтоксикації.

2. *Заклад, де проведена розробка, адреса, ПІБ авторів:* Чорноморський національний університет імені Петра Могили, кафедра медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології, корпус № 4, вулиця Десантників, 68, Миколаїв, 54003. Здобувач наукового ступеня доктор філософії Козаєва Рита Сулікоївна.

3. *Джерело інформації:*

Kozaeva R, Klymenko MO, Kostenko VO. Resveratrol inhibits reactive oxygen and nitrogen species formation in rats' salivary glands and their functions under alcohol exposure and lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. PharmacologyOnLine. 2021;3:106-115.

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

Козаєва РС, Клименко МО. Вплив поліфенолів на пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантну систему в піднижньощелепних слинних залозах при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду *S. typhi*. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;7(6): 45-50.

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 механізми проєктивної дії поліфенолів за умов системної запальної відповіді та хронічної алкогольної інтоксикації.

7. *Термін впровадження:* вересень-грудень 2022 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»
 Перший проректор
 Чорноморського національного
 університету імені Петра Могили,
 д.і.н., професор  Корольов Ю.В.
 «20»  2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Механізми розвитку окисно-нітрозативного стресу в слинних залозах при системній запальній відповіді та хронічній алкогольній інтоксикації.

2. Установа-розробник: Чорноморський національний університет імені Петра Могили, корпус №4, вулиця Десантників, 68, Миколаїв, Миколаївська область, 54000. Аспірантка Козаєва Рита Сулікоївна.

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. doi: 10.15407/fz67.06.060

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

5. Термін впровадження: вересень-листопад 2022 р.

6. Форма впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та практичних заняттях з курсу патофізіології (за темами «Запалення» та «Патофізіологія системи травлення»).

7. Зауваження і пропозиції: Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувачка кафедри медичної біології та фізики,
 мікробіології, гістології, фізіології
 та патофізіології Чорноморського національного
 університету імені Петра Могили,
 канд. біол. наук, доцент



О.В. Корольова