

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Духніч Надія Юріївна

УДК: 615.252.349.7:615.276:577.117:577.121

ДИСЕРТАЦІЯ

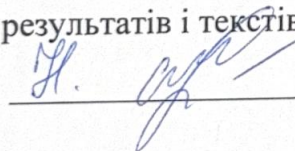
**Фармакологічне обґрунтування застосування полікомпонентної
фармацевтичної композиції для корекції метаболічного синдрому**

226 – Фармація, промислова фармація

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

 Н. Ю. Духніч

Науковий керівник Міщенко Оксана Яківна

доктор фармацевтичних наук, професор

Харків – 2025

АНОТАЦІЯ

Духніч Н. Ю. Фармакологічне обґрунтування застосування полікомпонентної фармацевтичної композиції для корекції метаболічного синдрому. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 – Фармація, промислова фармація (22 – Охорона здоров'я). – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2025.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної наукової задачі, яка полягає в експериментальному обґрунтуванні доцільності застосування полікомпонентної фармацевтичної композиції (ПФК), що містить етилові ефіри Омега-3 кислот, коензим Q10, вітаміни Е, А, біотин, цинк та селен і застосовується як дієтична добавка до раціону харчування як додаткове джерело антиоксидантів, вітамінів та мікроелементів, для фармакокорекції метаболічного синдрому (МС).

Експериментальні моделі метаболічного синдрому (ЕМС) у щурів та в сирийських хом'яків були спричинені висококалорійним раціоном харчування та заміною пиття на 10 % розчин фруктози. Верифікацію ЕМС проводили відповідно на 126 (у щурів) та 49 день (у хом'яків) досліду за зростанням маси тіла тварин порівняно з вихідними даними, результатами тестів чутливості клітин до дії інсуліну та рівнем гіперглікемії, розвитком дисліпідемії (підвищенням вмісту триацилгліцеролів (ТАГ) та зниженням вмісту холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і порушенням у системі перекисне окислення ліпідів – антиоксидантний захист (ПОЛ-АОЗ), порушенням стану підшлункової залози та печінки порівняно з інтактним контролем (ІК).

На першому етапі було досліджено вплив ПФК на приріст маси тіла, стан вуглеводного обміну та структуру підшлункової залози за умов експериментального метаболічного синдрому (ЕМС) у щурів та сирійських хом'яків, індукованого високим вмістом в раціоні вуглеводів та жирів.

Застосування ПФК у лікувальному режимі протягом 28 днів, починаючи з 15 тижня моделювання ЕМС у щурів, сприяло достовірно меншому приросту маси тіла (+84,5 г проти +150,0 г у тварин з групи контрольної патології (КП), $p < 0,05$) попередженню розвитку інсулінорезистентності (ІР), про що свідчить нижчий рівень глюкози та значення індексу НОМА-ІР відповідно на 11 та 22,3% ($p < 0,05$) відносно такого у тварин КП. Про зменшення виразності ІР гепатоцитів свідчило достовірне підвищення вмісту глікогену у печінці під дією ПФК в 1,28 разу ($p < 0,05$) порівняно з аналогічним показником у тварин з групи КП, що дає можливість стверджувати про певне поліпшення порушеного процесу глікогенолізу.

Також під дією ПФК спостерігалось зменшення глікемії за умов внутрішньоочеревинного тесту толерантності до глюкози (ВЧТТГ) на 0, 15 та 30 хв відповідно в 1,22; 1,66 та 1,43 разу ($p < 0,05$), що також відображалось зменшенням площі під глікемічною кривою в 1,4 разу ($p < 0,05$) щодо тварин групи КП. Аналогічна тенденція спостерігалася за умов перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ): під дією ПФК рівень глюкози на 0, 30, 60 хв був меншим ніж у тварин КП відповідно в 1,2; 1,3 та 1,28 разу ($p < 0,05$), що також відображалось зменшенням площі під глікемічною кривою (в 1,1 разу, $p < 0,05$) відносно КП.

При застосуванні ПФК за умов короткого інсулінового тесту (КІТ) вміст глюкози знижувався на 45,16% проти 20,55% у тварин з групи КП. Зменшення тривалості глікемії за умов застосування ПФК підтверджувалося зниженням вмісту HbA_{1c} в 1,18 разу ($p < 0,05$) відносно тварин КП.

За всіма досліджуваними показниками ПФК поступалася препаратом порівняння високоефективному інсуліносенситайзеру метформіну, однак

переважав дію вітаміну Е за спроможністю покращувати чутливість клітин до інсуліну (НОМА-ІР під дією ПФК складав 0,17 проти 0,22 під дією вітаміну Е, $p < 0,05$), за впливом на базальну та індуковану глікемію (за умов ВЧТТГ та ПТТГ в окремі періоди); тривалість глікемії (вміст HbA_{1c} під дією ПФК складав 2,43 проти 2,72 % під дією вітаміну Е, $p < 0,05$).

За результатами гістологічного дослідження підшлункової залози встановлено, що ПФК за виразністю панкреопротекторної дії дещо поступається препаратам порівняння вітаміну Е та метформіну.

На іншій моделі МС у сирійських хом'яків ПФК в дозі 25,8 мг/кг сприяло позитивним змінам показників вуглеводного обміну: зменшенню рівня гіперглікемії в 1,2 разу ($p < 0,05$), гіперінсулінемії в 1,5 разу ($p < 0,05$) порівняно з тваринами групи КП, сприяла вірогідному зниженню рівня глікозильованого гемоглобіну HbA_{1c} на 10,4% ($p < 0,05$). На тлі дії ПФК рівень глікогену у печінці хом'яків був вірогідно вищим порівняно з тваринами КП, що свідчить про його здатність знижувати рівень ІР.

Про здатність ПФК запобігати розвитку ІР свідчили і результати ППТГ: відбувалось статистично значуще порівняно з КП зниження вихідного рівня глікемії в усі досліджувані терміни на 15, 30, 60 та 120 хв та зниження площі під глікемічною кривою в 1,4 разу ($p < 0,05$). Приріст маси тіла тварин на тлі введення ПФК був практично на рівні ІК. Отримані результати свідчать про певний нормалізувальний вплив ПФК на вуглеводний обмін і його здатність запобігати розвитку ІР і глікозилюванню білків. За виразністю нормалізувального впливу на моделі ЕМС у хом'яків ПФК поступалася препаратом порівняння метформіну та перевершувала препарат порівняння вітамін Е.

Уведення ПФК сирійським хом'якам з моделлю МС помітно покращило гістоархітекtonіку панкреатичних острівців переважної більшості тварин.

За результатами гістологічного дослідження встановлено, що за виразністю коригуючого впливу на стан підшлункової залози за умов МС у

щурів ПФК дещо поступалася препаратам порівняння вітаміну Е та метформіну, а на моделі МС у сирійських хом'яків не поступалася препаратам порівняння вітаміну Е та метформіну.

На наступному етапі було досліджено вплив ПФК на ліпідний профіль і стан печінки у щурів і хом'яків з ЕМС.

У щурів з моделлю МС ПФК сприяла достовірному зниженню вмісту ТАГ у 1,26 разу ($p < 0,05$); ХС ЛПДНЩ на 31 % ($p < 0,05$) та ХС ЛПНЩ на 13 % ($p < 0,05$) відносно тварин КП ($p < 0,05$) і практично не впливала на рівень загального ХС, підвищення якого було недостовірним порівняно з КП ($p > 0,05$). Під впливом ПФК спостерігалось підвищення вмісту антиатерогенної фракції ліпідів – ХС ЛПВЩ у 1,5 разу ($p < 0,05$) порівняно до цього ж показника у тварин з нелікованим ЕМС.

За зниженням вмісту ТАГ у сироватці крові ПФК достовірно переважала препарати порівняння метформін (1,21 мм/л проти 1,34 мм/л, $p < 0,05$) та вітамін Е (1,21 мм/л проти 1,69 мм/л, $p < 0,05$). Ефект ПФК на рівень антиатерогенної ліпідної фракції був більш виразним: встановлено збільшення вмісту ЛПВЩ на 23 і 16 % відносно цього показника в групі тварин, які отримували вітамін Е та метформін.

Отже, за умов ЕМС у щурів встановлено здатність досліджуваної ПФК знижувати вміст атерогенних фракцій ХС ЛПДНЩ та ЛПНЩ і підвищувати вміст антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ. За виразністю нормалізувального впливу на вміст ХС ЛПВЩ ПФК перевершував дію препаратів порівняння вітаміну Е та метформіну.

За умов ЕМС у хом'яків під впливом досліджуваної ПФК встановлено достовірне порівняно з КП зниження у сироватці крові рівня ТАГ та атерогенної фракції ХС ЛПДНЩ відповідно в 1,7 та 1,5 разу ($p < 0,05$) та підвищення антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ в 1,2 разу ($p < 0,05$).

Препарат порівняння метформін також чинив виразний нормалізувальний вплив на ліпідний профіль хом'яків з моделлю ЕМС: достовірно знижував рівень ТАГ та ХС ЛПДНЩ відповідно в 2,1 разу та 2

рази ($p < 0,05$) та підвищував рівень ХС ЛПВЩ в 1,4 разу ($p < 0,05$). Вітамін Е сприяв достовірному порівняно з КП зниженню ТАГ в 1,4 разу ($p < 0,05$), проте не мав вірогідного впливу та рівень ХС ЛПДНЩ та антиатерогенної фракції ХС-ЛПВЩ.

За виразністю нормалізувального впливу на ліпідний профіль сироватки крові хом'яків з моделлю МС ПФК перевершувала препарат порівняння вітамін Е, проте поступалася препарату порівняння метформіну.

Встановлено, що ПФК сприяла покращенню стану печінки тварин з моделлю МС: у щурів ПФК сприяла зменшенню проявів стеатозу; у хом'яків – зниженню виразності вакуольної дистрофії, клітинної інфільтрації, зниженню накопиченню ліпідів і збільшенню глікогену. За виразністю гепатопротекторних властивостей досліджувана ПФК не поступалася препаратам порівняння вітаміну Е та метформіну, які також виявили гальмівний вплив на розвиток ознак стеатогепатиту.

Враховуючи, що при ожирінні, ІР, гіперглікемії спостерігається надмірне вироблення активних форм кисню (АФК), що спричиняють оксидативний стрес, доцільно було вивчити вплив ПФК на стан системи ПОЛ-АОЗ за умов ЕМС. Застосування ПФК у щурів з ЕМС сприяло пригніченню процесів ПОЛ, про що свідчить зменшення вмісту дієнових кон'югатів (ДК), продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП) та карбонільних груп білків у 1,73 ($p < 0,05$); 1,16 ($p < 0,05$) та 1,93 ($p < 0,05$) разу відносно тварин КП. Введення ПФК сприяло зростанню на 30 % ($p < 0,05$) вмісту SH-груп відносно тварин КП та відновленню загальної антиоксидантної активності сироватки крові практично до рівня тварин ІК. За впливом на процеси ПОЛ та систему АОЗ ПФК перевищувала активність препаратів порівняння вітаміну Е та метформіну на моделі МС у щурів.

У сирійських хом'яків з ЕМС ПФК сприяла зростанню вмісту ВГ у 1,8 разу ($p < 0,05$), активності супероксиддисмутази (СОД) у 1,6 разу ($p < 0,05$) та каталази в 1,7 разу ($p < 0,05$) на тлі зниження вмісту ТБК-АП у 2,6 разу ($p < 0,05$) порівняно з відповідними показниками тварин з ЕМС. За впливом на

всі досліджувані показники системи ПОЛ-АОЗ ПФК достовірно значуще перевищувала дію препаратів порівняння метформіну та вітаміну Е.

Загальновідомою є роль оксидативного стресу в патогенезі запального процесу та розвитку запалення низьких градацій, зокрема при МС. Встановлено, що ПФК здатна чинити протизапальну дію за умов карагенінового набряку в щурів та на тлі МС в хом'яків. На моделі карагенінового набряку лапи у щурів ПФК виявляла протизапальну дію у всі досліджуванні періоди з найбільш вираженою активністю (58,73 %, $p < 0,05$) на 30 хвилині розвитку запалення. На тлі МС у хом'яків ПФК пригнічувала розвиток запалення низьких градацій, про що свідчило зниження рівня інтерлейкінів ІЛ-1 β (в 1,4 разу, $p < 0,05$) та ІЛ-6 (в 1,24 разу, $p < 0,05$).

Таким чином, отримані результати свідчать про здатність досліджуваної ПФК певною мірою нормалізувати порушення вуглеводного обміну, ліпідного профілю, дисбаланс в системі ПОЛ-АОЗ, пригнічувати виразність запального процесу при експериментальному метаболічному синдромі, а також зменшувати ознаки порушення структурної організації підшлункової залози та печінки.

Ці результати обґрунтовують доцільність проведення клінічних досліджень з метою подальшого обґрунтування застосування ПФК у комплексній фармакокорекції пацієнтів з МС.

Ключові слова: експериментальний метаболічний синдром, вуглеводний, ліпідний обмін, антигіперглікемічна, гіполіпідемічна, антиоксидантна, протизапальна активність, полікомпонентна фармацевтична композиція

Список публікацій здобувача, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Статті в наукових фахових виданнях

1. Effect of complex pharmaceutical composition at the histostructure of the pancreas under the conditions of experimental metabolic syndrome in rats / Dukhnich N. Yu., Mishchenko O. Ya., Larianovska Yu. B., Kalko K. O. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 2. P. 1192-1202. (Scopus) https://pharmacologyonline.silae.it/front/archives_2021_2 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, написання та оформлення статті до друку).
2. The effect of a complex pharmaceutical composition at lipid metabolism and liver status of rats under conditions of experimental metabolic syndrome / Mishchenko O. Ya., Dukhnich N. Yu., Larianovska Yu. B., Kalko K. O., Berezniakov A. V. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 1705-1716. https://pharmacologyonline.silae.it/front/archives_2021_3 (Scopus) (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка даних, аналіз результатів, написання та оформлення статті до друку).
3. Kalko K., Dukhnich N., Mishchenko O., Khomenko V., Toziuk O. Prospects of complex pharmaceutical composition application for pharmacological correction of metabolic syndrome. *Čes. slov. farm.* 2023, 72(6): 287-295. DOI: 10.5817/CSF2023-6-28738346906. https://csfarmacie.cz/en/artkey/csf-202306-0004_prospects-of-x441-omplex-pharmaceutical-composition-application-for-pharmacological-correction-of-metabolic-s.php (Scopus) (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка даних, аналіз результатів, написання та оформлення статті до друку).
4. Духніч Н. Ю., Калько К. О., Міщенко О. Я. Вплив полівітамінного комплексу на стан підшлункової залози хом'яків за умов експериментального

- метаболічного синдрому. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25. № 3. С. 72-81. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC/article/view/14132> (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка даних, аналіз результатів, написання та оформлення статті до друку, Міщенко О. Я. – формулювання цілей та задач дослідження, допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів; Калько К. О. – допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів).
5. Міщенко О. Я., Духніч Н. Ю., Калько К. О., Березняков А. В. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на структуру тканини печінки хом'яків за умов експериментального метаболічного синдрому. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 3. С. 198-207 <https://doi.org/10.33250/17.03.198> <https://pharma-j.org.ua/index.php/pharmtox-j/issue/view/63> (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка даних, аналіз результатів, написання та оформлення статті до друку; Міщенко О. Я. – формулювання цілей та задач дослідження, допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів; Калько К. О. – допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів; Березняков А. В. – допомога в проведенні дослідження).
6. Калько К. О., Духніч Н. Ю. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники системи ПОЛ-АОЗ печінки за умов експериментального метаболічного синдрому в хом'яків. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 4. С. 261-269. <https://doi.org/10.33250/17.04.261> <https://pharma-j.org.ua/index.php/pharmtox-j/issue/view/64> (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка даних, аналіз результатів, написання та оформлення статті до друку; Калько К. О. – допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів).

7. Калько К. О., Духніч Н. Ю. Дослідження протизапальних властивостей комплексної фармацевтичної композиції. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 5. С. 308-317. <https://doi.org/10.33250/17.04.308> <https://pharma-j.org.ua/index.php/pharmtox-j/issue/view/65> (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка даних, аналіз результатів, написання та оформлення статті до друку, Калько К. О. – допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів).

Тези

1. Міщенко О. Я., Духніч Н. Ю., Калько К. О. Комплексна фармацевтична композиція антиоксидантної дії для фармакокорекції метаболічного синдрому. *Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів*: матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 11-12 березня 2021 р.). Х., 2021. С. 570-571.
2. Міщенко О. Я., Духніч Н. Ю., Калько К. О. Обґрунтування складу комплексної фармацевтичної композиції для лікування метаболічного синдрому. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку*: матер. III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю (м. Харків, 15-16 квіт. 2021 р.). Харків, 2021. С. 334.
3. Духніч Н. Ю., Міщенко О. Я., Калько К. О. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники глюкозного гомеостазу за умов експериментальної інсулінорезистентності. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи*: мат. науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю НФаУ (м. Харків, 10 вересня 2021 р.). Харків: НФаУ, 2021. С. 563-564.
4. Духніч Н. Ю., Міщенко О. Я., Лар'яновська Ю. Б., Калько К. О. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на стан гістоструктури підшлункової залози за умов експериментального метаболічного синдрому у

- щурів. *Topical issues of pharmacology, clinical pharmacology and clinical pharmacy*: матер. наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, присвяченої десятиріччю кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ (м. Харків, 20-21 жовт. 2021 р.). Харків, 2021. С. 124-126.
5. Міщенко О. Я., Духніч Н. Ю., Калько К. О. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники процесів вільнорадикального окиснення та системи антиоксидантного захисту за умов експериментального метаболічного синдрому. *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки*: мат. І наук.-практ. інтернет-конф. з міжн. уч., яка присвячена до 90-ї річниці з дня народження професора Л. Т. Киричок, ХНМУ (м. Харків, 17 лист. 2022 р.). Харків : ХНМУ, 2022. С. 142.
 6. Духніч Н. Ю., Міщенко О. Я., Лар'яновська Ю. Б., Калько К. О. Зміни гістоструктури печінки щурів під впливом комплексної фармацевтичної композиції за умов експериментального метаболічного синдрому у щурів. *Хімія природних сполук*: мат. VI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжн. уч. (м. Тернопіль, 27-28 жовтня 2022 р.). Тернопіль: ТНМУ, 2022. С. 111-112.
 7. Духніч Н. Ю., Калько К. О., Міщенко О. Я. Вплив полівітамінного препарату на стан оксидативного стресу у печінці за умов метаболічного синдрому у сирійських хом'яків. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy*: матеріали науково-практичної Internet -конференції з міжнародною участю 25-26 жовтня 2023 року м. Харків / ред. : О.Ф. Пімінова та ін. – Х.: НФаУ, 2023. - С. 226-227.

ANNOTATION

Dukhnich N. Yu. Pharmacological justification of the multicomponent pharmaceutical composition use for correction of metabolic syndrome – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 226 – Pharmacy, industrial pharmacy (22 – Healthcare). – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2025.

The dissertation work is devoted to solve a relevant scientific problem, which consists in experimentally substantiating the feasibility of using a multicomponent pharmaceutical composition (MPhC) containing ethyl esters of Omega-3 acids, coenzyme Q10, vitamins E, A, biotin, zinc and selenium and used as a dietary supplement to the diet as an additional source of antioxidants, vitamins and microelements, for pharmacocorrection of metabolic syndrome (MetS).

Experimental models of metabolic syndrome (EMetS) in rats and syrian hamsters were induced by a high-calorie diet and replacement of drinking with a 10% fructose solution. Verification of EMetS was carried out on the 126th (in rats) and 49th day (in hamsters) of the experiment, respectively, by the increase in body weight of animals compared to the initial data, the results of tests of cell sensitivity to insulin action and the level of hyperglycemia, the development of dyslipidemia (increased triglycerides (TG) and decreased high-density lipoprotein cholesterol (HDL-Ch) and disorders in the lipid peroxidation-antioxidant protection (LPO-AOP) system, disorders of the pancreas and liver compared to intact control (IC).

At the first stage, the effect of MPhC on body weight gain, the state of carbohydrate metabolism and the structure of the pancreas under the conditions of EMetS in rats and Syrian hamsters, induced by a high content of carbohydrates and fats in the diet, was investigated.

The use of MPhC in the treatment regimen for 28 days, starting from the 15th week of EMetS modeling in rats, significantly contributed to lower body

weight gain (+84.5 g vs. +150.0 g in animals from the control pathology group (CP), $p < 0.05$) prevention of the development of insulin resistance (IR), as evidenced by a lower glucose level and the value of the HOMA-IR index by 11 and 22.3% ($p < 0.05$) respectively compared to that in CP animals. A decrease in the severity of hepatocyte IR was evidenced by a significant increase in glycogen content in the liver under the MPhC influence by 1.28 times ($p < 0.05$) compared to the same indicator in animals from the CP group, which allows us to state a certain improvement in the impaired glycogenolysis process.

Also, under the influence of MPhC, a decrease in glycemia was observed under the conditions of the intraperitoneal glucose tolerance test (IGTT) by 0, 15 and 30 min, respectively by 1.22; 1.66 and 1.43 times ($p < 0.05$), which was also reflected by a decrease in the area under the glycemic curve by 1.4 times ($p < 0.05$) in animals of the CP group. A similar trend was observed under the conditions of the oral glucose tolerance test (OGTT): under the MPhC action, the glucose level at 0, 30, 60 min was lower than in animals of the CP group by 1.2; 1.3 and 1.28 times ($p < 0.05$), respectively, which was also reflected by a decrease in the area under the glycemic curve (by 1.1 times, $p < 0.05$) in animals of the CP group.

When using MPhC under the conditions of the short insulin test (SIT), the glucose content decreased by 45.16% compared to 20.55% in animals of the CP group. The reduction in the duration of glycemia under the MPhC use was confirmed by a 1.18-fold decrease in HbA1c content ($p < 0.05$) compared to KP animals.

According to all the studied indicators, MPhC was inferior to the comparator drug, a highly effective insulin sensitizer, metformin, but the effect of vitamin E prevailed in terms of its ability to improve cell sensitivity to insulin (HOMA-IR under the action of MPhC was 0.17 versus 0.22 under the action of vitamin E, $p < 0.05$), in terms of its effect on basal and induced glycemia (under the conditions of IGTT and OGTT in separate periods); duration of glycemia (HbA1c content under the action of MPhC was 2.43 versus 2.72% under the action of vitamin E, $p < 0.05$).

According to the results of histological examination of the pancreas, it was found that MPhC is somewhat inferior in terms of the expressiveness of the pancreoprotective effect to the comparison drugs vitamin E and metformin.

In another model of EMetS in syrian hamsters, MPhC at a dose of 25.8 mg/kg contributed to positive changes in carbohydrate metabolism indicators: a decrease in the level of hyperglycemia by 1.2 times ($p<0.05$), hyperinsulinemia by 1.5 times ($p<0.05$) compared to animals in the CP group, contributed to a significant decrease in the level of glycated hemoglobin HbA1c by 10.4% ($p<0.05$). Against the background of the MPhC action, the level of glycogen in the liver of hamsters was significantly higher compared to animals in the CP group, which indicates its ability to reduce the level of IR.

The ability of MPhC to prevent the development of IR was also evidenced by the results of OGTT: there was a statistically significant decrease in the initial level of glycemia compared to CP at all studied periods at 15, 30, 60 and 120 min and a decrease in the area under the glycemic curve by 1.4 times ($p<0.05$). The increase in body weight of animals against the background of MPhC administration was practically at the level of IR. The obtained results indicate a certain normalizing effect of MPhC on carbohydrate metabolism and its ability to prevent the development of IR and protein glycosylation. In terms of the severity of the normalizing effect on the EMetS model in hamsters, MPhC was inferior to the comparator drug metformin and superior to the comparator drug vitamin E.

The administration of MPhC to syrian hamsters with the MetS model significantly improved the histoarchitectonics of the pancreatic islets of the vast majority of animals.

According to the results of histological studies, it was found that in terms of the expressiveness of the corrective effect on the state of the pancreas under MetS conditions in rats, MPhC was somewhat inferior to the comparison drugs vitamin E and metformin, and in the MS model in golden hamsters, it was not inferior to the comparison drugs vitamin E and metformin.

At the next stage, the effect of MPhC on the lipid profile and liver condition in rats and hamsters with EMetS was investigated.

In rats with the MetS model, MPhC contributed to a significant decrease in TG content by 1.26 times ($p<0.05$); VLDL-Ch by 31% ($p<0.05$) and LDL-Ch by 13% ($p<0.05$) relative to animals in CP ($p<0.05$) and practically did not affect the level of total cholesterol, the increase of which was insignificant compared to CP ($p>0.05$). Under the influence of MPhC, an increase in the content of the antiatherogenic lipid fraction – HDL-Ch was observed by 1.5 times ($p<0.05$) compared to the same indicator in animals with untreated EMETS.

In terms of reducing TG content in blood serum, MPhC significantly outperformed the comparators metformin (1.21 mm/l vs. 1.34 mm/l, $p<0.05$) and vitamin E (1.21 mm/l vs. 1.69 mm/l, $p<0.05$). The effect of MPhC on the level of antiatherogenic lipid fraction was more pronounced: an increase in HDL content by 23 and 16% relative to this indicator was established in the group of animals receiving vitamin E and metformin.

Thus, under EMetS conditions in rats, the ability of the studied MPhC to reduce the content of atherogenic VLDL-Ch and LDL-Ch fractions and increase the content of the antiatherogenic HDL-Ch fraction was established. In terms of the severity of the normalizing effect on HDL-Ch content, MPhC surpassed the effect of comparators vitamin E and metformin.

Under EMetS conditions in hamsters under the influence of the studied MPhC showed a significant decrease in serum TG and atherogenic VLDL-Ch fraction levels compared to CP by 1.7 and 1.5 times, respectively ($p<0.05$) and an increase in the antiatherogenic HDL-Ch fraction by 1.2 times ($p<0.05$).

The comparator drug metformin also had a pronounced normalizing effect on the lipid profile of hamsters with the EMetS model: it significantly reduced TG and VLDL-Ch levels by 2.1 and 2 times, respectively ($p<0.05$) and increased HDL-Ch levels by 1.4 times ($p<0.05$). Vitamin E significantly reduced TG levels by 1.4 times ($p<0.05$) compared to CP, but had no significant effect on the levels of VLDL-Ch and antiatherogenic HDL-Ch fractions.

In terms of the severity of the normalizing effect on the serum lipid profile of hamsters with the MetS model, MPhC was superior to the comparator drug vitamin E, but inferior to the comparator drug metformin.

It was found that MPhC contributed to the improvement of the liver condition of animals with the MetS model: in rats, MPhC contributed to the reduction of steatosis manifestations; in hamsters, it reduced the severity of vacuolar dystrophy, cellular infiltration, reduced lipid accumulation and increased glycogen. In terms of the severity of hepatoprotective properties, the studied MPhC was not inferior to the comparator drugs vitamin E and metformin, which also showed an inhibitory effect on the development of signs of steatohepatitis.

Considering that in obesity, IR, hyperglycemia, excessive production of reactive oxygen species (ROS) is observed, which cause oxidative stress, it was advisable to study the effect of MPhC on the state of the LPO-AOP system under EMetS conditions. The use of MPhC in rats with EMetS contributed to the suppression of LPO processes, as evidenced by a decrease in the content of diene conjugates (DC), products that react with thiobarbituric acid (TBC-AP) and carbonylated proteins by 1.73 ($p < 0.05$); 1.16 ($p < 0.05$) and 1.93 ($p < 0.05$) times compared to animals with CP. The introduction of MPhC contributed to an increase in the content of SH-groups by 30% ($p < 0.05$) compared to animals with CP and the restoration of the total antioxidant activity of blood serum almost to the level of animals with IC. In terms of its effect on LPO-AOP system, MPhC exceeded the activity of the comparator drugs vitamin E and metformin in the MetS model in rats.

In golden hamsters with EMetS, LPO-AOP contributed to an increase in the content of VG by 1.8 times ($p < 0.05$), superoxide dismutase (SOD) activity by 1.6 times ($p < 0.05$) and catalase by 1.7 times ($p < 0.05$) against the background of a decrease in the content of TBK-AP by 2.6 times ($p < 0.05$) compared with the corresponding indicators of animals with EMetS. In terms of the effect on all studied indicators of the POL-AOS system, MPhC significantly exceeded the effect of the comparison drugs metformin and vitamin E. The role of oxidative

stress in the pathogenesis of the inflammatory process and the development of low-grade inflammation, in particular in MetS, is well known. It has been established that MPhC is capable of exerting an anti-inflammatory effect under conditions of carrageenan edema in rats and against the background of MetS in hamsters. In the carrageenan paw edema model in rats, MPhC exhibited anti-inflammatory effects in all study periods with the most pronounced activity (58.73%, $p < 0.05$) at 30 minutes of inflammation development. Against the background of MetS in hamsters, MPhC suppressed the development of low-grade inflammation, as evidenced by a decrease in the level of interleukins IL-1 β (1.4 times, $p < 0.05$) and IL-6 (1.24 times, $p < 0.05$).

Thus, the results obtained indicate the ability of the studied MPhC to some extent to normalize disorders of carbohydrate metabolism, lipid profile, imbalance in the LPO-AOP system, suppress the severity of the inflammatory process in EMetS, and also reduce signs of impaired structural organization of the pancreas and liver.

These results justify the feasibility of conducting clinical studies to further substantiate the use of MPhC in the complex pharmacocorrection of patients with MetS.

Keywords: experimental metabolic syndrome, carbohydrate, lipid metabolism, antihyperglycemic, hypolipidemic, antioxidant, anti-inflammatory activity, multicomponent pharmaceutical composition.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1 ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ АСПЕКТ, ЕТІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ РОЗВИТКУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ І ПІДХОДИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА КОРЕКЦІЇ (огляд літератури).....	30
1.1 Метаболічний синдром: епідеміологічний аспект.....	30
1.2 Етіологічні та патогенетичні чинники розвитку метаболічного синдрому	33
1.3 Сучасні немедикаментозні та медикаментозні методи корекції метаболічного синдрому.....	44
1.4 Роль нутрицевтиків, нутрієнтів та вітамінів у терапії метаболічного синдрому.....	49
Висновки до розділу 1.....	58
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	60
РОЗДІЛ 3 ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПОЛІКОМПОНЕНТНОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА СТАН ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ.....	67
3.1 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан вуглеводного обміну та підшлункової залози в умовах експериментального метаболічного синдрому у щурів	67
3.1.1 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан вуглеводного обміну та масу тіла щурів .	67
3.1.2 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан підшлункової залози за умов	

експериментального метаболічного синдрому у щурів.....	74
3.2 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на масу тіла, вуглеводний обмін та стан підшлункової залози в умовах експериментального метаболічного синдрому у сирійських хом'яків	83
3.2.1 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на масу тіла та вуглеводний обмін у хом'яків в умовах експериментального метаболічного синдрому	83
3.2.2 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан підшлункової залози в умовах експериментального метаболічного синдрому у хом'яків...	88
Висновки до розділу 3	98
РОЗДІЛ 4 ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПОЛІКОМПОНЕНТНОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА СТАН ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ..	100
4.1 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан ліпідного обміну та структуру печінки у щурів з експериментальним метаболічним синдромом	100
4.1.1 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан ліпідного обміну у щурів з експериментальним метаболічним синдромом.....	100
4.1.2 Вплив полікомпонентної фармацевтичної композиції на структуру печінки щурів за умов експериментального метаболічного синдрому.....	102
4.2 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан ліпідного обміну та структуру печінки у хом'яків за умов експериментального метаболічного синдрому.....	109

4.2.1 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан ліпідного обміну у хом'яків за умов експериментального метаболічного синдрому.....	109
4.2.2 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан печінки хом'яків за умов експериментального метаболічного синдрому.....	111
Висновки до розділу 4.....	119
РОЗДІЛ 5 ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОЛІКОМПОНЕНТНОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ..	
5.1 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан системи ПОЛ-АОЗ в умовах експериментального метаболічного синдрому у щурів	121
5.2 Вплив полікомпонентної фармацевтичної композиції на показники системи ПОЛ-АОЗ печінки за умов експериментального метаболічного синдрому у хом'яків.....	124
5.3 Дослідження протизапальних властивостей полікомпонентної фармацевтичної композиції	127
5.3.1 Дослідження протизапальних властивостей полікомпонентної фармацевтичної композиції на моделі карагенінового набряку лапи у щурів.....	127
5.3.2 Дослідження протизапальних властивостей полікомпонентної фармацевтичної композиції на моделі метаболічного синдрому у хом'яків.....	129
Висновки до розділу 5.....	131
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	133
ВИСНОВКИ.....	147
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	151
ДОДАТКИ.....	190

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АОЗ – антиоксидантний захист;
АТ – артеріальний тиск;
АФК – активні форми кисню;
БАР – біологічно-активні речовини;
ВЖК – вільні жирні кислоти;
ВКД – висококалорійна дієта;
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я,
ДАТ – діастолічний артеріальний тиск;
ДК – дієнові кон'югати;
ЖМО – жирова маса та ожиріння;
ІМТ – індекс маси тіла;
ІР – інсулінорезистентність;
ЛОГ – ліпоксигеназа;
ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності;
ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності;
ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності;
НАДФН – нікотинамід-аденіндинуклеотидфосфат;
ПО – панкреатичний (і) острівцевий;
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів;
РАС – ренін-ангіотензинова система;
САТ – систолічний артеріальний тиск;
СОД – супероксиддисмутаза;
ССЗ – серцево-судинні захворювання;
ТАГ – триацилгліцероли;
ТБК-АП – продукти, що взаємодіють з тіобарбітуровою кислотою;
ФІ – функціональний індекс бета-клітин підшлункової залози;
ЦД – цукровий діабет;
ЦОГ – циклооксигеназа;

ХС – холестерол;

AMPK – аденозин-5'-монофосфат-активована протеїнкіназа;

CETP (Cholesteryl ester transfer protein) – білок переносу ефіру холестерину;

c-miRNA – циркуляційні мікроРНК;

СРБ – С-реактивний білок;

DAMP – молекулярні патерни, пов'язані з пошкодженням;

GLUT-4 – регульований інсуліном транспортер глюкози (insulin-regulated glucose transporter);

IDF – Міжнародна діабетична федерація;

IRS-1 – субстрат рецептора інсуліну 1 (Insulin receptor substrate 1);

LOX-1 – ліпопротеїновий рецептор-1;

MCP-1 – моноцитарний хемоатрактантний білок-1;

PAI-1 – активатор плазміногену 1;

PAMP – асоційовані з патогенами молекулярні патерни;

PGC-1 α – гамма-коактиватор рецептора, що активується проліфератором пероксисом (PGC)-1альфа;

PI3K – фосфатидилінозитол 3-кіназа (phosphatidylinositol 3-kinase);

TFAM – мітохондріальний фактор транскрипції А;

TNF α (ФНП α) – фактор некрозу пухлини α ;

VCAM – молекули адгезії судинних клітин;

VSMC – гладком'язові клітини судин.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Метаболічний синдром (МС), що являє собою кластер порушень, включаючи резистентність до інсуліну, порушення толерантності до глюкози, абдомінальне ожиріння, знижений рівень холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), підвищений рівень триацилгліцеролів (ТАГ) і артеріальну гіпертензію (АГ) [1], є глобальною проблемою охорони здоров'я. За прогнозами експертів, понад мільярд людей у світі страждають на це захворювання [1, 2, 3].

Поширеність МС у глобальній загальній популяції дорослих коливається від 12,5% до 31,4% залежно від діагностичних критеріїв [1]: 42,6; 40,2; 28,9 та 24,5% – відповідно серед осіб із АГ; зі зниженим рівнем ХС ЛПВЩ, із рівнем сироваткових триацилгліцеролів (ТАГ) $\geq 1,7$ ммоль/л та із рівнем глюкози плазми натще $\geq 5,6$ ммоль/л. Поширеність МС є значно вищою серед населення регіону Східного Середземномор'я та США і зростає разом із рівнем доходу країни.

МС є результатом поєднання надмірного харчування та малорухливого способу життя, що призводить до надмірного ожиріння та, зрештою, до інших метаболічних порушень [4] та є важливою причиною глобальної серцево-судинної кризи: значно підвищує ризик ЦД 2 типу [1, 5], серцево-судинних захворювань (ССЗ) [6, 7] і передчасної смерті [7, 8].

Значна зростаюча поширеність МС, а також той факт, що пацієнти із МС використовують більше ресурсів охорони здоров'я та стикаються з вищою захворюваністю та смертністю, призводить до величезного економічного тягаря. Встановлено, що витрати на охорону здоров'я пацієнтів із МС на 20% вищі, ніж витрати пацієнтів без факторів ризику МС, що зумовлено більшими витратами на ліки, частішими госпіталізаціями та більшим обсягом використаних медичних послуг [9].

Враховуючи вищенаведене, важливим завданням є своєчасна профілактика та лікування МС.

Найбільш дієвими заходами профілактики та корекції МС є фізична активність та контроль маси тіла, зокрема шляхом дотримання дієти [4]. Серед лікарських засобів для фармакокорекції МС застосовують інсуліносенситайзери, зокрема, метформін, який має доведену ефективністю для лікування МС [10, 11]. Враховуючи важливість оксидативного стресу в розвитку МС, доцільним для профілактики та лікування МС є використання засобів з антиоксидантною дією [12]. Такими є рослинні фенольні субстанції (кверцетин), а також вітаміни (А, Е, С) [13, 14] та мікроелементи (цинк, селен) [15, 16], коректори функції мітохондрій (коензим Q10) [17]. Описані дані висвітлюють позитивний вплив кожного з цих компонентів, проте ефект їхнього поєднаного застосування є невідомим.

На фармацевтичному українському ринку наявна полікомпонентна фармацевтична композиція (ПФК) – «Aevit premium» (виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод»), що містить етилові ефіри Омега-3 кислот, коензим Q10, вітаміни Е, А; біотин; цинк та селен і застосовується як дієтична добавка (ДД) до раціону харчування як додаткове джерело антиоксидантів, вітамінів та мікроелементів з метою підтримки нормального стану та захисту шкіри, нігтів та волосся від шкідливого впливу вільних радикалів [18]. Відомі фармакологічні властивості інгредієнтів ПФК дають можливість припустити її здатність запобігати порушенням, що виникають при МС.

Враховуючи вищенаведене, актуальним було вивчення ефективності ПФК – ДД «Aevit premium» (виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод») на експериментальних моделях метаболічного синдрому з метою обґрунтування доцільності проведення її клінічних досліджень у пацієнтів з МС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертацію виконано за планом затвердженої МОЗ України науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету

«Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (номер держреєстрації 0114U000956), в якій дисертант є співвиконавцем.

Мета і завдання дослідження

Мета дисертаційної роботи – дослідити ефективність полікомпонентної фармацевтичної композиції на експериментальних моделях метаболічного синдрому та обґрунтувати доцільність проведення подальших клінічних досліджень.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

1. Дослідити вплив полікомпонентної фармацевтичної композиції (ПФК) на стан вуглеводного обміну та масу тіла тварин (щурів та сирійських хом'яків) з моделлю МС.

2. Дослідити вплив ПФК на стан підшлункової залози за умов експериментального МС (ЕМС) у щурів та сирійських хом'яків.

3. Дослідити вплив ПФК на ліпідний профіль щурів та сирійських хом'яків з моделлю МС.

4. Дослідити вплив ПФК на стан печінки за умов ЕМС у щурів та сирійських хом'яків.

5. Дослідити вплив ПФК на систему ПОЛ-АОЗ за умов ЕМС.

6. Дослідити протизапальні властивості ПФК на моделі карагенінового набряку у щурів та за впливом на рівень прозапальних інтерлейкінів на моделі МС.

Об'єкт дослідження – фармакологічна корекція метаболічного синдрому.

Предмет дослідження – фармакологічна активність полікомпонентної фармацевтичної композиції.

Методи дослідження

Фармакологічні (модель ЕМС на щурах та сирійських хом'яках, ВЧТТГ, ПТТГ, КІТ, модель карагенінового набряку у щурів); біохімічні (визначення

ТАГ, ХС, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ у сироватці крові, ДК, ТБК-АП, карбонільних груп білків, SH-груп у сироватці крові, ВГ, СОД, ТБК-АП у тканині печінки); імуноферментні (визначення рівня інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-6), гістологічні (дослідження морфоструктури підшлункової залози (розрахунок ФІ бета-клітин), печінки); статистичні (використано програму Statistica 6.0 та 10.0, критерії W-Шاپіро-Уїлка, Ньюмена Кейлса, непараметричний U-критерій Манна-Уїтні).

Наукова новизна отриманих результатів

У дисертаційній роботі уперше експериментально доведено, що досліджувана ПФК виявляє антигіперглікемічну, ліпідкорегувальну, антиоксидантну, панкрео- та гепатопротекторну дію, здатність гальмувати запальний процес за умов експериментального метаболічного синдрому.

Уперше встановлено здатність ПФК зменшувати виразність порушень вуглеводного обміну та знижувати інсулінорезистентність на експериментальних моделях метаболічного синдрому у щурів та сирійських хом'яків (у щурів – зниження рівня глюкози та значення індексу НОМА-ІR відповідно на 11 та 22,3% ($p < 0,05$), підвищення вмісту глікогену в печінці в 1,28 разу ($p < 0,05$), зменшення глікемії за умов КІТ на 45,16% ($p < 0,05$); за умов ВЧТТГ на 0, 15 та 30 хв відповідно в 1,22; 1,66 та 1,43 разу ($p < 0,05$); за умов ПТТГ відповідно в 1,2; 1,3 та 1,28 разу ($p < 0,05$) на 0, 30, 60 хв; у хом'яків – зменшення рівня гіперглікемії в 1,2 разу ($p < 0,05$), гіперінсулінемії в 1,5 разу ($p < 0,05$), зниження рівня глікозильованого гемоглобіну HbA_{1c} на 10,4% ($p < 0,05$) та підвищення рівня глікогену в печінці в 1,6 разу, $p < 0,05$).

Встановлена здатність ПФК поліпшувати стан підшлункової залози у тварин з ЕМС: у щурів – сприяти збільшенню загальної чисельності панкреатичних островців і зменшенню спустошення центральних зон від бета-клітин та ознак дистрофії інсуліноцитів; у сирійських хом'яків – сприяти збереженню нормального морфологічного стану більшості клітин панкреатичних островців.

Уперше встановлені ліпідкорегувальні властивості ПФК за умов ЕМС:

у щурів (зниження у сироватці крові вмісту ТАГ у 1,26 разу ($p < 0,05$), атерогенних фракцій ХС ЛПДНЩ на 31 % ($p < 0,05$) та ХС ЛПНЩ на 13 % ($p < 0,05$) і підвищення вмісту антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ у 1,5 разу ($p < 0,05$)) та у сирійських хом'яків (зниження у сироватці крові рівня ТАГ та атерогенної фракції ХС ЛПДНЩ відповідно в 1,7 та 1,5 разу ($p < 0,05$) та підвищення антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ в 1,2 разу ($p < 0,05$)).

Гістологічно доведено гепатопротекторний вплив ПФК за умов ЕМС: у щурів – зменшення проявів стеатозу; у хом'яків – зниження виразності вакуольної дистрофії, клітинної інфільтрації, зниження накопичення ліпідів і збільшення вмісту глікогену.

Розширено уявлення щодо ефективного впливу досліджуваної ПФК знижувати виразність оксидативного стресу у тварин з ЕМС шляхом усунення порушень у системі ПОЛ-АОЗ (гальмування процесів ПОЛ – зменшення рівня ДК, ТБК-АП та карбонільних груп білків відповідно у 1,73 ($p < 0,05$); 1,16 ($p < 0,05$) та 1,93 ($p < 0,05$) у сироватці крові щурів з ЕМС та ТБК-АП у 2,6 разу ($p < 0,05$) у печінці хом'яків з ЕМС; підвищення активності АОЗ – збільшення на 30 % ($p < 0,05$) вмісту SH-груп та підвищення загальної антиоксидантної активності сироватки крові у щурів з ЕМС; підвищення вмісту ВГ у 1,8 разу ($p < 0,05$), активності СОД у 1,6 разу ($p < 0,05$) та каталази в 1,7 разу ($p < 0,05$) у хом'яків з ЕМС).

Уперше показана здатність ПФК гальмувати запальні процеси низьких градацій (зниження рівня інтерлейкінів ІЛ-1 β (в 1,4 разу, $p < 0,05$) та ІЛ-6 (в 1,24 разу, $p < 0,05$) у хом'яків з ЕМС та протизапальна дія на моделі карагенінового набряку у щурів (58,73 %, ($p < 0,05$) на 30 хвилині набряку).

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому, що вони обґрунтовують доцільність проведення подальших клінічних досліджень для визначення можливостей застосування ПФК в комплексній терапії МС.

Результати наукового дослідження впроваджено у маркетингову діяльність ПАТ «Київський вітамінний завод» з метою обґрунтування

проведення подальших досліджень ефективності цієї композиції для фармакотерапії метаболічного синдрому (Лист про співпрацю, додаток В) та у науково-педагогічний процес профільних кафедр медичних та фармацевтичних закладів вищої освіти України: кафедри фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського» (акт впровадження від 15.09.2023 р.); кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету (акт впровадження від 25.10.2024 р.), кафедри фармакології Полтавського державного медичного університету (акт впровадження від 29.10.2024 р.), кафедри судової медицини, медичного та фармацевтичного права Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 04.11.2024 р.), кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 12.11.2024 р.) (додаток В).

Особистий внесок здобувача

Безпосередньо автором здійснено інформаційний пошук та аналіз літературних джерел за темою дисертації; експериментально відтворено метаболічний синдром АОЗ у щурів та сирійських хом'яків, досліджено вплив ПФК на вуглеводний, ліпідний обмін, показники системи ПОЛ-АОЗ у щурів та сирійських хом'яків з ЕМС, протизапальної дії ПФК на моделі крагенінового набряку лапи у щурів, імуноферментні дослідження рівня інтерлейкінів, проведена підготовка біоматеріалу для гістологічного дослідження; проведена статистична обробка, аналіз та систематизація отриманих результатів дослідження; написана та оформлена дисертація, сформульовані висновки.

Гістологічні дослідження проведено на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ під керівництвом к. біол. н. Ю. Б. Лар'яновської.

Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені окремі дослідження: Калько К. О., Лар'яновська Ю. Б.,

Березняков А. В., Хоменко В. М., Тозюк О. Ю. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Апробація матеріалів дисертації

Результати проведених теоретико-прикладних досліджень, а також основні положення та рекомендації представлені на наступних науково-практичних конференціях, зокрема міжнародних: V Міжнародній науково-практичній конференції (Харків, 11-12 березня 2021 р.); III науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю (Харків, 15-16 квіт. 2021 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю НФаУ (Харків, 10 вересня 2021 р.); науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю, присвяченої десятиріччю кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ (Харків, 20-21 жовт. 2021 р.); I науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю, яка присвячена до 90-ї річниці з дня народження професора Л. Т. Киричок (Харків, 17 лист. 2022 р.); VI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю (Тернопіль, 27-28 жовтня 2022 р.); науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю (Харків, 25-26 жовтня 2023 р.).

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційна робота викладена на 202 сторінках машинописного тексту, обсяг основного тексту складає 142 сторінках друкованого тексту. Дисертаційна робота складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, 5 розділів власних досліджень, розділу «Аналіз та узагальнення результатів», загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 16 таблицями, 30 рисунками. Список використаних джерел містить 329 найменувань, з них 27 кирилицею та 302 латиницею.

РОЗДІЛ 1
ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ АСПЕКТ,
ЕТІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ РОЗВИТКУ
МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ
І ПІДХОДИ ПРОФІЛАКТИКИ ТА КОРЕКЦІЇ
(огляд літератури)

1.1 Метаболічний синдром: епідеміологічний аспект

Метаболічний синдром (МС) був описаний Рівеном у 1988 році як «синдром Х» або «синдром резистентності до інсуліну», являє собою кластер загальних аномалій, включаючи резистентність до інсуліну, порушення толерантності до глюкози, абдомінальне ожиріння, знижений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), підвищений рівень триацилгліцеролів (ТАГ) і гіпертензію [1].

МС є важливою причиною глобальної серцево-судинної кризи: значно підвищує ризик ЦД 2 типу [1, 5], серцево-судинних захворювань (ССЗ) [6, 7] і передчасної смерті [7, 8]. МС є результатом поєднання надмірного харчування та малорухливого способу життя, що призводить до надмірного ожиріння та, зрештою, до інших метаболічних порушень [4].

Кластеризація та складна природа МС призвела до декількох визначень, включаючи визначення Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ, 1998) [12], Європейської групи з вивчення інсулінорезистентності (EGIR, 1999) [20], Панелі лікування дорослих III Національної освітньої програми щодо холестеролу (NCEP-АТР III, 2001) [20], Американської кардіологічної асоціації / Національного серця, легенів та Інституту крові (АНА/ННЛБІ, 2004) [22], Міжнародної діабетичної федерації (IDF, 2005) [23], а також консенсусу між АНА/ННЛБІ та IDF (Join Interim Statement, 2009) [24]. Ці різні визначення мають дещо різну спрямованість: визначення ВООЗ та IDF відповідно є глюкоцентричними та орієнтованими на ожиріння;

Метаболічний синдром є глобальною проблемою охорони здоров'я. За прогнозами експертів, понад мільярд людей у світі зараз страждають на це захворювання [1, 2, 3].

За даними нещодавно проведеного мета-аналізу – глобальна поширеність МС у глобальній загальній популяції дорослих коливається від 12,5% до 31,4% залежно від діагностичних критеріїв [1]. Поширеність є значно вищою в регіоні Східного Середземномор'я і в Америці та зростає разом із рівнем доходу країни. Глобальна поширеність становить 45,1% серед осіб із етнічно специфічним центральним ожирінням, 42,6% – серед осіб із САТ $\geq$ 130 мм рт.ст. та/або ДАТ $\geq$ 85 мм рт.ст., 40,2% – серед осіб із рівнем холестеролу ЛПВЩ $<$ 1,03 ммоль/л для чоловіків або $<$ 1,29 ммоль/л для жінок, 28,9% – серед осіб із рівнем сироваткових триацилгліцеролів (ТАГ) $\geq$ 1,7 ммоль/л і 24,5% – серед осіб із рівнем глюкози плазми натще $\geq$ 5,6 ммоль/л.

Приблизно 3% дітей і 5% підлітків мають МС, з деякими відмінностями в різних країнах і регіонах. Країнами з найвищим рівнем поширеності МС серед дітей є Нікарагуа (5,2%), Іран (8,8%) і Мексика (12,3%); серед підлітків – Іран (9,0%), Об'єднані Арабські Емірати (9,8%) та Іспанія (9,9%) [3].

Значна зростаюча поширеність МС, а також той факт, що пацієнти із МС використовують більше ресурсів охорони здоров'я та стикаються з вищою захворюваністю та смертністю, призводить до величезного економічного тягара. Деякі дослідження показали, що витрати на охорону здоров'я пацієнтів із МС на 20% вищі, ніж витрати пацієнтів без факторів ризику МС. Доведено, що пацієнти з МС мають більші витрати на ліки, частіші госпіталізації та більше використання амбулаторних та медичних послуг. Окремі компоненти факторів ризику складають значний економічний тягар для пацієнтів, систем охорони здоров'я та суспільства в цілому [5]. Діагноз МС як стану може сприяти належному лікуванню і таким чином

допомогти запобігти прогресуванню захворювання та зменшити значні економічні наслідки.

Фактори, що впливають на поширеність МС:

- вік: поширеність МС збільшується з віком, на нього страждають близько 40% людей старших за 60 років;
- гендер: у жінок після менопаузи ризик розвитку МС підвищується;
- етнічна приналежність: американці мексиканського походження мають найвищу поширеність МС [4].

У сучасному світі МС є результатом малорухливого способу життя, надмірного харчування та, як наслідок, надмірного ожиріння. МС пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією та атеросклерозом, що призводить до підвищеного ризику ССЗ і ЦД 2 типу [4].

Супутні захворювання, які зазвичай асоціюються з МС, включають синдром полікістозних яєчників, гіпогонадізм і стеатозну хворобу печінки, пов'язану з метаболічною дисфункцією [4].

Основною корисністю діагностики МС є ідентифікація людей із високим ризиком ССЗ.

1.2. Етіологічні та патогенетичні чинники розвитку метаболічного синдрому

Етіопатогенез МС охоплює декілька складних механізмів, які ще не повністю з'ясовані [27]. Окрім генетичних та епігенетичних факторів [28], деякі звички життя такі як переїдання та недостатня фізична активність визначені як основні фактори розвитку МС. Причинна роль належить надмірному споживанню калорій, оскільки було показано, що вісцеральне ожиріння є важливим тригером, який активує більшість шляхів МС [29, 30]. Серед механізмів розвитку МС ІР, хронічне запалення та нейрогормональна активація є важливими складовими прогресування захворювання та його подальшого переходу до ССЗ та ЦД 2 (рис. 1.1).

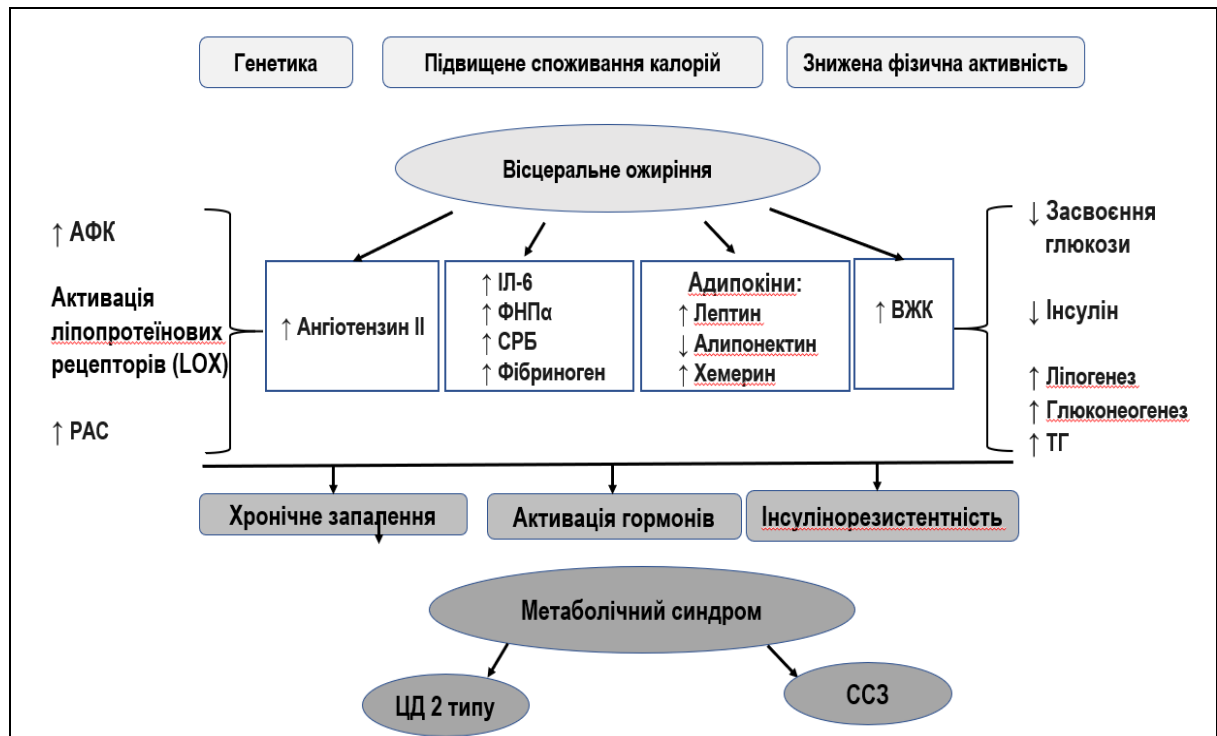


Рис.1.1 Етіопатогенетичні чинники розвитку МС (адаптовано за [27]).

Роль інсулінорезистентності (ІР). Інсулін, пептидний гормон, що виділяється бета-клітинами підшлункової залози у відповідь на високий рівень глюкози в крові, чинить анаболічну дію шляхом пригнічення ліполізу та глюконеогенезу в печінці, одночасно збільшуючи поглинання глюкози в печінці, м'язах і жировій тканині. При інсулінорезистентності у жирових тканинах розвивається резистентність, порушується опосередковане інсуліном гальмування ліполізу. Збільшення циркулюючих вільних жирних кислот (ВЖК) у свою чергу погіршує резистентність до інсуліну, викликаючи зміни в інсуліновому сигнальному каскаді в різних органах, таким чином створюючи порочне коло. У м'язах ВЖК впливають на субстрат рецептора інсуліну (IRS-1), активність PI3K, що призводить до зниження транслокації GLUT-4 на поверхню і, отже, до зменшення поглинання глюкози [27, 31]. Паралельно ВЖК діють на печінку, сприяючи глюконеогенезу та ліпогенезу. Кінцевим результатом є гіперінсулінемічний стан, необхідний для підтримки

нормального рівня глюкози. Однак компенсація врешті-решт не вдається, що призводить до зниження рівня інсуліну, що ще більше посилюється ліпотоксичним ефектом ВЖК на бета-клітини підшлункової залози [31, 32]. Важливо відзначити, що вісцеральний ліполіз збільшує надходження ВЖК безпосередньо в печінку через спланхнічну циркуляцію, що робить відкладення вісцерального жиру більш важливими факторами розвитку ІР, ніж підшкірний жир [32].

Крім того, високі концентрації ВЖК збільшують рівень естерів холестерину та синтез ТАГ і подальше виробництво ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), багатих на ТАГ. Вони, у свою чергу, активують білок перенесення ефіру холестеролу (СЕТР), який сприяє переходу ТАГ від ЛПДНЩ до ЛПВЩ, збільшуючи кліренс ЛПВЩ і знижуючи його концентрацію [33]. Крім того, багаті триацилгліцерилами ЛПНЩ, які утворюються після обміну на естер холестеролу ЛПНЩ, гідролізуються ліпопротеїном або печінковою ліпазою, що призводить до виснаження холестеролу з частинками низької щільності – ЛПНЩ [26]. Усі ці зміни в концентраціях ліпопротеїнів є ознакою атерогенної дисліпідемії, спричиненої ІР.

Іншим внеском ІР до МС є розвиток гіпертензії, частково спричиненою втратою судинорозширювального ефекту інсуліну та вазоконстрикцією, спричиненою ВЖК внаслідок утворення активних форм кисню (АФК) та подальшого поглинання оксиду азоту – важливого фактора вазорелаксації [35, 36].

Інші механізми розвитку гіпертензії включають посилену симпатичну стимуляцію та ренін-індуковану реабсорбцію натрію в нирках [37]. Крім того, ІР призводить до підвищення в'язкості сироватки крові, створення протромботичного стану і збільшення вивільнення прозапальних цитокінів з жирової тканини, і всі вони відіграють важливу роль у підвищенні ризиків ССЗ та ЦД 2 типу [38].

Відомо, що жирова тканина є терморегулятором і накопичувачем ліпідів, а також відома ендокринна функція жирової тканини, що забезпечує додаткове розуміння механізму розвитку МС [39]. Різні вивільнені адипокіни, включаючи гормони (лептин, адипонектин), пептиди (ангіотензиноген, апелін, резистин та інгібітор активатора плазміногену (PAI)-1) і запальні цитокіни (IL-6, фактор некрозу пухлини α (TNF α), вісфатин, оментин та хемерин), усі вони відіграють важливу роль у патофізіології резистентності до інсуліну та МС [40] (табл. 1.2).

Таблиця 1.2

Важливі біомаркери запалення та дисрегуляція адипокінів при МС

Збільшення експресії	Зменшення експресії
↑ IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1, TNF α	↓ Адипонектин, оментин
↑ Високочутливий СРБ, фібриноген	↓ IL-10
↑ Моноцитарний TLR2 і TLR4	

Встановлено, що рівень лептину прямо пропорційний ожирінню та рівням жиру в організмі. Коли запаси енергії в організмі достатні, лептин пригнічує споживання їжі та стимулює витрату енергії, а також контролює гомеостаз глюкози та чутливість до інсуліну [41]. Однак неспроможність високих рівнів лептину виправити метаболічний дисбаланс, який спостерігається при ожирінні, породила концепцію «резистентності до лептину», при якій тканини мають знижену чутливість до лептину [42]. Крім того, відомо, що лептин сприяє прозапальній імунній відповіді, оскільки було показано, що він активує шлях Th1 і усуває імуносупресію, спричинену голодуванням [27]. Оскільки вищий рівень лептину корелює з підвищеним серцево-судинним ризиком і запаленням, вважається, що лептин є важливим фактором, що зв'язує ожиріння, МС і ССЗ [43].

Навпаки, ефекти адипонектину протидіють ефектам лептину, який є антиатерогенним, протизапальним та протидіабетичним адипокіном [44, 45]. Ці властивості впливають з того факту, що адипонектин впливає на енхансер ядерного каппа-легкого ланцюга запального шляху активованих В-клітин (NF- κ B) [46], підвищує чутливість до інсуліну [47], пригнічує проліферацію гладком'язових клітин судин (VSMC), і стабілізує утворення бляшок [48]. Декілька досліджень показали зниження рівня адипонектину у пацієнтів з ішемічною хворобою серця [49], ЦД 2 типу [50] і гіпертонією [51] порівняно з контрольною групою, таким чином надавши адипонектину захисну роль проти розвитку та прогресування ІР, високого АТ і ССЗ. Особи з генетичною гіпоадипонектінемією, спричиненою міссенс-мутацією, демонструють вищу схильність до розвитку МС [52].

На додаток до дисрегуляції рівнів лептину та адипонектину при МС, як потенційний біомаркер МС привертає увагу хемоатрактант хемерин, який у великій кількості виробляється адипоцитами, оскільки була показана його участь у запаленні, метаболізмі глюкози, адипогенезі та ангіогенезі на тваринних моделях і в дослідженнях на культурі клітин [53, 54]. Кілька невеликих когортних досліджень показали значне підвищення рівня хемерину в крові людей, які відповідають критеріям МС [55-58], і це значення зберігалось навіть після коригування окружності талії або ІМТ, оскільки, як відомо, саме ожиріння підвищує рівень хемерину [59, 60].

Іншим важливим нейрогормональним шляхом розвитку МС є залучення ренін-ангіотензинової системи (РАС). Як згадувалося раніше, жирова тканина виробляє пептид ангіотензин II (Ang II) після активації ангіотензинперетворюючого ферменту. Було показано, що рівень Ang II у плазмі підвищується при ожирінні та резистентності до інсуліну [61]. Пептид здійснює свою патогенну дію через активацію нікотинамід-аденіндинуклеотидфосфат (НАДФН) оксидази, яка збільшує виробництво АФК [62]. АФК мають численні плейотропні ефекти, включаючи пошкодження ендотелію, експресію NF- κ B, агрегацію тромбоцитів,

окислення ЛПНЩ та експресію ліпопротеїнового рецептора-1 (LOX-1) на VSMC та ендотелії. Разом PAC, LOX-1 та АФК утворюють позитивну петлю зворотного зв'язку та індукують порочне коло ендотеліальної дисфункції, запалення та проліферації фібробластів, що призводить до прогресування дисліпідемії, ЦД 2 типу, гіпертензії, васкулопатій та ССЗ [63].

Різні патогенні шляхи, що сприяють розвитку МС, завершуються прозапальним станом, що пояснює підвищення різних запальних маркерів, таких як IL-6, С-реактивний білок (СРБ) і $\text{TNF}\alpha$, що спостерігається в осіб із МС [64] (табл. 1.2). Як згадувалося раніше, ІР та спричинений ожирінням системний оксидативний стрес активує низькоінтенсивні каскади запалення, що призводить до фіброзу тканин, атерогенезу та згодом серцево-судинних захворювань [65].

IL-6 є одним із цитокінів, що вивільняються як макрофагами, так і адипоцитами [65], і було показано, що його рівні підвищуються при ІР та ожирінні. Фактично відомо, що IL-6 регулює метаболізм ліпідів та глюкози, опосередковуючи резистентність до інсуліну за допомогою різних складних механізмів [66].

Цей цитокін діє на різні тканини, що призводить до метаболічних ефектів ожиріння. У печінці IL-6 збільшує вироблення реагентів гострої фази запалення, включаючи СРБ. У кількох дослідженнях було продемонстровано, що високі рівні СРБ мають найсильнішу кореляцію з серцевими подіями, ЦД 2 типу та МС [67]. IL-6 також сприяє протромботичному стану шляхом підвищення рівня фібриногену, іншого агента гострої фази. Крім того, IL-6 діє на інші тканини, такі як VSMC та ендотеліальні клітини, щоб сприяти експресії молекул адгезії судинних клітин (VCAM) і активації локального шляху PAC, що призводить до атеросклерозу судинної стінки, запалення та дисфункції [68].

$\text{TNF}\alpha$ є ще одним цитокіном, що виробляється в жировій тканині, в основному з локальних макрофагів, і його виробництво також змінюється пропорційно масі жирової тканини та корелює з ІР, обидва є основними

ознаками МС [65]. $\text{TNF}\alpha$ здійснює свій патогенний вплив, порушуючи передачу сигналів інсуліну в адипоцитах і гепатоцитах через фосфорилювання серину та інактивацію рецепторів інсуліну та сигнальних молекул, що в свою чергу призводить до зниження метаболічних ефектів інсуліну. $\text{TNF}\alpha$ також сприяє ІР, індукуючи печінковий ліполіз, таким чином підвищуючи рівень ВЖК у кровообігу [69].

Іншими гравцями, які сприяють розвитку хронічного запального стану, який спостерігається при МС, є рецептори вродженої імунної системи, такі як Toll-подібні рецептори (TLR). TLR беруть участь у розпізнаванні патогенів і модулюють вроджену імунну відповідь шляхом активації низхідних сигнальних шляхів запалення, які призводять до вивільнення різних цитокінів ($\text{TNF}\alpha$, IL-6, IL- 1β та моноцитарного хемоатрактантного білка-1 (MCP-1)) [70]. Імунна відповідь ініціюється після розпізнавання TLR лігандів, таких як асоційовані з патогенами молекулярні патерни (PAMP), що походять від патогенів (наприклад, LPS), і молекулярні патерни, пов'язані з пошкодженням (DAMP), отримані з пошкоджених запалених тканин хазяїна. Серед DAMPs багато ендогенних лігандів, таких як насичені жирні кислоти, модифіковані ліпополісахариди (LDLs), кінцеві продукти глікації, продукти деградації позаклітинного матриксу та білки теплового шоку, розпізнаються TLR, особливо TLR2 і TLR4, активуючи прозапальний каскад [70, 71].

У осіб із МС було продемонстровано підвищення рівня мРНК і значне збільшення експресії як TLR2, так і TLR4 на поверхні моноцитів [72]. Подібні результати спостерігали Hardy O.T. та ін. [73] у підлітків із МС у порівнянні з контрольною групою, що відповідає ІМТ. Це підвищення активації рецепторів вродженого імунітету корелювало зі збільшенням рівня як ендогенних (жирні кислоти, Ox-LDL, білок, що зв'язує ліпополісахариди тощо), так і екзогенних (ліпополісахариди) активаторів у пацієнтів із МС [72, 74]. Відкриття вищих рівнів ліпополісахаридів при МС є важливим, оскільки воно підтверджує гіпотезу про порушення кишкової мікробіоти при МС, що

призводить до підвищення кишкової проникності [75] та вищих рівнів ліпополісахаридів, класичного ліганду TLR4 [72].

Складна взаємодія факторів навколишнього середовища, способу життя та генетичних/епігенетичних факторів у патофізіології МС призвела до появи нових досліджень, які оцінюють нові перспективи ранньої діагностики, класифікації нових біомаркерів та виявлення потенційних мішеней для терапевтичних втручань при МС, якими є фетуїн-А, пероксисом гамма-коактиватор рецептора-1 α (PGC-1 α), циркуляційні мікроРНК (с-miRNA) [27].

Фетуїн-А, також відомий як глікопротеїн α 2-Гереманса-Шміда (AHSG), є білком з плеiotропним метаболічним ефектом, що виділяється печінкою. Крім того, що фетуїн-А є гепатокіном, нещодавно був описаний як потенційний адипокін, оскільки було показано, що рівень його експресії та секреції також підвищується у вісцеральній жировій тканині моделей тварин із ожирінням [76] і людей із МС [77]. Мета-аналіз 14 досліджень показав, що рівні циркулюючого фетуїну-А значно вищі у пацієнтів із МС порівняно з контрольною групою, з можливою тенденцією до збільшення ризику МС зі збільшенням концентрації циркулюючого фетуїну-А [78]. Фетуїн-А пригнічує активність тирозинкінази рецептора інсуліну, а також фосфорилування IRS-1 і молекули, що знаходяться на шляху PI3k/akt і таким чином сприяє формуванню ІР. Крім того, фетуїн-А опосередковує міграцію макрофагів та інфільтрацію в жирову тканину за допомогою хемоатрактантів, таким чином індукуючи вивільнення запальних цитокінів і сприяючи розвитку МС [79].

Показано, що підвищені концентрації ВЖК, які спостерігаються у пацієнтів з МС, індукують зв'язування запального білка NF- κ B з промотором фетуїну-А, отже, посилюють експресію циркулюючої мРНК фетуїну-А, синтез білка та секрецію [80]. В іншому дослідженні було показано, що адипонектин має інгібуючу дію на експресію фетуїну-А, що може частково пояснити підвищення концентрації фетуїну-А в циркуляції при гіпоадипонектиемії, що спостерігається при МС [81].

Роль мітохондріальної дисфункції та PGC-1 α при МС. Окрім своєї важливої ролі у виробництві АТФ, мітохондрії є основним джерелом генерації АФК через витік кількох електронів високої енергії з ланцюга транспортування електронів та їх пряму реакцію з киснем [82]. Однак мітохондрії оснащені дуже ефективним антиоксидантним механізмом, який активує супероксиддисмутазу та інші ферменти для очищення АФК, що виробляються або локально, або іншими органелами, такими як пероксисоми [83]. Таким чином, мітохондріальна дисфункція може призвести до перевиробництва АФК, що спричиняє пошкодження клітин, характерний «оксидативний стрес», який сприяє розвитку багатьох хворобливих процесів, включаючи МС [84].

У свою чергу, кілька компонентів МС можуть бути відповідальними за надмірне утворення АФК, що перевищує антиоксидантну здатність мітохондрій і призводить до їх дисфункції. З одного боку, надлишок поживних речовин в адипоцитах, який спостерігається в осіб із МС, призводить до компенсаторної регуляції окислення жирних кислот, що збільшує навантаження НАДФН і ФАДН₂ в циклі трикарбонових кислот, забезпечуючи більше надходження електронів до ланцюга транспортування електронів. Викид деяких з цих високоенергетичних електронів з ланцюга призводить до надмірного утворення АФК і згодом виснажує та пошкоджує мітохондріальні антиоксидантні захисні механізми [85]. Крім того, надлишок ВЖК в адипоцитах активує НАДФН-оксидазу, що збільшує генерацію АФК [86].

З іншого боку, ІР також може сприяти зниженню функції мітохондрій. Інсулінорезистентні клітини демонструють підвищену сприйнятливність до оксидативного стресу та знижене окисне фосфорилування та утворення енергії [87].

Крім того, зниження потреби в енергії внаслідок малорухливого способу життя, що спостерігається при МС, знижує рівні активованого проліфератором пероксисом гамма-коактиватора рецептора-1 α (PGC-1 α) і,

таким чином, знижує мітохондріальний біогенез. PGC-1 α описується як важливий активатор транскрипції та головний регулятор мітохондріального біогенезу та функції, зокрема окисного фосфорилування та детоксикації АФК [88]. Шляхи мітохондріального біогенезу активуються у відповідь на високі енергетичні потреби, що транслюється збільшенням співвідношення АМФ: АДФ/АТФ і НАД⁺/НАДН, які опосередковуються АМФ-активованою протеїнкіназою і шляхами сіртуїну-1 відповідно [89]. Підвищена експресія PGC-1 α в тканинах, які потребують енергії, призводить до активації факторів транскрипції, пов'язаних з естрогеновими рецепторами і ядерних респіраторних факторів 1 і 2 (NRF-1 і NRF-2), які, у свою чергу, індукують мітохондріальний фактор транскрипції А (TFAM) [90]. TFAM разом із мітохондріальним фактором транскрипції В2 (TFB2M) активують транскрипцію мітохондріальних генів, що призводить до збільшення маси мітохондрій [91]. Крім того, PGC-1 α посилює окислення жирних кислот, оскільки він коактивує рецептори α і δ , що активуються проліфератором пероксисом (PPAR α і PPAR δ), відповідальні за експресію мітохондріальних генів окислення жирних кислот [92]. PGC-1 α також збільшує експресію антиоксидантних ферментів у мітохондріях, таких як каталаза, СОД марганцю та гемоксигеназа, що призводить до меншого оксидативного стресу та меншої мітохондріальної дисфункції [93, 94]. Отже, будь-яка дисрегуляція активності PGC-1 α може змінити метаболічну функцію тканин, що призводить до розвитку різних метаболічних захворювань. І було продемонстровано, що одонуклеотидний поліморфізм у гені PGC-1 α людини пов'язані з ЦД, ожирінням і гіпертензією – основними компонентами МС [95].

Як згадувалося вище, НАДФН-оксидаза відіграє істотну роль у виробленні АФК. Показано, що активація НАДФН-оксидазної системи збільшує продукцію АФК, сприяючи патогенезу атеросклерозу, діабету та ССЗ [96].

Циркуляційні мікроРНК (с-miRNA) викликають величезний дослідницький інтерес через підкреслену значимість їхніх профілів експресії та регуляторних функцій у багатьох захворюваннях, а також їх

передбачуваного використання як біомаркерів для діагностики, прогресування та прогнозу МС [97, 98]. Роль с-miRNA у регуляції метаболізму та розвитку серцево-метаболічних розладів була нещодавно вивчена на моделях тварин і людини. Насправді було продемонстровано, що порушення регуляції в профілі експресії с-miRNA пов'язане з різними компонентами МС [99-101].

Генетична схильність до ризику МС. Розуміння генетики МС та її впливу на поширеність МС має важливе значення для раннього виявлення людей із високим генетичним ризиком розвитку захворювання протягом усього життя. Це дає критичне уявлення про етіологію захворювання та може спонукати людей із високим ризиком змінити спосіб життя, щоб зменшити цей ризик [102]. У різних дослідженнях повідомлялося про загальні генетичні локуси, пов'язані з МС [103-105]. Показано, що варіації генів, пов'язаного з жировою масою та ожирінням (ЖМО), сприяють ожирінню в дитячому та дорослому віці [106], а також ЦД 2 типу [107], обидва є ознаками МС. Ядерний білок, кодований геном ЖМО, належить до надродини негемових залізо- та 2-оксоглутарат-залежних оксигеназ і в основному експресується в гіпоталамусі, де він відіграє фундаментальну роль у регуляції споживання їжі та енергетичного гомеостазу [108]. Він модифікує експресію генів, залучених до метаболізму ліпідів і глюкози в печінці [109].

Отже, що ген ожиріння та метаболізму ліпідів обумовлює генетичну схильність до розвитку МС, і деякі варіанти сприяють більш серйозному фенотипу МС. Відповідно, розробка полігенних показників ризику для МС, які включають асоційовані генетичні варіанти, може бути цінним для визначення груп високого ризику серед дітей, а згодом і дорослих, таким чином дозволяючи проводити профілактику та ранні цільові втручання.

Нещодавно також була оцінена роль різних метаболітів у патогенезі МС [110]. Було показано, що біогенні аміни, які зазвичай містяться в червоному м'ясі, включаючи холін, L-карнітин і триметиламін-N-оксид, пов'язані з несприятливим кардіометаболічним профілем і ІР [110-113]. Крім

того, було показано, що деякі амінокислоти, включаючи аланін, глутамат, глутамін, аспартат і аспарагін, аргінін, гістидин, метіонін, цистеїн і лізин, впливають на патогенез МС [110]. Амінокислоти з розгалуженим ланцюгом і аланін беруть участь у розвитку ІР [114]. Крім того, разом з ароматичними амінами (фенілаланін, триптофан, тирозин і фосфоліпіди) амінокислоти з розгалуженим ланцюгом можуть навіть служити біомаркерами для прогнозування початку МС [115, 116, 117]. З іншого боку, було показано, що гістидин і лізин мають антиоксидантні властивості, зменшуючи запальний тягар і оксидативний стрес [110, 118, 119].

Отже, розвиток МС є результатом складної взаємодії між генетичними, епігенетичними та екологічними факторами, що зумовлює доцільність комплексного підходу до профілактики та корекції цього стану.

1.3. Сучасні немедикаментозні та медикаментозні методи корекції метаболічного синдрому

Науковці пов'язують створення концепції МС із виділенням популяції пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком, у яких проведення профілактичних заходів, що включають модифікацію способу життя і застосування лікарських засобів, може значно вплинути на основні показники здоров'я [121, 122, 123, 124]. Зміна способу життя є одним із найголовніших підходів до лікування МС, що включає в себе підвищення фізичної активності (ФА), корекцію надлишкової маси тіла [125, 126].

Найбільш дієвими заходами боротьби з МС є ФА і низькокалорійна дієта. ФА і фізичні вправи є ключовими компонентами витрат енергії та енергетичного балансу. Але користь від фізичних вправ у запобіганні МС виходить за межі безпосередньої користі від витрат калорій [127]. При хронічному фізичному навантаженні або збільшенні ФА спостерігаються структурні зміни в м'язах, збільшення кількості мітохондрій у клітковині,

секреція метаболічно сприятливого гормону, такого як ірізин, із зворотним зниженням резистентності м'язів до інсуліну та зниження постпрандіального ліпогенезу в печінці [128].

Доведеним є те, що самі тренування динамічного характеру викликають більш значуще збільшення функціональних можливостей системи кровообігу. Тому оптимальним варіантом вважають використання комбінованих статико-динамічних навантажень [129]. Фізіологічне обґрунтування застосування ФА полягає в тому, що окиснювальні процеси в м'язах під час роботи відбуваються набагато ефективніше, ніж у спокої, а тому посилюється витрата і вуглеводів, і жирних кислот [129].

Давно відомо, що дотримання середземноморської дієти пов'язане з низьким ризиком ССЗ, а також знижує ризик розвитку МС [130, 131] і відіграє захисну роль для кожного компонента МС [130]. Антиоксидантні та протизапальні властивості різних компонентів середземноморської дієти, включаючи оливкову олію, рибу, злаки, овочі та фрукти, складають найбільш ймовірне пояснення цих висновків [132-134]. Мета-аналіз 50 проспективних досліджень і рандомізованих контрольних досліджень показав, що чим більша прихильність до середземноморської дієти, тим більша реверсія МС та його компонентів [135].

Основна мета лікування хворих з МС – максимальне зниження загального ризику серцево-судинної захворюваності і летальності. Тому інсулінорезистентним особам, незалежно від наявності чи відсутності в них виражених клінічних проявів, слід обов'язково проводити профілактичні або лікувальні заходи. Щоб зменшити ІР і гіперінсулінемію та компенсувати порушення ліпідного і вуглеводного обмінів, при лікуванні хворих з МС активно застосовується медикаментозна терапія, яка здатна впливати на ІР.

В даний час інсуліносенсibiliзуювальні препарати, такі як метформін та агоністи PPAR γ – тiazолідиндіони, є частиною лікування практично будь-якого пацієнта з МС. На початку терапії часто використовують метформін,

пізніше також призначають інсулінові сенсibilізатори (PPAR-гамма-стимулятори, агоністи PPAR γ), такі як піоглітазон, розиглітазон.

Метформін – представник класу бігуанідів, найбільш широко використовується для корекції МС, зокрема ІР. Під впливом метформіну підвищується чутливість периферичних тканин до інсуліну, знижується гліюконеогенез, підвищується гліюкогенез у печінці, знижується всмоктування гліюкози в кишечнику. Основна дія метформіну полягає у зниженні надмірного утворення гліюкози в печінці та покращенні стимульованої інсуліном утилізації гліюкози позапечінковими тканинами [136]. Метформін діє на фермент аденозин-5'-монофосфат-активовану протеїнкіназу (АМРК) [137, 138]. АМРК регулює клітинний метаболізм гліюкози та ліпідів шляхом фосфорилування основних білків, які впливають на виробництво енергії. Метформін знижує циркулюючі рівні інгібітора активатора плазміногену-1, що може сприяти меншій кількості атеротромботичних подій [138]. Доведено, що метформін зменшує прогресування ЦД серед осіб із надмірною вагою та ожирінням, які не переносять гліюкозу [139]. Препарат може частково зменшити збільшення ваги за рахунок зменшення споживання енергії з їжею, і вважається корисним доповненням для пацієнтів з ЦД 2 типу, які потребують інсуліну. За даними клінічного дослідження лікування метформіном пацієнтів без ЦД з діастолічною дисфункцією, на додаток до консультування щодо способу життя, асоціювалося з покращенням діастолічної функції [140].

Результати дослідження UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1998) [137] з первинної профілактики ускладнень ЦД продемонстрували ефективність і безперечну користь тривалого лікування метформіном. У пацієнтів на ЦД 2-го типу з ожирінням було відзначено зниження смертності від усіх причин на 36%, частоти макросудинних ускладнень ЦД – на 30%, в тому числі ризику розвитку ІМ — на 39%. При цьому серед 342 хворих, які приймали метформін в дозі 1700–2550 мг/добу протягом 10 років, не було зареєстровано жодного випадку розвитку лактатацидозу. Наявні докази кар-

діопротекторного ефекту метформіну у пацієнтів із МС і ССЗ (СН, гіпертрофією лівого шлуночка серця, дівстолічною дисфункцією) [141, 142].

Лікарські засоби – сенситайзери (глітазони або тіазолідиндіони, які з'явилися у 1997 р.) знижують ІР і підвищують чутливість жирової тканини до інсуліну, а також пригнічують глюкогенез у печінці. Встановлено, що механізм дії глітазонів зумовлений їх впливом на γ -рецептори, що активуються проліфератором пероксисом, – PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma), що супроводжується зниженням рівня глюкози, ліпідів та інсуліну в крові у хворих із МС та ЦД 2-го типу. Глітазони, знижуючи ІР, посилюють власну ендогенну дію інсуліну і при цьому знижують його концентрацію в крові. Агоністи PPAR- γ , збільшуючи диференціювання адипоцитів в жировій тканині, змінюють співвідношення дрібних і великих адипоцитів в бік переважання перших, оскільки ті мають вищу чутливість до інсуліну, порівняно з великими адипоцитами [136,143]. Проведені експериментальні клінічні дослідження показали, що глітазони є ефективними цукрознижувальними лікарськими засобами, які можуть покращувати і ліпідний обмін, насамперед ТАГ і ХС ЛПВЩ. Дослідження клінічної ефективності агоністів PPAR- γ були зосереджені головним чином на піоглітазоні, особливо з огляду на його кращу переносимість. Вони прийшли до висновку, що лікування піоглітазом може бути пов'язане як із зменшенням прогресування атерому, так і з меншою частотою діабету. Крім того, дослідження IRIS надало чіткі докази ефективності піоглітазону в запобіганні серцево-судинних наслідків у інсулінорезистентних пацієнтів [144,145].

Клінічні дослідження на хворих з ЦД 2 типу показали, що комбінована терапія розиглітазоном і метформіном має найвищий терапевтичний ефект. У рандомізованих подвійних сліпих контрольованих дослідженнях, проведених у канадських клініках, 207 пацієнтів із порушенням толерантності до глюкози були випадковим чином розподілені на прийом комбінації розиглітазону (2 мг) і метформіну (500 мг) двічі на день або відповідного плацебо впродовж у середньому 3,9 року. Випадковий ЦД виник у значно

меншої кількості осіб у групі активного лікування ($n = 14$ [14 %]), ніж у групі плацебо ($n = 41$ [39 %]; $p < 0,0001$). Відносне зниження ризику ЦД становило 66%, а абсолютне зниження ризику становило 26%. Чутливість до інсуліну знизилася до кінця дослідження в групі плацебо та залишилася незмінною при лікуванні розиглітазоном і метформіном ($p = 0,0006$ між групами) [146].

Інгібітори дипептидилпептидази-4 є не тільки антигіперглікемічними препаратами, здатними зменшити гіперглікемію натще та після прийому їжі, але також мають кілька захисних ефектів на серцево-судинну систему, що висновує можливість їх застосування у пацієнтів із МС [147].

Хворим із МС і вираженою дисліпідемією, яка не піддається корекції дієтотерапією, призначають гіполіпідемічні препарати: статини (симвастатин, правастатин, аторвастатин та інші) або фібрати.

Статини – це клас ЛЗ, які у своїй активній гідролізованій формі є специфічними інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, ферменту, відповідального за перетворення ГМГ-КоА в мевалонат, раннього лімітуючого кроку на шляху біосинтезу холестеролу. Було показано, що інгібування ГМГ-КоА-редуктази за допомогою статинів знижує плазмові рівні холестеролу та апоВ-вмісних ліпопротеїнів у моделях гіперхолестеролемії [135]. Це досягається за рахунок збільшення поглинання холестеролу в печінці внаслідок регуляції рецептора ЛПНЩ, а також механізмів дії на апоВ, таких як зменшення транслокації через мембрану ендоплазматичного ретикулуму, посилення внутрішньоклітинної деградації та зменшення збірки ліпопротеїнів [149].

Доведено, що статини впливають на секрецію як ЛПНЩ, так і ЛПДНЩ у пацієнтів з гіперліпідемією [149], а також ефективні у зниженні рівнів ТАГ у плазмі крові, інгібуванні внутрішньоклітинного біосинтезу ХС та посиленні експресії рецепторів ЛПНЩ [151]. У результаті багаторічних досліджень статини були охарактеризовані як вискоєфективні гіполіпідемічні агенти для зменшення аномалій обміну ліпідів у пацієнтів з МС [152].

Свого часу ефективність інших гіполіпідемічних препаратів фібратів у профілактиці ССЗ була заперечена, головним чином на основі досліджень на

невідібраних пацієнтах [153]. Довгострокова переоцінка деяких з останніх досліджень чітко підтвердила, що фенофібрат, зокрема, може мати дійсне показання для зменшення ССЗ у пацієнтів з ЦД, гіпертриацилгліцеролемією та низьким рівнем холестеролу ЛПВЩ [154]. Новий препарат пемафібрат у низьких дозах також має високу активність у системі ЛПВЩ як і фенофібрат, проте є більш безпечним [155]. Сьогодні наявні докази ефективності пемафібрату на ліпідний профіль, тобто зниження рівня ТАГ і підвищення рівня ХС ЛПВЩ у доклінічних, а також у клінічних дослідженнях фази 1 і 2 [156, 157] та показано довгострокову ефективність пемафібрату для лікування залишкової гіпертриацилгліцеролемії під час лікування статинами у пацієнтів з дисліпідемією [158, 159].

Нормалізація рівня АТ — найважливіший аспект лікування хворих із МС. Антигіпертензивними препаратами першого вибору у хворих із МС є препарати з метаболічно нейтральною і органопротекторною дією: інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину-II, антагоністи кальцію пролонгованої дії, селективні блокатори β 1-адренорецепторів, тіазидоподібний діуретик індапамід. Пацієнтам із МС показане застосування препаратів центральної дії, а саме активатора I2-імідазолінових рецепторів (моксонідин), що має властивість підвищувати чутливість тканин до інсуліну, здатністю зменшувати гіпертрофію лівого шлуночка серця, за якою поступається тільки інгібіторам АПФ, спричиняє виразну кардіопротекторну дію [160, 161].

Окрім застосування вищенаведених ЛЗ все більше наукових даних щодо сприятливого впливу на МС нутрицевтиків, нутрієнтів та вітамінів.

1.4 Роль нутрицевтиків, нутрієнтів та вітамінів у терапії метаболічного синдрому

Численні дослідження показали, що запалення та АФК при МС – це два важливі фактори [161] розвитку і прогресування ССЗ [162]. МС асоціюється

зі станом запалення низького ступеня, що характеризується аномальною продукцією прозапальних цитокінів, посиленням агентів гострої фази і активацією мережі запальних сигнальних шляхів, а також пов'язаний з оксидативним стресом внаслідок зниження активності антиоксидантної системи і збільшення виробництва АФК, пов'язаних із надмірним споживанням енергії при ожирінні. Враховуючи вищенаведене, функціональні продукти харчування (нутриєнти), дієтичні добавки (нутрицевтики) та вітаміни, зокрема ті, що виявляють антиоксидантні властивості, можуть чинити значний позитивний вплив на компоненти МС: модулювати прозапальний стан і процеси оксидативного стресу при МС, тим самим знижуючи ризик ССЗ.

Численні дієтичні поживні речовини, мають протизапальну та антиоксидантну дію, включаючи вітаміни А, С, Е, вітамін В6, α -каротин, β -каротин, β -криптоксантин, лікопін, лютеїн і зеаксантин, селен, магній, цинк, мідь, залізо, клітковина, моно- та поліненасичені жири [163]; а також інші фітохімічні речовини, такі як куркуміноїди [164], зелений чай [165], коензим CoQ10 [167], α -ліпоева кислота [167], ресвератрол [168] і кверцетин [169]. Певні БАР, вітаміни та мінерали можуть посилювати метаболізм глюкози, покращувати ліпідний профіль та знижувати оксидативний стрес [171, 172, 173, 174].

Деякі рослинні екстракти, спеції, трави та екстракти ефірних олій мають очевидну користь у лікуванні пацієнтів із МС, проте ці засоби не можуть розглядатися як альтернатива фармакотерапії. Однак застосуваннянутрицевтиків, які є доступними та безпечними, у лікуванні МС може бути перспективним напрямком у розробці нових методів коригування цього стану [175].

У таблиці 1.3 наведенонутрицевтики, які були вивчені та довели певну користь при МС.

Нутрицевтики, які є ефективними при МС

Нутрицевтик / БАР	Дія
1	2
Часник (<i>Allium sativum</i>) Діюча речовина: аліцин	Протизапальний ефект завдяки сіркоорганічним сполукам у його похідних. Антиоксидантна дія завдяки тіоловим групам — антитромботичний ефект [175] — підвищує чутливість до інсуліну [176]
Цибуля (<i>Allium sera</i>) БАР: кверцетин	Протизапальний—антиоксидант—↓ артеріальний тиск—↓ рівень холестеролу—↓ резистентність до інсуліну [177]
Риб'ячий жир (омега жирні кислоти) БАР : поліненасичені жирні кислоти	↓ Ліпогенез — ↑ окислення жирних кислот у печінці та жировій тканині — регулює проліферацію пероксисом — активує гамма-рецептор [178]
Брокколи (<i>Brassica oleracea</i>) БАР: сульфорафран	Протизапальні властивості — активує фактор 2, пов'язаний з ядерним фактором еритроїду 2, антиоксидантний фактор транскрипції → антиоксидантні властивості — роль проти гіпертонії, гіперліпідемії та діабету [179]
Імбир, БАР : гінгероли, шогооли, парасоли	Протизапальний—↓ циклооксигеназа-2—↓ 5-ліпоксигеназа—↓ систолічний артеріальний тиск [175]
Кмин (<i>Cuminum cyaminum</i>) БАР: кумінальдегід	↓ Рівень ліпідів — ↓ глікемія [175]
Кориця (<i>Cinnamomum verum</i>) БАР: поліфеноли	Антитромботична, антиоксидантна, протизапальна дія, підвищує чутливість до інсуліну, регулює рівень глюкози в крові та артеріальний тиск [175]

1	2
Куркума (<i>Curcuma longa</i>) БАР: диферулоілметан у куркуміні	Пригнічує активацію NF-κB $\rightarrow$ $\downarrow$ експресію прозапальних цитокінів-$\downarrow$ експресію TNF-α, $\downarrow$ експресію інгібітора активатора плазміногену типу 1 $\rightarrow$ $\downarrow$ запалення [177]; антиоксидантний ефект [175, 180]; куркумін перешкоджає шляху Wnt/β-катеніну, пов'язаному з ожирінням [181]
Rhizoma coptidis БАР: берберин	Покращує масу тіла, рівень ТАГ, підвищує чутливість до інсуліну, понижує регуляцію генів, що беруть участь у ліпогенезі [182]; знижує артеріальний тиск [183]
Виноград (<i>Vitis vinifera</i>) БАР: ресвератрол, (3,5,4'-тригідрокси- стильбен)	$\downarrow$ Адипогенез, $\uparrow$ ліполіз, пригнічує циклооксигеназу $\rightarrow$ антиоксидантна дія [184]; підвищує чутливість до інсуліну, толерантність до глюкози, загальну вагу та ІМТ [185]
Бергамот апельсин (<i>Citrus bergamia</i>) БАР: ефірна олія бергамоту	Протиракові, протизапальні, антимікробні, антиоксидантні, заспокійливі властивості, $\downarrow$ утворення АФК, $\downarrow$ експресії лектиноподібного рецептора LDL-1 [186]
Нім (<i>Azadirachta indica</i>) БАР: олія німу	Підвищує толерантність до глюкози шляхом зниження активності кишкової та панкреатичної глюкози-дази, покращує гіперглікемію [187]; регенерує бета-клітини підшлункової залози, $\uparrow$ секрецію інсуліну [175]
Червоний дріжджовий рис (<i>Monascus purpureus</i>) БАР: монаколіни	Оборотне інгібування 3-гідрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктази [187]

Продовження табл. 1.3

1	2
Екстракт артишоку – Extract of <i>Cynara cardunculus</i> (L.) subsp. <i>scolymus</i> Hayek (Altilix®) БАР: цинарин, хлорогенова кислота, лютеолін	Модулює експресію PPAR- γ та інгібує активність синтази жирних кислот, $\downarrow$ масу тіла, окружність талії, HbA1c, ліпіди плазми, печінкові трансамінази, сприяє дилатації судин, $\downarrow$ товщину інтими-медіа сонної артерії [189]

Як свідчать дані, наведені у табл. 1.3, велике значення в корекції МС належить поліфенолам. Кверцетин – основний поліфенольний флавоноїд, що міститься в харчових продуктах (ягоди, яблука, цвітна капуста, чай, капуста, горіхи та цибуля), які традиційно розглядаються як протиракові та противірусні та використовуються для лікування алергічних, метаболічних, запальних та ССЗ. Дослідження, проведені на щурах з ЦД, викликаним стрептозотоцином, показали, що введення кверцетину (15 мг/кг) через 25 днів знижує рівень глюкози в крові та покращує толерантність до глюкози, знижує рівень ТАГ, загального ХС, ЛПНЩ та ЛПДНЩ, інгібує ГМГ-КоА редуктазу і підвищує рівні адипонектину та ХС ЛПВЩ [190].

В іншому дослідженні встановлено, що кверцетин в дозі 20-50 мг/кг через 6 тижнів знижував рівень глюкози у плазмі щурів з експериментальним ЦД 2 типу [191]. Також є дані про те, що кверцетин може покращувати дисліпідемію, спричинену дієтою з високим вмістом жирів, у швейцарських мишей-альбіносів [192]. Інші дослідження показали, що кверцетин пригнічує підвищену експресію фактора росту сполучної тканини (CTGF) та трансформуючого фактора росту бета-1 (TGF- β 1) та сприяє покращенню функції нирок у щурів з діабетичною нефропатією [193].

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні кверцетин у дозі 100 мг/день протягом 12 тижнів

знижував жирові відкладення та ІМТ у осіб з ожирінням [193]. Він також знижував рівень ТАГ у дозі 150 мг/день у осіб із надмірною вагою та спричинену мальтозою постпрандіальну гіперглікемію, але не суттєво впливав на викликану глюкозою постпрандіальну гіперглікемію [193]. Пероральний прийом кількох доз кверцетину знижував рівень глюкози в крові та рівень HbA1c, посилював синтез глікогену, знижував активність α -глюкозидази та ІР, мінімізував недостатність β -клітин, посилюючи секрецію інсуліну підшлунковою залозою та контролюючи рівень глюкози в крові у пацієнтів з ЦД за рахунок зниження оксидативного стресу [195].

Амінокислота таурин (2-аміноетансульфонова кислота) є потенційним терапевтичним агентом для лікування МС [196, 197]. Застосування таурину у досліджах на щурах та у клінічних дослідженнях показали його перспективні результати. Таурин покращував активність глюкагону, сприяв стабільності глікемії, зменшував рівень гіперглікемії, покращував секрецію інсуліну та благотворно впливав на ІР. Лікування таурином приводило до зниження ознак оксидативного стресу в головному мозку, збільшення секреції необхідних гормонів та зниження ознак нейропатії, ретинопатії та нефропатії при ЦД порівняно з контролем. Було зазначено, що таурин ефективний у лікуванні діабетичної гепатотоксичності, судинних проблем та ушкодження серця при ЦД. Було показано, що таурин ефективний проти оксидативного стресу. Механізм дії таурину не може бути пояснений одним шляхом, тому що він має безліч ефектів. Деякі з цих шляхів є шлях кінцевого продукту глікування, шлях РІЗ-кінази/АКТ і шлях мітохондріального апоптозу. Всесвітня загроза діабету наголошує на гострій необхідності нових терапевтичних заходів проти цього розладу [196, 197]. Антиоксидантні та протизапальні властивості таурину можуть підвищувати чутливість до інсуліну, тим самим знижуючи ризик розвитку ЦД 2 типу або покращуючи контроль рівня глюкози в крові у людей із цим захворюванням [198, 199]. Дійсно, одне дослідження показало, що у людей із ЦД концентрація таурину на 25% нижча, ніж у людей без хвороби. Це говорить про те, що таурин може

відігравати важливу роль у лікуванні цукрового діабету [199]. Автори [199] стверджують, що таурин може надавати захисну дію проти пов'язаних з ЦД ускладнень, таких як ушкодження нервів, ушкодження нирок та хвороби серця.

Вітаміни є важливими елементами з антиоксидантним потенціалом, які можуть забезпечити додаткове лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями, зокрема із МС та ЦД.

Відомі результати великого мета-аналізу, в якому узагальнені результати 12 клінічних досліджень, в яких оцінювали вплив вітамінних добавок на антиоксидантний статус та глікемічний індекс пацієнтів із ЦД 2 типу. Найбільш часто досліджуваними вітамінами були В, С, D і Е. Вітамін Е був пов'язаний зі значним зниженням рівня глюкози в крові, а також глікозильованого гемоглобіну порівняно з плацебо, тоді як вітаміни С і Е були в основному пов'язані зі зниженням рівня МДА, ТБК-АП і підвищенням ВГ, СОД і загальної антиоксидантної активності порівняно з плацебо [200].

Вітамін Е, і особливо форма α -токоферол, міститься в деяких харчових продуктах, таких як рослинні олії, пальмова олія, рисові висівки, оливки, горіхи та зернові [201]. Окремі дослідження показали, що поглинання вітаміну Е було порушено, і нижчі рівні вітаміну Е були виявлені у суб'єктів із МС [202].

У дослідженні, де оцінювали застосування добавок вітаміну Е окремо α -токоферолу (α -ТФ, 800 мг/день) і γ -токоферолу (γ -ТФ, 800 мг/день), а також комбінацію α -ТФ і γ -ТФ (800 мг кожен на день) у суб'єктів з МС (n = 20 на групу) протягом шести тижнів, показано, що γ -ТФ разом з α -ТФ продемонстрував чудовий позитивний вплив на метаболізм, що призвело до зменшення ПОЛ із зниженням рівня МДА. Запалення також зменшувалося з нижчими рівнями TNF- α і СРБ, що свідчить про те, що добавки вітаміну Е можуть покращити оксидативний стрес і запалення [203]. Інше дослідження показало, що змішані добавки ТФ (400 мг/день) протягом 16 тижнів у

дорослих з МС ($n = 35$) мали сприятливий вплив на ліпідні профілі, демонструючи нижчі рівні загального ХС та ЛПНЩ із зменшенням хронічного запалення зі зниженням IL-6 і TNF- α [204]. Щодо впливу вітаміну Е на НАЖХП, фаза 3, багатоцентрове, рандомізоване, плацебо-контрольоване, подвійне сліпе клінічне дослідження «Піоглітазон проти вітаміну Е проти плацебо для лікування пацієнтів без діабету з неалкогольним стеатогепатитом» (PIVENS) показало, що терапія вітаміном Е 800 МО щодня ($n = 84$) продемонстрували значне покращення НАЖХП у дорослих без діабету порівняно з групою плацебо ($n = 83$) без відмінностей між групою, яка отримувала інсуліносенситайзер, піоглітазон 30 мг на день ($n = 80$) і групою плацебо протягом 96 тижнів. Крім того, сироваткові рівні АЛТ та АСТ, стеатоз печінки та часточкове запалення були знижені в групах лікування піоглітазоном і вітаміном Е; однак не було покращення балів фіброзу між групами. Результати свідчать про те, що порівняно з групою плацебо вітамін Е продемонстрував кращі результати, а також піоглітазон продемонстрував певну ефективність, зокрема щодо гістологічних особливостей НАЖХП [205].

У ретроспективному когортному дослідженні вивчався вплив добавок вітаміну Е (α -токоферолу, 883 МО/день) протягом 182 днів на пацієнтів з НАЖХП ($n = 58$). Добавка знизила рівень АЛТ, не впливаючи на інші метаболічні та антропометричні параметри [206].

Вітамін D бере участь не тільки в здоров'ї кісток і функції скелета, але також у метаболізмі ліпідів і глюкози, запаленні та апоптозі. Одним із аспектів МС і супутньою НАЖХП є резистентність до інсуліну, яка пов'язана з ліпотоксичністю та оксидативним стресом, що в свою чергу може викликати хронічне запалення печінки [207]. Інше дослідження показало, що вітамін D бере участь у регуляції адипогенезу та регуляції транскрипції NF κ B. Отже, вітамін D може бути пов'язаний з інгібуванням прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-6 та IL-1 β . Крім того, вітамін D може посилювати секрецію адипонектину з адипоцитів одночасно зі збільшенням

експресії рецептора GLUT-4, важливого регульованого інсуліном транспортера глюкози в міоцитах, покращуючи ІР. Тим не менш, вітамін D може зменшити запалення, знижуючи регуляцію toll-подібного рецептора (TLR). Різні типи TLR, такі як TLR-2, TLR-4 і TLR-9, беруть участь у запаленні [208]. Подібні результати, пов'язані зі зменшенням ступеня стеатозу печінки, були продемонстровані в іншому дослідженні, у якому використовували 20 000 МО вітаміну D3 протягом шести місяців у пацієнтів з НАЖХП (n=40). Ця короткочасна добавка вітаміну D3 покращила стеатоз печінки за відсутності супутньої втрати ваги [209]. В іншому подвійному сліпому, рандомізованому, контрольованому клінічному дослідженні у пацієнтів з НАЖХП (n = 73) показано, що додавання 25 мкг кальцитріолу, активного метаболіту вітаміну D (1,25(OH)₂D), разом із гіпокалорійною дієтою, що включало зниження 500 ккал на день, протягом 12 тижнів не призвело до змін антропометричних параметрів. Проте додавання кальцитріолу змінювало рівні ліпідів, наприклад, знижувало рівні ТАГ, підвищувало рівень ЛПВЩ і мало позитивний вплив на рівні інсуліну та НОМА-ІР наприкінці дослідження [210].

Наявні дані перехресного дослідження щодо впливу мультивітамінної, мультимінеральної та мультиантиоксидантної добавки на біомаркери серцево-метаболічного ризику: користувачі комплексної добавки мали більш сприятливий профіль кардіометаболічних біомаркерів, ніж респонденти контрольної групи [211].

Таким чином, наведені дані демонструють позитивний вплив окремих нутрицевтиків, нутрієнтів та вітамінів на зменшення виникнення та прогресування МС та пов'язаних з ним патологій, таких як ССЗ, НАЖХП.

Їжа, багата поліфенолами та фенольними сполуками, на додаток до вітамінів D, E, фрукти та овочі, ефективно знижують прозапальні цитокіни, виявлені при МС, зменшуючи їхні сигнальні шляхи. Ці нутрицевтики виявляють позитивний вплив на зниження серцево-судинних ризиків як за біохімічними параметрами, так і за рахунок гормональної модуляції, а також

виявляють гепатозахисну, ендотелійпротекторну дію. Крім того, наявність фенольних сполук і катехінів знижує масу тіла у дорослих, будучи потенційним допоміжним засобом лікування ожиріння. Проте дослідження дози, тривалості лікування, термін прийому таких добавок і нові альтернативи для покращення біодоступності цих дієтичних добавок є важливими питаннями, які необхідно досліджувати.

Отже, наведені дані, свідчать про корисну дію окремих нутрицевтиків, нутрієнтів та вітамінів при МС.

Висновки до розділу 1

Таким чином, МС як сукупність порушень, які включають ІР, порушену толерантність до глюкози, абдомінальне ожиріння, знижений рівень ЛПВЩ, підвищені ТАГ та АГ, є глобальною проблемою охорони здоров'я. Експерти в галузі охорони здоров'я відзначають значний рівень поширеності МС серед дорослого населення (понад 30%), що, за їхніми оцінками, зачіпає понад мільярд людей у світі.

Основними причинами розвитку МС є поєднання надмірного харчування та малорухливого способу життя, що спричиняє ожиріння і, як наслідок, метаболічні порушення. МС є однією з ключових причин ССЗ у світі, значно підвищує ризик розвитку ЦД 2 типу та передчасної смерті. Стрімке зростання поширеності МС, а також необхідність його лікування обумовлюють великий економічний тягар, що зумовлений більшою потребою медичних ресурсів, зокрема медикаментів, що значно підвищує витрати на лікування порівняно з особами без факторів ризику МС.

Зважаючи на це, важливою стратегією є своєчасна профілактика та лікування МС. Найефективнішими методами його попередження та корекції є фізична активність і контроль маси тіла, зокрема за допомогою дієтичного харчування. Найбільш ефективними ЛЗ для лікування МС є так звані інсуліносенситайзери, зокрема метформін. Враховуючи важливу

патогенетичну складову оксидативного стресу при МС, дієвими є також антиоксиданти: рослинні фенольні сполуки, вітаміни-антиоксиданти, мікроелементи. Позитивний вплив цих компонентів окремо добре вивчений, проте ефективність їх комбінованого застосування залишається недостатньо дослідженою.

Вищенаведене зумовило актуальність експериментального обґрунтування доцільності застосування при МС наявної на фармацевтичному ринку ДД «Аєвіт преміум» виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод», що містить антиоксиданти, чому і присвячені були наші подальші дослідження.

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Міщенко О. Я., Духніч Н. Ю., Калько К. О. Комплексна фармацевтична композиція антиоксидантної дії для фармакокорекції метаболічного синдрому. *Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів*: матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф. м. Харків, 11-12 березня 2021 р., Х., 2021. С. 570-571.
2. Міщенко О. Я., Духніч Н. Ю., Калько К. О. Обґрунтування складу комплексної фармацевтичної композиції для лікування метаболічного синдрому. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку*: матер. III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15-16 квіт. 2021 р., Харків, 2021. С. 334.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом нашого дослідження була полікомпонентна фармацевтична композиція (ПФК) – дієтична добавка «Aevit premium» (виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод») такого складу: етилові ефіри омега-3 кислот – 280 мг; вітамін Е – 65 мг; коензим Q10 – 30 мг; цинк (у складі цинку оксиду) – 15 мг; вітамін А – 1765 мкг; біотин – 150 мкг; селен (у складі натрію селеніту) – 100 мг і допоміжні речовини [18].

У всіх дослідях ПФК була використана в дозі 25,8 мг/кг, що була розрахована з терапевтичної дози для людини з урахуванням коефіцієнту видової чутливості [212].

У дослідженні були використані такі препарати порівняння:

- вітамін Е (розчин олійний 10 %, 20 мл, виробництва ЛЕКХІМ, Україна [213]) у дозі 100 мг/кг, що використовується в експерименті та є ефективною за умов ЕМС [214];
- метформін «Сіофор» (таб. 500 мг № 60 виробництва Берлін-Хемі, Німеччина [215]) дозою 60 мг/кг, яку розраховували за допомогою коефіцієнта видової чутливості [212] з добової дози для людини. Середня добова доза для людини масою тіла 70 кг складає 1000 мг/добу [215], відповідно на один кг маси тіла людини – 14,3 мг. Добова доза для щурів і сирійських золотавих хом'яків складає 60 мг/кг метформіну на добу ($14,3 \times 1,89 / 0,45$);
- диклофенак натрію (таблетки по 50 мг виробництва ПАТ «Хімзавод «Червона зірка») в ефективній дозі 8 мг/кг [216];
- кверцетин (гранули по 2 г виробництва НВЦ «БХФЗ») у дозі 11 мг/кг, застосування якої обґрунтовано у дослідженні [217].

Дослідження ефективності ПФК за умов ЕМС у щурів та золотавих хом'яків проводили на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету, що атестований Державним експертним центром МОЗ України. Під час експерименту тварин

утримували в стандартних умовах віварію з природним світловим режимом «день-ніч» і вільним доступом до води та корму. Усі маніпуляції проводили відповідно до положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» [218]. Проведення експериментальних досліджень узгоджено з Комісією з питань біоетики Національного фармацевтичного університету (протокол від 25.06.2021 № 5, додаток Б).

Експериментальну модель МС у щурів викликали застосуванням харчування з високим вмістом у раціоні вуглеводів та жирів шляхом збагачення харчового раціону фруктозою (додавання фруктози до комерційного корму та заміна пиття на 10 % р-н фруктози – сумарно в раціоні до 20 % від добової калорійності) та тваринними жирами (свиняче сало та жир сумарно в раціоні до 20 % від добової калорійності) протягом 18 тижнів [219].

Тварини були розділені на 5 груп по 6 щурів: 1 – інтактний контроль (ІК), тварини, які утримувалися на стандартному раціоні віварію та споживали збалансований за набором білків, жирів, вуглеводів, необхідних мікроелементів та вітамінів харчовий раціон; 2 – тварини з ЕМС, у яких харчовий раціон був збагачений фруктозою та жирами (як вказано вище) і яких не лікували (група контрольної патології, КП); 3 – тварини з ЕМС, які були ліковані ПФК у дозі 25,8 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш); 4 – тварини з ЕМС, які були ліковані вітаміном Е в дозі 100 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш); 5 – тварини з ЕМС, які були ліковані метформіном в дозі 60 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш). ПФК і препарати порівняння метформін та вітамін Е застосовували у лікувальному режимі, починаючи з 15 тижня моделювання контрольної патології протягом 4 тижнів (28 днів).

Метаболізм глюкози у щурів із ЕМС оцінювали за допомогою тесту ІР та толерантності до глюкози шляхом визначення рівня базальної глікемії та інсулінемії в сироватці крові з подальшим розрахунком індексу гомеостатичної моделі оцінки ІР (НОМА-IR) [220]. Ступінь утворення

глікозильованих білків оцінювали за вмістом глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) [216, 221]. Вміст інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів DRC1 Insulin Elisa (Німеччина). Рівень глюкози в сироватці крові та HbA_{1c} визначали спектрофотометрично за допомогою наборів «Філісіт-Діагностика» (Україна). Чутливість клітин до інсуліну визначали в короткому інсуліновому тесті (KIT), оцінюючи % зниження базального вмісту глікемії через 30 хв після введення інсуліну (1 ОД/кг тіла щура [216]. Також була досліджена глікемічна відповідь під дією ПФК і препаратів порівняння шляхом оцінки площі під глікемічної кривої під час тесту на внутрішньоочеревинну толерантність до глюкози (ВЧТТГ) (глюкоза 2 г/кг тіла щура, проведений на 17 тижні досліджу) (забір крові з хвостової вени здійснювали до навантаження глюкози 0 (вихідний рівень) і через 15, 30 і 45 хвилин після введення глюкози) і під час перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ) (глюкоза 3 г/кг тіла щура) [216] (забір крові проводили з хвостової вени до навантаження глюкозою 0 (вихідний рівень) і через 15, 30, 60 і 120 хвилин після введення глюкози. Зразки крові збирали з хвостової вени через одноразову хірургічну канюлю. Тварини перебували під легким хлороформним наркозом [216]. Відібрану цільну кров в об'ємі 1–2 краплі одразу наносили на тест-смужку глюкометра Contour Plus (Ascensia Diabetes Care).

Для дослідження впливу ПФК на гістологічний стан підшлункової залози та печінки щурів в умовах ЕМС була проведена евтаназія самок щурів всіх груп за допомогою декапітації під легким хлороформним наркозом. Вилучені зразки органів фіксували у 10% розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, заливали у парафін. Парафінові блоки із зразками печінки та підшлункової залози різали на санному мікротомі МС-1, зрізи монтували на предметне скло, фарбували гематоксиліном та еозином. Для верифікації нейтральних жирів у печінці зразки, після фіксації у

формаліні, різали на мікротомі, що заморожує, і фарбували суданом IV [222, 223].

На зрізах підшлункової залози проводили морфометричні виміри: визначали загальну кількість панкреатичних островців (ПО) у мікропрепараті. Для більш точного аналізу цитоархітекτονіки островців проводився розподіл їх на класи в залежності від кількості бета-клітин [224]: I клас – 5-16 клітин (дуже дрібні), II клас – 16-30 клітин (дрібні), III клас – 31-60 клітин (середні), IV клас – 61-100 клітин (великі), V клас – більше 100 клітин (гігантські); підраховували відсоткову частку кожної категорії ПО. Визначали функціональний індекс (ФІ) – відношення бета-клітин до альфа-клітин у ПО [225].

Перегляд мікропрепаратів проводили під світловим мікроскопом Granum, фотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum DCM 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

ЕМС у хом'яків було індуковано кафе-дієтою, яка імітувала моделі проблемного харчування сучасної людини та складалася зі смачних, промислово оброблених харчових продуктів, які призначені для споживання людиною, і враховувала різноманітність, новизну та вторинні властивості їжі, такі як запах і консистенція [226]. Багатьма дослідниками встановлено, що дієта кафетерію, яка відтворює схожий на сучасний західний спосіб харчування людини, є найбільш адаптованою моделлю для оцінки в експериментальних умовах впливу перспективних агентів, що можуть пропонуватися з метою фармакокорекції МС [227]. Згідно з даними літератури [228], найприйнятнішою кафе-дієтою, за допомогою якої була відтворена модель МС у хом'яків, була така, що містить 40 % жирів. Враховуючи вищенаведене, в експерименті були використані наступні складові: печиво «Крекер», «Пряжене молоко» (або інші види висококалорійного печива), картопляні чіпси – 45 %; маргарин вершковий (джерело жирів) – 40 %; гуляш Oregano соєвий (джерело білка) – 10 %; овочі (огірки, капуста

тощо) – 5 %. Приготовлену суміш давали тваринам з надлишком упродовж 7 тижнів (49 днів). Питну воду було замінено на 10 % розчин фруктози.

Сирійські хом'яки були стратифіковані за віком (6 міс.), масою тіла ($150 \text{ г} \pm 15 \text{ г}$) та рандомізовані на 5 дослідних груп по 6 тварин у кожній: I – інтактний контроль (ІК), хом'яки які споживали стандартний збалансований за білками, жирами, вуглеводами, вітамінами, макро- та мікроелементами харчовий раціон (виробник «ПФ ВІТА», м. Обухів, Україна); II – контрольна патологія (КП), хом'яки яким відтворювали ЕМС (наведено вище); III – хом'яки з ЕМС, яким вводили ПФК у дозі 25,8 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш), ефективність якої була підтверджена на моделі ІР у щурів [229, 246]; IV – хом'яки з ЕМС, яким вводили в/ш препарат порівняння вітамін Е (віт. Е р-н олійний 10 %, 20 мл, виробництва ЛЕКХІМ, Україна [212]) у дозі 100 мг/кг, що використовується в експерименті й є ефективною за ЕМС [214]; V – тварини з ЕМС, яким в/ш вводили метформін («Сіофор» таб. 500 мг № 60, виробництва Берлін-Хемі, Німеччина [215]) у дозі 60 мг/кг, яку розраховували за допомогою коефіцієнта видової чутливості [212] з добової дози для людини. Досліджувану ПФК та препарати порівняння застосовували, починаючи з 5 тижня моделювання МС, упродовж 3 тижнів (21 день), тобто у лікувальному режимі.

При проведенні ПТТГ (глюкоза 3 г/кг тіла тварини) [216] (забір крові проводили капілярною трубкою з орбітального венозного синуса) до навантаження глюкозою (вихідний рівень) і через 15, 30, 60 і 120 хвилин після введення глюкози [216]. Відібрану цільну кров в об'ємі 1-2 краплі одразу наносили на тест-смужку глюкометра Contour Plus (Ascensia Diabetes Care).

Оцінку впливу ПФК на структуру підшлункової залози та печінки хом'яків за умов ЕМС проводили після виведення тварин всіх груп з експерименту та вилучення зразків печінки для подальшого світлооптичного дослідження на другий день після закінчення введення досліджуваних

речовин з використанням аналогічних методик як і при гістологічному дослідженні стану підшлункової залози та печінки у щурів [222-225].

При вивчення впливу ПФК на ліпідний обмін визначали вміст ХС загального і ХС ЛПВЩ у сироватці крові тварин постадійним методом: ферментативного гідролізу з наступним окисненням за Тріндером [231]. Для визначення вмісту ТАГ, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ використовували набір реактивів Філісіт-діагностика (Дніпро, Україна).

Вплив ПФК на стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) та перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) визначали на обох моделях ЕМС.

На моделі ЕМС у щурів стан АОЗ визначали за вмістом SH-груп [232] та показником загальної антиоксидантної активності сироватки крові в % [232]. Вміст продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБК-АП) [233], дієнових кон'югатів (ДК) [234] були показниками стану ПОЛ, карбоніліровані білки – показниками окиснювальної модифікації білків [235].

На моделі ЕМС у хом'яків стан системи АОЗ визначали за вмістом відновленого глутатіону (ВГ) [216], активністю каталази [236] та супероксиддисмутази (СОД) [237] у тканині печінки. Оцінку стану ПОЛ проводили за вмістом ТБК-АП [230] у тканині печінки.

Вивчення протизапальних властивостей ПФК було проведено на моделі карагенінового набряку лапи в щурів [216] і на тлі кафе-дієти [226] за впливом досліджуваної ПФК на рівень маркерів запалення низьких градацій ІЛ-1 β та ІЛ-6 у сироватці крові хом'яків [238].

На моделі карагенінового набряку тварини були розділені на групи по 6 щурів: I – контрольна патологія (тварини з набряком, які отримували дистильовану воду); II – тварини з набряком, які отримували ПФК у дозі 25,8 мг/кг; III – тварини з набряком, які отримували препарат порівняння диклофенак натрію в ефективній дозі 8 мг/кг [216] (таблетки по 50 мг виробництва ПАТ «Хімзавод «Червона зірка»); IV – тварини з набряком, які отримували препарат порівняння кверцетин у дозі 11 мг/кг [217] (гранули по 2 г виробництва НВЦ «БХФЗ»). КФК і препарати порівняння вводили

внутрішньошлунково в лікувально-профілактичному режимі 1 раз на добу протягом 5 діб і на 6 добу за 1 год до ін'єкції карагеніну (1 % розчин вводили субплантарно в задню стопу щура в об'ємі 0,1 мл) [216]. За розвитком набряку спостерігали в динаміці через 30 хв, 1; 1,5; 2; 4 та 24 год, для чого вимірювали об'єм лап у см^3 за допомогою плетизмометра Panlab V29/10/2014 (Spain).

Протизапальну активність (ПЗА) оцінювали як здатність зменшувати об'єм набряку ураженої кінцівки порівняно з таким за контрольної патології [216] за формулою 2.1:

$$\text{ПЗА} = (V_{\text{кп}} - V_{\text{д}}) / V_{\text{кп}} \cdot 100, \quad (2.1)$$

де ПЗА – протизапальна активність, %;

$V_{\text{кп}}$ – об'єм стопи в тварин групи контрольної патології, см^3 ;

$V_{\text{д}}$ – об'єм стопи в тварин дослідних груп (на тлі досліджуваних засобів), см^3 .

Здатність ПФК пригнічувати запалення низьких градацій оцінювали за впливом на рівень інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 у сироватці крові хом'яків з ЕМС [226], що визначали імуноферментним методом (реагенти АТ «Вектор-Бест») на мікропланшетному аналізаторі Rider M201.

Статистичну обробку проводили за допомогою програми Statistica 6.0 та 10.0 (StatSoft, Inc., США), перевіряли нормальність розподілу з використанням критерію W-Шапіро-Уїлка. За умови виявлення ненормального розподілу даних, використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні, результати представляли як медіана (Me) та інтерквартильний розмах (25-75 процентилі). За умови виявлення нормального розподілу даних, використовували критерій Ньюмена Кейлса. Прийнятий рівень значущості $p < 0,05$. Для отримання статистичних висновків використовували стандартний пакет програм «Statistica» [239].

Всього у дослідженні було використано 66 білих лабораторних щурів та 30 сирійських хом'яків.

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПОЛІКОМПОНЕНТНОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА СТАН ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

3.1 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан вуглеводного обміну та підшлункової залози в умовах експериментального метаболічного синдрому у щурів

3.1.1 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан вуглеводного обміну та масу тіла щурів

Вплив ПФК на стан вуглеводного обміну за умов ЕМС у щурів, індукованого високим вмістом в раціоні вуглеводів та жирів, оцінювали за чутливістю клітин до інсуліну, утилізацією глюкози, тривалістю глікемії.

Тривале харчування щурів збагаченим фруктозою та тваринними жирами раціоном впродовж 18 тижнів призводило до значного приросту (+150 г) маси тіла тварин і розвитку ІР та порушення утилізації глюкози, про що свідчить зростання рівня базальної глікемії на 36,0% ($p < 0,05$), інсулінемії в 1,38 разу ($p < 0,05$) та відповідно збільшення індексу НОМА-ІР в 1,83 разу ($p < 0,05$) у тварин з групи КП (нелікованим ЕМС) порівняно з аналогічними показниками у щурів ІК (табл. 3.1). Порушення утилізації глюкози у щурів групи КП також проявлялося зниженням запасів глікогену в печінці у 1,45 разу ($p < 0,05$), що вказує на розвиток ІР гепатоцитів. Це, своєю чергою, спричиняє активацію процесів глікогенолізу та глюконеогенезу.

Про порушення процесів утилізації глюкози свідчили результати проведених тестів толерантності до глюкози. При відтворенні ВЧТТГ глікемія зростала відповідно в 1,62; 3,02; 2,44; та 2,12 разу ($p < 0,05$) в усі періоди: 0, 15, 30, 45 хв (табл. 3.2), що також відображає збільшення площі

Таблиця 3.1

Вплив ПФК та препаратів порівняння на показники метаболізму глюкози у щурів з ЕМС, n=6, Me (LQ;UQ)

Показники Групи тварин	Приріст маси тіла, г	Інсулін, МЕ/л	Глюкоза, мМ/л	НОМА-IR	HbA1c, %	Глікоген, мг/100г
Інтактний контроль (ІК)	65,00 (64,00; 65,00)	0,61 (0,58; 0,65)	4,33 (4,23; 4,51)	0,12 (0,12; 0,12)	1,26 (1,23; 1,29)	2541,50 (2516; 2652)
Контрольна патологія (КП, нелікований ЕМС)	150,00* (139,00; 165,00)	0,83* (0,79; 0,86)	5,97* (5,86; 6,10)	0,22* (0,20; 0,23)	2,88* (2,70; 3,00)	1753,50* (1698; 1859)
ЕМС + ПФК, 25,8 мг/кг	84,50*/@ (84,00; 90,00)	0,74*/ # (0,68; 0,75)	5,96*/€ (5,68; 6,12)	0,17*/@/# (0,16; 0,19)	2,43*/@/€/ # (2,39; 2,47)	2241,50@ (2066; 2455)
ЕМС + Вітамін Е, 100 мг/кг	94,00*/@ (79,00; 103,00)	0,82* (0,80; 0,83)	6,12*/€ (5,53; 6,14)	0,22* (0,20; 0,22)	2,72*/€ (2,65; 2,85)	2143,50*/@ (2103; 2255)
ЕМС + Метформін, 60 мг/кг	87,00*/@ (85,00; 90,00)	0,85* (0,79; 0,93)	4,59@ (4,54; 4,61)	0,19* (0,19; 0,20)	1,45*/@ (1,40; 1,47)	2349,50*/@ (2252; 2451)

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо тварин інтактного контролю (ІК), $p < 0,05$;
2. @ – відмінності статистично значущі щодо тварин контрольної патології (КП), $p < 0,05$;
3. € – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили метформін, $p < 0,05$;
4. # – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили вітамін Е, $p < 0,05$;
5. n – кількість тварин у групі.

Таблиця 3.2

**Вплив ПФК та препаратів порівняння на рівень глікемії
за умов ВЧТТ до глюкози (2 г/кг), n=6, Me (LQ; UQ)**

Показники Групи тварин	Рівень глюкози, мМ/л			
	вихідний	15 хв	30 хв	45 хв
Інтактний контроль (ІК)	3,6 (3,5; 3,6)	5,6 (5,4; 6,3)	5,4 (5,3; 6,8)	4,2 (3,2; 4,6)
Контрольна патологія (КП, нелікований ЕМС)	5,85* (5,8; 6,12)	16,9* (6,5; 17,52)	13,2* (12,6; 14,77)	8,9* (8,55; 9,1)
ЕМС + ПФК, 25,8 мг/кг	4,8* ^{/@/#} (4,6; 4,9)	10,2* ^{/@/#} (9,8; 10,8)	9,2* ^{/@/#} (9,1; 10,0)	8,5* (8,3; 8,7)
ЕМС + Вітамін Е, 100 мг/кг	5,55* ^{/€} (5,45; 5,82)	13,9 * ^{/@/€} (13,32; 14,35)	12,2* ^{/@/€} (12,00; 12,62)	8,7* (8,17; 9,07)
ЕМС +Метформін, 60 мг/кг	4,45 * ^{/@} (4,25; 4,57)	9,2 * ^{/@} (9,12; 9,95)	8,45 * ^{/@} (8,17; 8,57)	7,45 (6,72; 7,87)

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо тварин інтактного контролю (ІК), $p < 0,05$;
2. @ – відмінності статистично значущі щодо тварин контрольної патології (КП), $p < 0,05$;
3. € – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили метформін, $p < 0,05$;
4. # – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили вітамін Е, $p < 0,05$;
5. n – кількість тварин у групі.

під глікемічною кривою (в 2,27 разу; $p < 0,05$) у тварин групи КП (рис. 3.1). За умов відтворення ПТТГ глюкоза зростала в усі періоди: 0, 15, 30, 50 та 120 хв відповідно в 1,59; 1,08; 1,39; 1,25 та 1,22 разу ($p < 0,05$) (табл. 3.3), що також відображає збільшення площі під глікемічною кривою (в 1,27 разу; $p < 0,05$) у тварин групи КП (рис. 3.1).

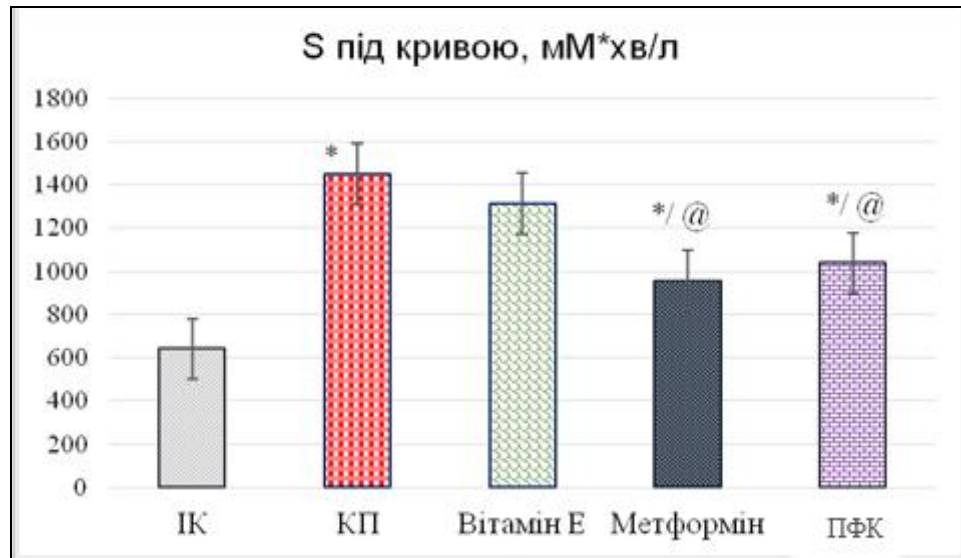


Рис. 3.1 Площа під глікемічними кривими за умов ВЧТТГ (глюкоза – 2 г/кг).

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо тварин інтактного контролю (ІК), $p < 0,05$;

1. @ – відмінності статистично значущі щодо тварин контрольної патології (КП), $p < 0,05$;

Одним із можливих шляхів порушення процесів утилізації глюкози є резистентність (нечутливість) клітин організму до дії інсуліну [240]. Встановлено, що за умов проведення короткого інсулінового тесту (КІТ) спостерігалось зменшення здатності клітин утилізувати глюкозу: зниження вмісту глюкози у щурів з групи КП складав 20,55%, що було в 2,6 разу менше ($p < 0,05$) такого (53,70%) у тварин інтактного контролю (рис. 3.2).

Зростання тривалості глікемії підтверджувалося зростанням вмісту глікозильованого гемоглобіну HbA_{1c} в 2,28 разу ($p < 0,05$) відносно тварин інтактного контролю (табл. 3.1).

Таблиця 3.3

**Вплив ПФК та препаратів порівняння на рівень глікемії за умов ПТТГ
(глюкоза – 3 г/кг), n=6, Me (LQ;UQ)**

Показники Групи тварин	Рівень глюкози, мМ/л				
	вихідний	15 хв	30 хв	60 хв	120 хв
Інтактний контроль (ІК)	3,8 (3,75; 3,87)	6,4 (6,35; 6,42)	6,95 (6,7; 7,45)	7,1 (6,67; 7,87)	5,15 (4,82; 5,25)
Контрольна патологія (КП)	6,05 * (5,75; 6,22)	6,95 * (6,85; 7,05)	9,65 * (9,57; 9,82)	8,9 * (8,65; 9,1)	6,3 (6,12; 6,42)
ЕМС + ПФК 25,8 мг/кг	5,05 */@ (4,95; 5,25)	9,15 */@ (8,15; 10,22)	7,45 */@/# (7,00; 7,72)	6,95 @/# (6,35; 7,47)	6,3 (6,05; 6,47)
ЕМС + Вітамін Е, 100 мг/кг	5,6 */@ (5,35; 5,8)	8,3 */@ (7,47; 9,00)	8,45 */@ (8,07; 8,67)	7,05 @ (6,82; 7,25)	6,35 (6,22; 6,45)
ЕМС + Метформін, 60 мг/кг	4,8 */@ (4,65; 4,8)	5,4 @ (5,3; 5,45)	8 @ (7,8; 8,1)	6,5 @ (6,4; 6,5)	6,3 (6,25; 7,1)

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо тварин ІК, $p < 0,05$;
2. @ – відмінності статистично значущі щодо тварин КП, $p < 0,05$;
3. € – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили метформін, $p < 0,05$;
4. # – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили вітамін Е, $p < 0,05$
5. n – кількість тварин у групі.

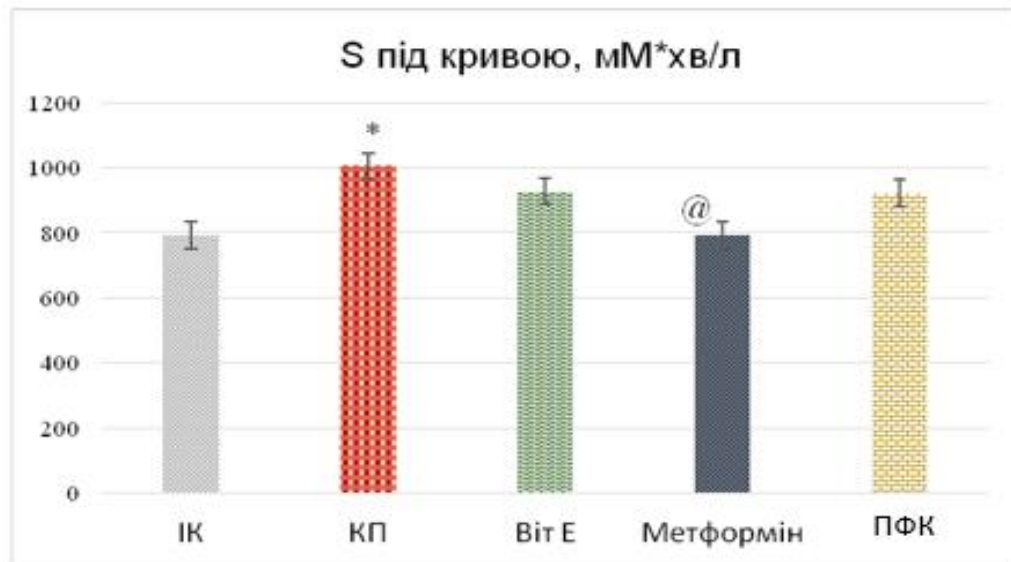


Рис. 3.2 Площа під глікемічними кривими за умов ПТТГ (глюкоза 3 г/кг)

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо тварин інтактного контролю (ІК), $p<0,05$;
2. @ – відмінності статистично значущі щодо тварин контрольної патології (КП), $p<0,05$.

Застосування ПФК у лікувальному режимі протягом 28 днів, починаючи з 15 тижня моделювання ЕМС, сприяло достовірно меншому приросту маси тіла (+84,5 г проти +150,0 г у тварин КП, $p<0,05$) попередженню розвитку ІР, про що свідчить нижчий рівень глюкози та значення індексу НОМА-ІР відповідно на 11 та 22,3% ($p<0,05$) відносно такого у тварин КП.

Про зменшення виразності ІР гепатоцитів свідчило достовірне підвищення вмісту глікогену у печінці під дією ПФК в 1,28 разу ($p<0,05$) порівняно з аналогічним показником у тварин з групи КП (табл. 3.1). Ймовірно стверджувати про певне поліпшення порушеного процесу глікогенолізу.

Також під дією ПФК спостерігалось зменшення глікемії за умов ВЧТТГ на 0, 15 та 30 хв відповідно в 1,22; 1,66 та 1,43 разу ($p < 0,05$) (табл. 3.2), що також відображається зменшенням площі під глікемічною кривою в 1,4 разу ($p < 0,05$) щодо тварин групи КП (рис. 3.1). Аналогічна тенденція спостерігалася за умов ПТТГ під дією ПФК рівень глюкози на 0, 30, 60 хв був меншим ніж у тварин КП відповідно в 1,2; 1,3 та 1,28 разу ($p < 0,05$) (табл. 3.3), що також відображається зменшенням площі під глікемічною кривою (в 1,1 разу; $p < 0,05$) відносно КП (рис. 3. 2)

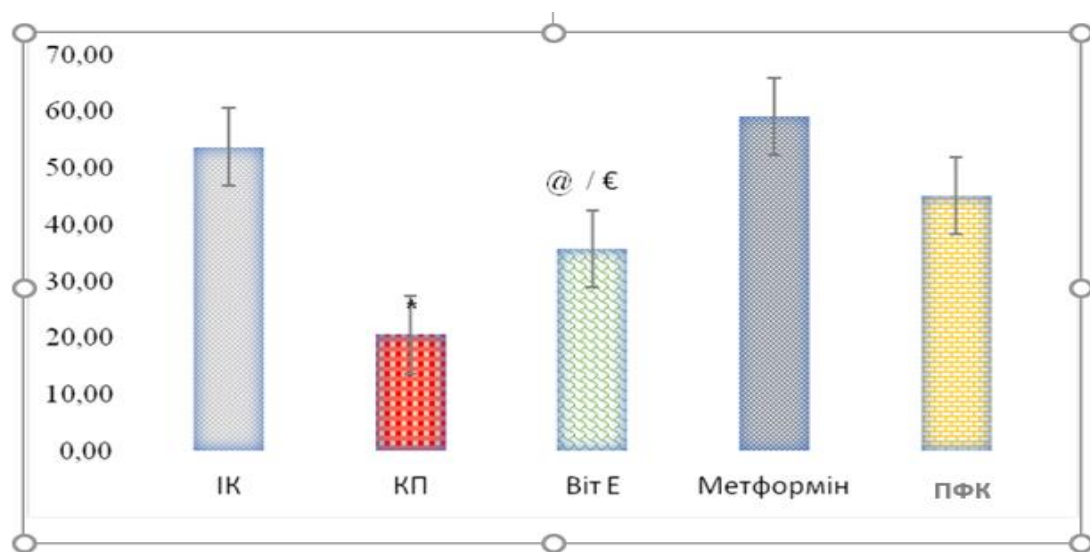


Рис. 3.3 Зниження вмісту базальної глікемії за умов короткого інсулінового тесту (інсулін 1 Од/л).

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо тварин інтактного контролю (ІК), $p < 0,05$;
2. @ – відмінності статистично значущі щодо тварин контрольної патології (КП), $p < 0,05$;
3. € – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили метформін, $p < 0,05$.

При застосуванні ПФК за умов КІТ вміст глюкози знижувався на 45,16% проти 20,55% на тлі КП (рис. 3.3). Зменшення тривалості глікемії за

умов застосування ПФК підтверджувалося зниженням вмісту $\text{HbA}_{1\text{C}}$ в 1,18 разу ($p < 0,05$) відносно тварин КП (табл. 3.1).

За всіма досліджуваними показниками ПФК поступався препарату порівняння високоефективному інсуліносенситайзеру метформіну, однак переважав дію вітаміну Е за спроможністю покращувати чутливість клітин до інсуліну (НОМА-ІР під дією ПФК складав 0,17 проти 0,22 під дією вітаміну Е, $p < 0,05$), за впливом на базальну та індуковану глікемію (за умов ВЧТТГ та ПТТГ в окремі періоди); тривалість глікемії (вміст $\text{HbA}_{1\text{C}}$ під дією ПФК складав 2,43 проти 2,72 % під дією вітаміну Е, $p < 0,05$) [241, 242].

3.1.2 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан підшлункової залози за умов експериментального метаболічного синдрому у щурів

Підшлункова залоза (ПЗ) є ключовою ланкою в генезі багатьох синдропних хвороб, зокрема МС. З функціональною недостатністю підшлункової залози пов'язують ІР унаслідок секреторної дисфункції острівцевого апарату, підвищення активності ПОЛ унаслідок гіпоксії залози. Встановлено, що ожиріння спричиняє жирову дистрофію ацинарних клітин та ліпоїдоз підшлункової залози, появу великої кількості цитотоксичних вільних жирних кислот у тканині внаслідок інтенсивного гідролізу ТАГ під впливом ліпази [243].

Була досліджена гістологічна структура підшлункової залози самок щурів з моделлю ЕМС у порівнянні з ІК.

Підшлункова залоза щурів з групи ІК. На мікропрепаратах видно залозисту тканину, що складалася з помірних за розміром часточок та системи міжчасточкових та внутрішньочасточкових вивідних протоків, артерії та вени різних калібрів. Сполучнотканинні перетинки між часточками виражені помірно. У часточках видно чіткий розподіл тканини на екзо- та

ендокринну складові. Екзокринну паренхіму залози складали кінцеві секреторні відділи залоз – ацинуси з високою щільністю розташування. Ацинуси складалися з одного шару залозистих клітин, для яких характерно розподіл на дві по різному профарбовані зони: базальну базофільну зону, де містилося округле, щільне ядро, та еозинофільну центральну зону, що містила дрібні зерна зимогену. Співвідношення зон коливалося у межах 1:1,5 – 1:2,5. Просвіт ацинусів невеликий. Епітелій більшості протоків звичайний, у поодиноких – у стані помірної проліферації. В залежності від калібру вивідного протока (в основному міжчасточкового) відмічено різну виразність перидуктальної стромы, іноді в ній виявлені поодинокі дрібні лімфогістіоцитарні скупчення.



Рис. 3.4 Мікропрепарат підшлункової залози інтактної самки щура. Панкреатичний острівець (ПО) III класу чіткої овальної форми, рівномірно заповнений клітинами; ацинуси екзокринної паренхіми (А) з чіткою двозонально пофарбованою цитоплазмою. Гематоксилін-еозин. x250

Таблиця 3.4

**Вплив ПФК та препаратів порівняння на стан інкреторного апарату
підшлункової залози самок щурів з ЕМС (n=6)**

Показники Групи тварин	Загальна кількість ПО у мікро-препараті	Розподіл ПО на класи в залежності від кількості бета-клітин			ФІ (бета / альфа клітин)
		I (2-5 - дуже дрібні); II (6-30 - дрібні)	III (31-60 - середні)	IV (61-100 - великі); V (>100 - гігантські)	
Інтактний контроль	20,00±0,45	5,40±0,24	10,00±0,32	4,60±0,24	4,51±0,19
Контрольна патологія	15,20±0,37*	6,40±0,24* (p=0,0555)	4,60±0,51*	4,20±0,37	2,31±0,23*
ЕМС + ПФК, 25,8 мг/кг	17,80±0,37 **/**/**	8,00±0,32 */**/**/**/ ***	7,20±0,37 */**/**	2,60±0,87 Т*** (p=0,095)	2,70±0,14* / Т**(p=0,0830) / ***/**
ЕМС + Метформін, 60 мг/кг	20,00±0,55 **	6,00±0,32	9,20±0,20 Т*(p=0,095) /**	4,80±0,66	4,22±0,12 **
ЕМС + вітамін Е, 100 мг/кг	18,00±0,63 Т*(p=0,055) / ** / Т*** (p=0,055)	6,00±0,32	7,40±0,51 */**/**	4,60±0,24	3,16±0,21 */**/ ***

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо ІК, p<0,05;
2. ** – відмінності статистично значущі щодо КП, p<0,05;
3. *** – відмінності статистично значущі щодо метформіну, p<0,05;
4. **** – відмінності статистично значущі щодо вітаміну Є, p<0,05;
5. т – тенденція до статистичної значущості, 0,05<p<0,100
6. n – кількість тварин у групі.

Просвіт протоків часто поширено, інколи видно грудки згущеного еозинофільного секрету. Стан артерій та вен звичайний, частина з них повнокровна. Ендокринна складова залози подана різними за розміром ПО, середня загальна кількість яких у мікропрепараті досягала 20,0. Більшість острівців чітко відмежована від оточуючої екзокринної паренхіми, мала округлу чи овальну форму. Основну масу клітин у острівцях складали бета-клітини, які доволі щільно та рівномірно розподілені у центральній частині. Між тяжами клітин у ряді острівців видні поширені синусоїдальні капіляри. По периферії острівців ланцюжком розташовані альфа-клітини (рис. 3.4). Така локалізація бета- та альфа-клітин у ПО є типовою для даного виду тварин [244].

Основна маса острівців відповідала III класу, це середні острівці, відсоткова частка їх складала 50%. Острівці I – II класу (дуже дрібні та дрібні) займали в сумі 27%, а IV-V класу (великі – гігантські) – 23% . Функціональний індекс (ФІ) становив 4,5 (табл. 3.4).

Після 18-тижневого споживання 10% розчину фруктози на тлі висококалорійної дієти (ВКД) у структурній організації ендокринної частини підшлункової залози самок щурів простежено: вірогідне зниження загальної кількості ПО у мікропрепараті (на 24% відносно інтактного рівня). Серед тих, що залишилися, знижена кількість острівців III класу та збільшено острівців I і II класу (особливо дуже дрібних). Відсотковий перерозподіл кількості ПО за прийнятою класифікацією порівняно з інтактними самками щурів становив: – частка острівців I-II класу (дуже дрібні/дрібні) збільшилася серед виявлених у наявності ПО на 11,82%; III класу (середні) – зменшилася у 2,17 рази. Частка ПО IV-V класу (великі/надвеликі) вірогідно не змінилася. ФІ інкреторного апарату знизився у 1,95 разу порівняно з ІК (табл. 3.4), що підтверджується світлооптично – у більшості острівців видно помітну вогнищеву розрідженість у розташуванні бета-клітин центральних зон, вакуолізацію їх цитоплазми. Частина інсуліноцитів мала гіпертрофічні ядра, деякі з яких були у стані пікнозу або лізису (рис. 3.5).

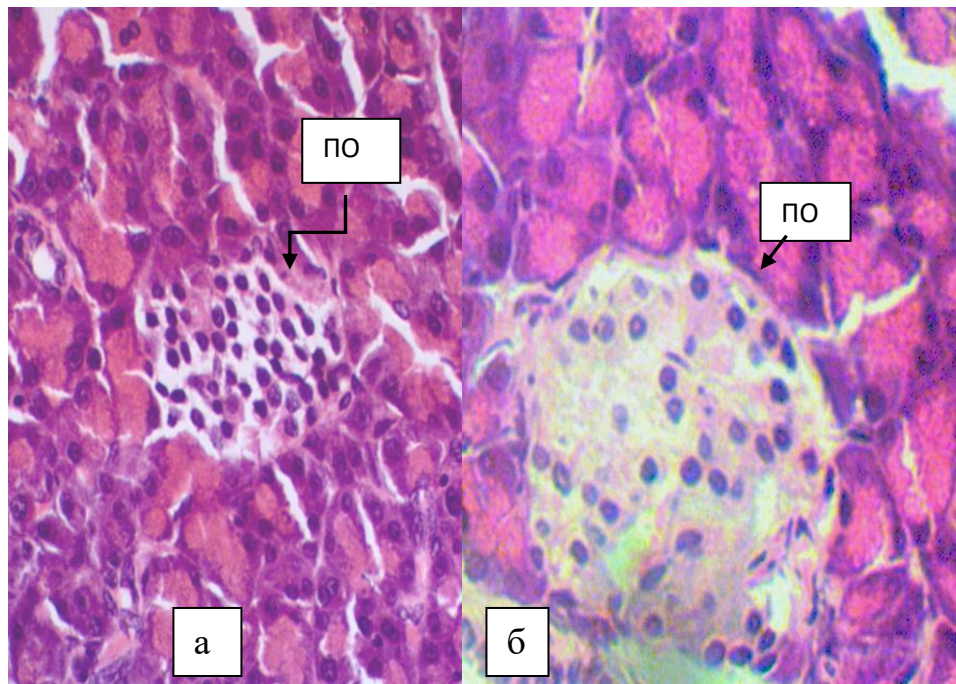


Рис. 3.5 Мікропрепарат підшлункової залози самки щура з моделлю ЕМС. Спустошеність центральних зон (а-б) у ПО, гіпертрофія ядер, каріолізис бета-клітин, вакуолізація цитоплазми. Гематоксилін-еозин. х400.

У ряді островців видно різні за виразністю проліферати альфа-клітин у місцях типової локалізації їх (рис. 3.6). В цілому, подібний стан ПО є морфологічним відображенням функціональної виснаженості інкреторного апарату [245].

Введення самкам щурів препарату порівняння вітаміну Е на тлі ЕМС позитивно вплинуло на стан ПО. У значної кількості островців стан інсуліноцитів був нормальний, хоча частина з них ще мала ознаки помірної вакуолізації цитоплазми. Виразного спустошення островців не помічено. У деяких зберігалася вогнищева помірна проліферація альфа-клітин (рис. 3.7). Морфометричний аналіз показав, що загальна кількість ПО у препараті порівняно з КП вірогідно збільшена на 18,42% та набувала тенденцію до відновлення відносно ІК. Відносна частка островців І-ІІ класу зменшилась невірогідно (лише на 6,25%), в той час як островців ІІІ класу збільшилася у 1,6 разу. Чисельність островців ІV-V класу не змінилася. ФІ в середньому по

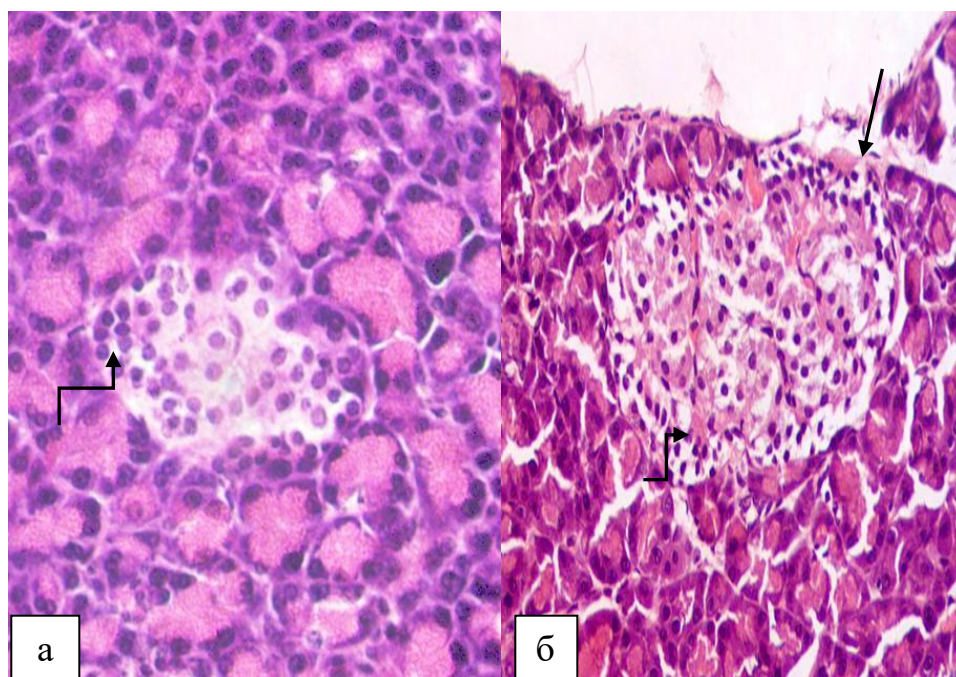


Рис. 3.6 Мікропрепарат підшлункової залози самки щура з моделлю ЕМС. Вогнищева проліферація альфа-клітин (стрілки), зменшення чисельності бета-клітин (а, х400), вакуолізація інсуліноцитів (б, х200). Гематоксилін-еозин.

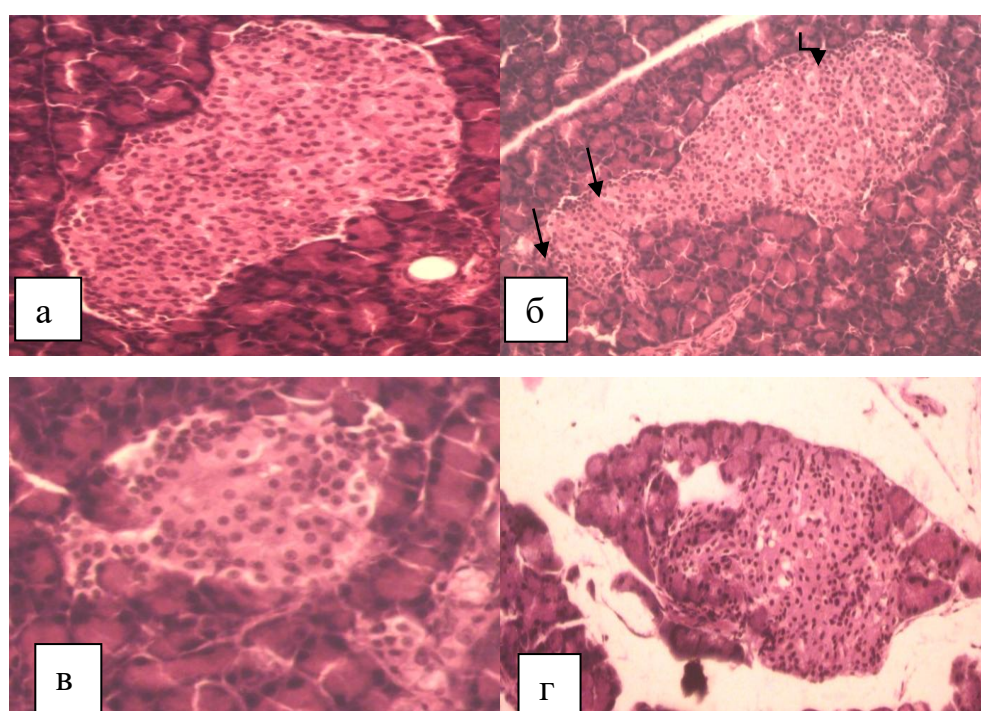


Рис. 3.7 Мікропрепарат підшлункової залози самки щура, яка на тлі ЕМС отримувала вітамін Е: нормальний стан острівців IV-V класу (а-б), помірна проліферація альфа-клітин (б, стрілки). Спустошення центральної

зони острівця (в), вакуолізація бета-клітин (г). Гематоксилін-еозин. а – х250, б, г – х200, в – х400.

групі становив 3,16, що є свідченням покращення стану інкреторного апарату на 36,8% (табл. 3.4).

Уведення на тлі ЕМС препарату порівняння метформіну виразно покращило стан ендокринної складової залозистої тканини порівняно з КП.

Відновилася до інтактного рівня як середня чисельність ПО у мікропрепараті (20,0), так і відсотковий розподіл їх за класами (вірогідно або проявилася тенденція до відновлення). Порівняно до КП острівці I-II класу – зменшено не вірогідно, а III класу – вірогідно збільшено у 2 рази; IV-V класу – не змінено. ФІ зріс до 4,22, що вірогідно відповідало інтактному рівню і у 1,83 разу перевищувало КП (табл. 3.4). Мікроскопічно ПО були клітинно насичені, лише поодинокі з них мали помірні ознаки спустошення і дистрофії інсуліноцитів (рис. 3.8).

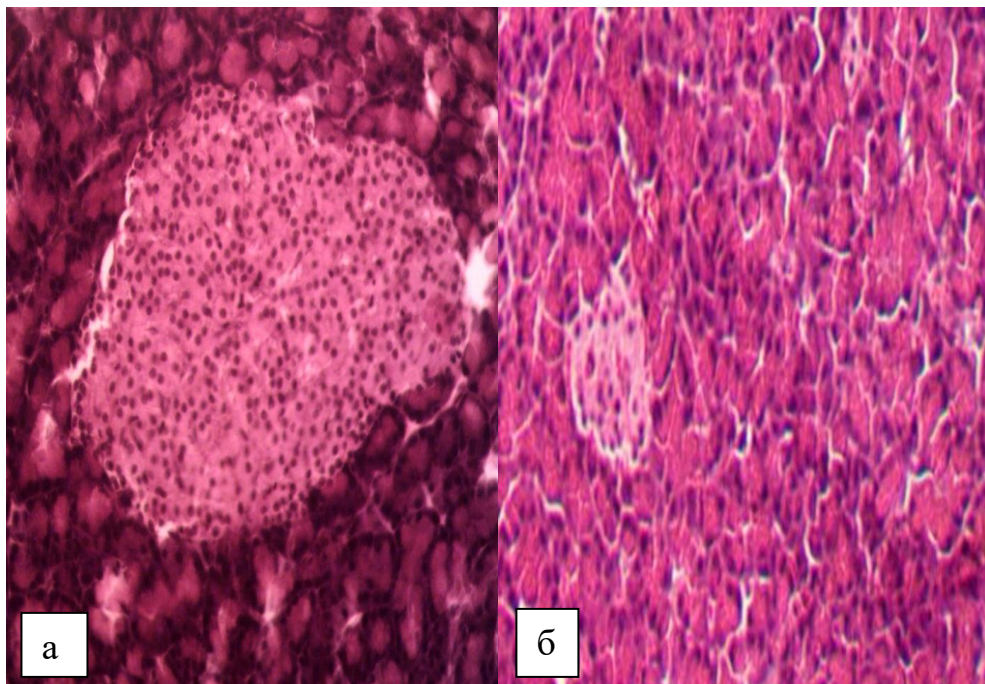


Рис. 3.8 Мікропрепарат підшлункової залози самки щура, яка на тлі ЕМС отримувала метформін: функціонально нормальний панкреатичний острівець (а, х200), спустошення інсуліноцитів у острівці (б, х250). Гематоксилін-еозин.

На тлі введення досліджуваної ПФК у самок щурів з ЕМС на 17% зросла загальна чисельність ПО у мікропрепараті, хоча вірогідно вона була меншою за інтактну. Щодо частки острівців I-II класу серед них, то чисельність їх була великою. В той же час наявність острівців III-класу вірогідно збільшено – на 33,33% (табл. 3.4). Мікроскопічно незначна частина ПО характеризувалася спустошенням центральних зон від бета-клітин, ознаками дистрофії інсуліноцитів (рис. 3.9). Подібний стан бета-клітин корелював з показником ФІ, який дорівнювався 2,69, що на 16,45% вище (статистично – тенденція до збільшення) ніж у КП (табл. 3.4).

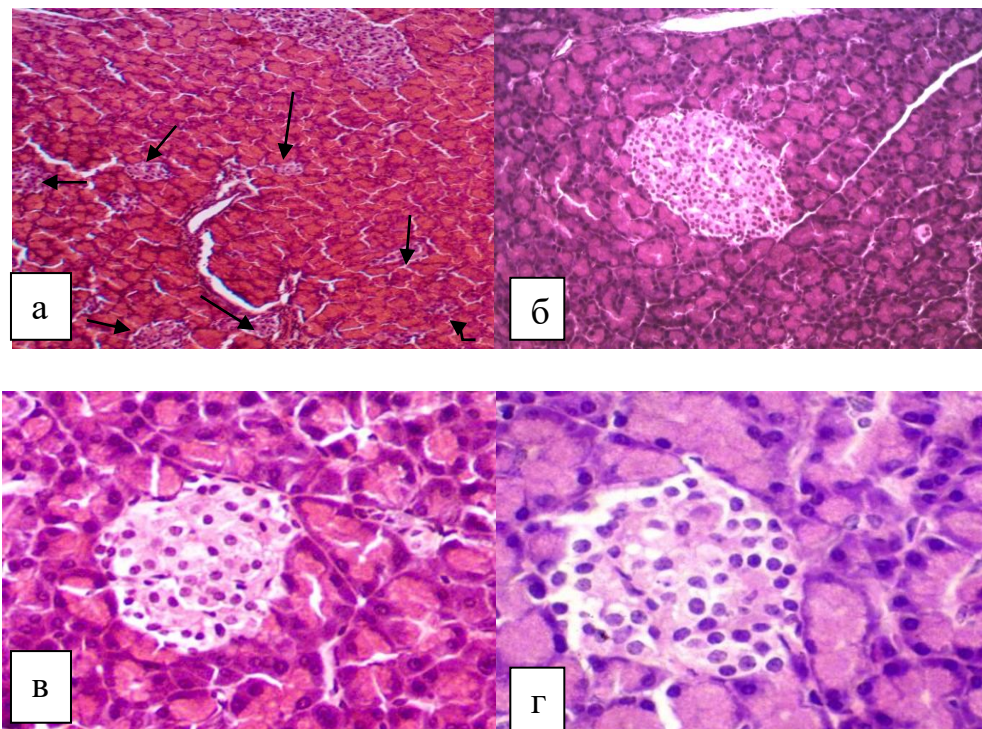


Рис. 3.9 Мікропрепарат підшлункової залози самки щура, яка на тлі ЕМС отримувала ПФК: незначна кількість острівців I-II класу (а, – стрілки, x100); функціонально візуально нормальний ПО (б, x200), незначне спустошення інсуліноцитів у острівцях, гіпертрофія ядер, ознаки дистрофії (в-г, x250, x400). Гематоксилін-еозин.

Отже, виходячи з отриманих світлооптичних даних можна зробити наступні узагальнення: тривале комбіноване споживання вуглеводів (фруктози) та ВКД призводить до цілої низки патологічних змін у ендокринній складовій підшлункової залози щурів. Морфологічно це проявляється у гіпертрофії, дистрофії клітин, різному ступені спустошеності островців, зменшенню кількості їх у мікропрепараті. Збільшення частки маленьких, на наш погляд, також має компенсаторний характер, є намаганням органу якось підвищити / відновити знижену у результаті цієї пригніченості сумарну кількість «працюючих» бета-клітин. Подібна мікроскопічна картина відображає розвиток так званого, «діабетогенного» стану або переддіабету – МС [245].

Препарат порівняння вітамін Е чинить певний протективний ефект щодо розвитку МС. Морфологічно це проявляється у зменшенні деструктивно-дистрофічно змінених та збільшенні функціонально більш повноцінних інсуліноцитів, і, як наслідок, певному відновленні нормального розподілу ПО за розміром та ФІ. Препарат порівняння інсуліносенситайзер метформін за виразністю панкреопротекторного впливу, на даній моделі патології переважає вітамін Е [246, 247].

Досліджувана ПФК сприяла збільшенню загальної та чисельності панкреатичних островців III-класу та збереженню чисельності ПО I-II класу і зменшенню спустошення центральних зон від бета-клітин та ознак дистрофії інсуліноцитів. За виразністю панкреопротекторної дії ПФК дещо поступається препаратам порівняння вітаміну Е та метформіну [246, 247].

3.2 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на масу тіла, вуглеводний обмін та стан підшлункової залози в умовах експериментального метаболічного синдрому у сирійських хом'яків

3.2.1 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на масу тіла та вуглеводний обмін у хом'яків в умовах експериментального метаболічного синдрому

Утримання золотавих хом'яків на гіперкалорійній кафе-дієті впродовж семи тижнів призвело до ожиріння тварин: приріст маси тіла у хом'яків із групи КП був достовірно у 4,5 разу вищим ($p < 0,05$), ніж у групі ІК.

У тварин із групи КП також спостерігалася виражена гіперглікемія та гіперінсулінемія, про що свідчить достовірне підвищення рівня глюкози та інсуліну – в 1,4 разу відповідно ($p < 0,05$) порівняно з показниками у тварин із групи ІК (табл. 3.5). Таке одночасне підвищення рівня глюкози та інсуліну є ознакою ІР. Розрахований індекс НОМА-ІР, який достовірно зріс у 1,8 разу ($p < 0,01$) порівняно з групою ІК (табл. 3.5) підтверджує розвиток ІР. Це свідчить про розвиток значних порушень вуглеводного обміну та формування ІР, що є однією з ключових патогенетичних ланок МС.

Зменшення в 1,9 разу ($p < 0,05$) запасів глікогену в печінці хом'яків з групи КП порівняно з тваринами з групи ІК (табл. 3.5) вказує на порушення утилізації глюкози у печінці та розвиток резистентності гепатоцитів до інсуліну. Внаслідок цього активуються процеси глікогенолізу та глюконеогенезу.

На тлі хронічної гіперглікемії спостерігалася підвищення рівня HbA1c в 1,2 разу ($p < 0,05$) порівняно з групою ІК, що може свідчити про посилення глікозилювання білків за умов МС.

Таблиця 3.5

**Вплив ПФК та препаратів порівняння на показники метаболізму глюкози у хом'яків з ЕМС
та приріст маси тіла, n=6, Me (LQ;UQ)**

Показники Групи тварин	Приріст маси тіла за 7 тижнів, г	Інсулін, МЕ/л	Глюкоза, мМ/л	НОМА-IR	HbA1c, %	Глікоген, мг/100г
1	2	3	4	5	6	7
Інтактний контроль (ІК)	12,00 (10,00; 13,00)	0,52 (0,42; 0,55)	3,33 (3,25; 3,40)	0,08 (0,07;0,08)	3,72 (3,67; 3,76)	1950 (1897; 2016)
Контрольна патологія (КП)	54,50* (50,00; 60,00)	0,74* (0,59; 0,80)	4,78* (4,01; 5,02)	0,14* (0,12; 0,17)	4,62* (4,14; 4,78)	1003* (976; 1022)
ЕМС + ПФК 25,8 мг/кг	15,00@# (12,00; 19,00)	0,49@ (0,44; 0,55)	4,00@ € (3,60; 4,45)	0,09@# (0,08; 0,10)	4,14@ (3,89; 4,42)	1654* @€# (1644; 1697)

Продовження табл. 3.5

1	2	3	4	5	6	7
ЕМС + Вітамін Е, 100 мг/кг	31,00* [@] (23,00; 33,00)	0,65 (0,61;0,68)	4,61* ^{/€} (4,46; 4,90)	0,13* [€] (0,11; 0,14)	4,52* [€] (4,42; 4,70)	1408* ^{@€} (1394; 1455)
ЕМС + Метформін, 60 мг/кг	17,50 [@] (8,00; 19,00)	0,53 (0,48; 0,56)	3,90 [@] (3,60; 4,00)	0,09 [@] (0,08; 0,10)	4,07 [@] (3,89;4,14)	1966 [@] (1916; 2041)

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо тварин інтактного контролю (ІК), $p < 0,05$;
2. @ – відмінності статистично значущі щодо тварин контрольної патології (КП), $p < 0,05$;
3. € – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили метформін, $p < 0,05$;
4. # – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили вітамін Е, $p < 0,05$;
5. n – кількість тварин у групі.

Про порушення процесів утилізації глюкози свідчили також результати ПТТГ, при відтворенні якого глікемія зростала відповідно в 1,75; 1,28; 1,36; 1,47 та 1,37 разу ($p < 0,05$) в усі періоди: 0, 15, 30, 45 хв, що також відображає збільшення площі під глікемічною кривою (в 1,41 разу; $p < 0,05$) у тварин з групи КП (табл. 3.6).

Отже, зміни показників вуглеводного обміну у золотавих хом'яків, які перебували на гіперкалорійній кафе-дієті, підтверджують формування МС, що проявляється гіперглікемією, компенсаторною гіперінсулінемією, ІР, активізацією процесів глікогенолізу в печінці та підвищеним рівнем глікозильованого гемоглобіну.

Препарат порівняння, інсуліносенситайзер метформін за умов МС у хом'яків сприяв нормалізації усіх досліджуваних показників вуглеводного обміну: рівню глікемії, в тому числі і за умов ПТТГ, інсулінемії, глікованого гемоглобіну, індексу НОМА-ІР. Дані результати підтверджують відому ефективність метформіну при МС, його здатність зменшувати інсулінорезистентність тканин і глікозильовання білків. Препарат сприяв збереженню рівня глікогену у печінці тварин, що свідчить про збережену здатність гепатоцитів поглинати глюкозу і використовувати її для синтезу глікогену. Також на тлі дії метформіну маса тіла тварин дещо підвищувалася практично на рівні тварин з групи ІК.

Інший препарат порівняння вітамін Е дозою 100 мг/кг не призводив до статистично значущих позитивних змін досліджуваних показників.

Введення хом'якам ПФК в дозі 25,8 мг/кг протягом 14 днів разом із кафе-дієтою сприяло позитивним змінам показників вуглеводного обміну: зменшенню рівня гіперглікемії в 1,2 разу ($p < 0,05$), гіперінсулінемії в 1,5 разу ($p < 0,05$) порівняно з тваринами групи КП, сприяло вірогідному зниженню рівня глікованого гемоглобіну HbA_{1c} на 10,4% ($p < 0,05$). На тлі дії ПФК рівень глікогену у печінці хом'яків був вірогідно вищим порівняно з тваринами КП, що свідчить про його здатність знижувати рівень ІР.

Таблиця 3.6

**Вплив ПФК та препаратів порівняння на рівень глікемії за умов ПТТГ (глюкоза – 3 г/кг)
у сирійських хом'яків з ЕМС, n=6, Me (LQ;UQ)**

Показники Групи тварин	Рівень глюкози, мМ/л					AUC, мМ/л/хв
	вихідний	15 хв	30 хв	60 хв	120 хв	
Інтактний контроль (ІК)	3,38 (3,26; 3,52)	5,54 (5,07; 6,14)	6,53 (6,29; 6,66)	6,75 (6,45; 7,00)	5,26 (5,11; 5,30)	718 (711; 739)
Контрольна патологія (КП) (нелікований ЕМС)	5,9* (5,65; 6,19)	7,1* (6,68; 7,62)	8,85* (8,13; 9,47)	9,95* (9,14; 10,46)	7,23* (6,61; 7,26)	1015* (930; 1064)
ЕМС + ПФК, 25,8 мг/кг	5,19*/@/€ (4,74; 5,52)	6,14@ (5,45; 6,29)	6,87@ (6,34; 7,45)	7,04@ (6,24; 8,14)	5,59@# (5,42; 6,12)	748@ (438; 866)
ЕМС + Вітамін Е, 100 мг/кг	5,43*/@/€ (5,28; 5,52)	6,22@/€ (5,90; 6,39)	7,39@ (7,15; 7,89)	7,47@ (6,77; 7,88)	6,76*€/€ (6,11; 6,96)	853*€/€ (754; 886)
ЕМС + Метформін, 60 мг/кг	4,05 */@ (4,00; 4,18)	5,27@ (5,21; 5,32)	6,12@ (5,84; 6,74)	6,36@ (6,00; 6,59)	5,71@ (5,40; 6,10)	699@ (699; 749)

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо тварин інтактного контролю (ІК), $p < 0,05$;
2. @ – відмінності статистично значущі щодо тварин контрольної патології (КП), $p < 0,05$;
3. € – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили метформін, $p < 0,05$;
4. # – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили вітамін Е, $p < 0,05$;
5. n – кількість тварин у групі.

Про здатність ПФК запобігати розвитку ІР свідчать і результати ПТТГ: відбувалось статистично значуще порівняно з КП зниження вихідного рівня глікемії та в усі досліджувані терміни на 15, 30, 60 та 120 хв. (табл. 3.6) та зниження площі під глікемічною кривою в 1,4 разу ($p < 0,05$). Приріст маси тіла тварин на тлі введення ПФК був практично на рівні інтактного контролю. Отримані результати свідчать про певний нормалізувальний вплив ПФК на вуглеводний обмін і його здатність запобігати розвитку ІР і глікозилюванню білків.

За виразністю нормалізувального впливу на моделі ЕМС у хом'яків ПФК поступався препарат порівняння метформіну та перевершував препарат порівняння вітамін Е.

3.2.2 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан підшлункової залози в умовах експериментального метаболічного синдрому у хом'яків

Метою даного фрагменту роботи було встановити вплив ПФК на стан підшлункової залози хом'яків за умов ЕМС, оскільки важливим напрямком дії лікарських засобів при лікуванні МС є підвищення чутливості тканин організму до дії інсуліну, що надає можливість фізіологічно нормалізувати обмін речовин [27].

Підшлункова залоза інтактних сирійських хом'яків подана двома відділами: екзокринним та ендокринним. Екзокринна складова залозистої тканини мала класичну будову. Часточки невеликі за розміром, сполучнотканинні перетинки між часточками виражені помірно. Міжчасточкові та внутрішньочасточкові вивідні протоки розширено, часто в них було видно згущений секрет. Ацинуси залозок розташовані з високою щільністю, вистелені клітинами з типовим розподілом цитоплазми на базофільну, що містить ядро, і еозинофільну, що містить гранули зимогену, зони, співвідношення яких приблизно коливалося у межах 1:1– 1:1,5.

Практично у всіх тварин були простежені помірні ознаки ліпоматозу – заміщення жировою тканиною екзокринної паренхіми. Ендокринна складова підшлункової залози представлена ПО переважно овальної форми, які не завжди достатньо чітко відокремлені від ацинарної тканини. Чисельність ПО становила в середньому 23,8 одиниць на мікропрепарат: дуже дрібних (I класу) було 4,97%, дрібних (II класу) – 27,63%, середніх (III класу) – 60,6%, великих (IV класу) – 5,95%. Надвеликі ПО (V класу) складали 0,84% і визначалися не у всіх мікропрепаратах (рис. 3.10). Острівці були рівномірно заповнені клітинами, ядра яких достатньо чітко розрізнялися за інтенсивністю забарвлення (рис. 3.11). За даними літератури бета-клітини ПО хом'яків містять доволі крупні темні ядра, альфа-клітини містять бліді, трохи менші за розміром ніж у бета-клітин, ядра. Чисельність бета-клітин у ПО за альфа-клітин. Чітка топографія клітин з різними за забарвленням ядрами у ПО хом'яків відсутня, для них характерне більш хаотичне розташування їх у острівці [248].

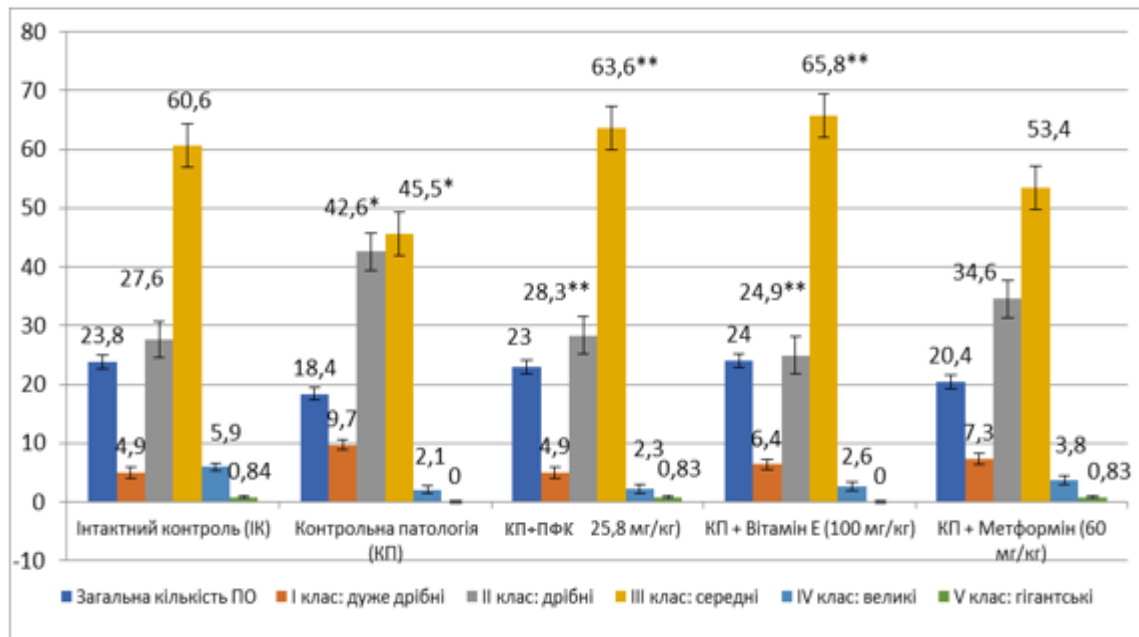


Рис. 3.10 Вплив досліджуваних засобів на стан інкреторного апарату підшлункової залози золотавих хом'яків за умов МС

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо тварин ІК, $p < 0,05$;
2. ** – відмінності статистично значущі щодо тварин КП, $p < 0,05$.

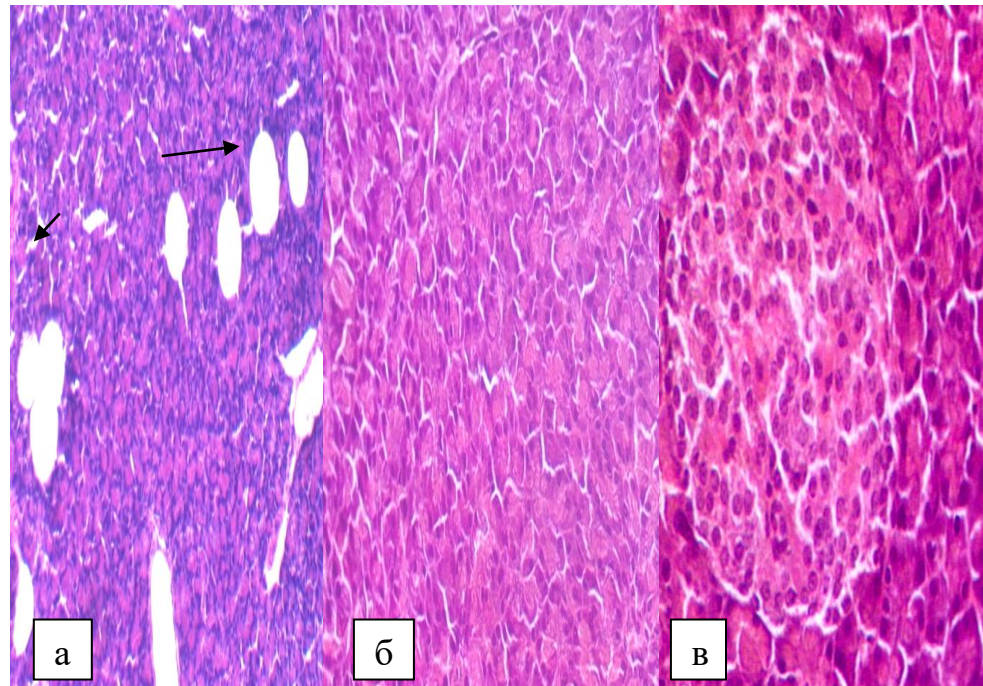


Рис. 3.11. Мікропрепарат підшлункової залози інтактних сирійських хом'яків: а – помірні ознаки ліпоматозу – осередки жирової тканини у екзокринній паренхімі (x100); б – екзокринна паренхіма представлена численними, щільно розташованими ацинусами, ацинарні клітини з типовим розподіленням цитоплазми на різні за забарвленістю зони (x200); в – панкреатичний острівець рівномірно заповнений клітинами, ядра яких помірно різняться за величиною та ступенем забарвленості (x250). Гематоксилін-еозин.

Навантаження хом'яків кафе-дістою впродовж семи тижнів призвело до певних змін у ендокринному апараті підшлункової залози. Загальна кількість ПО на мікропрепаратах зменшилася до 18,4 одиниць (на 22,7%). Виразно збільшилася відсоткова частка ПО I-го і II-го класу – в середньому у 1,6 разу (з перевагою дуже дрібних острівців). Частка ПО III-го класу, навпаки, зменшилася на 24,7%, а IV класу – у 2,8 разу (рис. 3.9).

На світлооптичному рівні у деяких острівцях простежені різні ділянки спустошеності від клітин, спостерігали зменшення наявності клітин з темними ядрами (бета-клітин), гіпертрофію частини таких ядер, появу

деструкційно змінених ядер (пikноз, різної виразності каріолізис), вакуолізацію цитоплазми. Відмічали також деяке «нівелювання» диференціальних відмінностей між ядрами ендокриноцитів (рис. 3.12). Подібні зміни інсулярного апарату свідчать про певну його виснаженість.

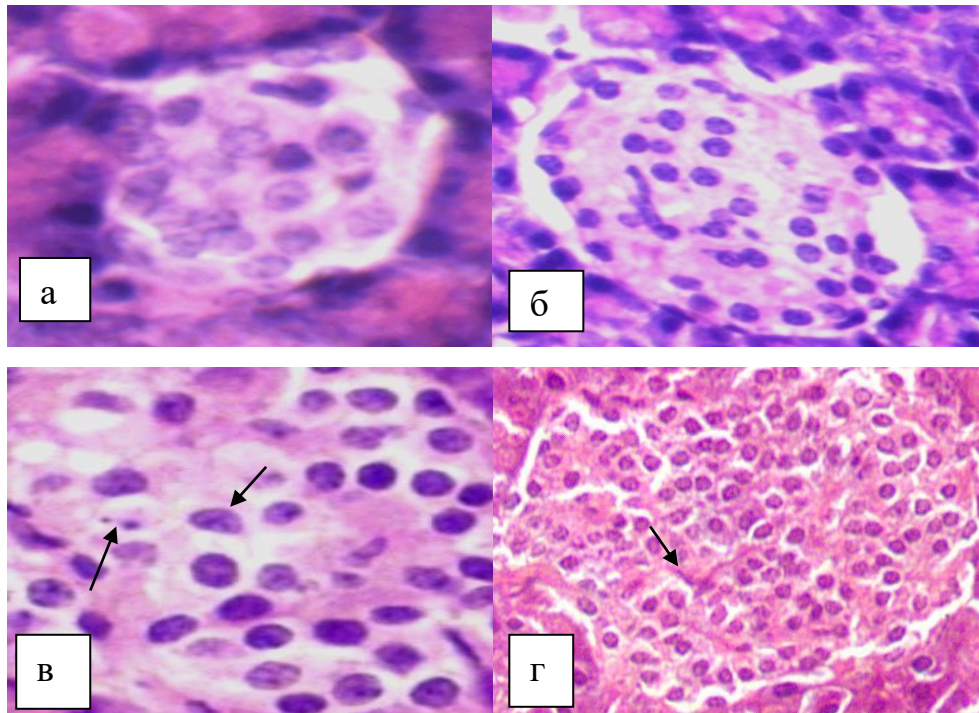


Рис. 3.12 Мікропрепарат підшлункової залози сирійських хом'яків із ЕМС: а – виразне зменшення клітин з темними ядрами у острівці, пікноз частини темних ядер; б – ділянки спустошеності клітин у ПО; в – вакуолізація цитоплазми клітин; г – деструкція частини ядер, певне «нівелювання» диференціальних відмінностей між ядрами ендокриноцитів. Гематоксилін-еозин. а-в – х400, г – х250.

У більшості сирійських хом'яків групи КП у екзокринній складовій залозистої паренхіми виявлені різної виразності ознаки ліпоматозу. У частини тварин ядра деяких ацинарних клітин були гіпертрофовані, цитоплазма – вакуолізована. Місцями у панкреоцитах ацинусів збільшена еозинофільна зона цитоплазми. Іноді простежувались дрібні ділянки паренхіми, які містять клітини з цілком базофільною цитоплазмою, рисунок

ацинусів при цьому не визначався. У одного хом'яка виявлено ознаки розвинутого склерозу паренхіми (рис. 3.13).

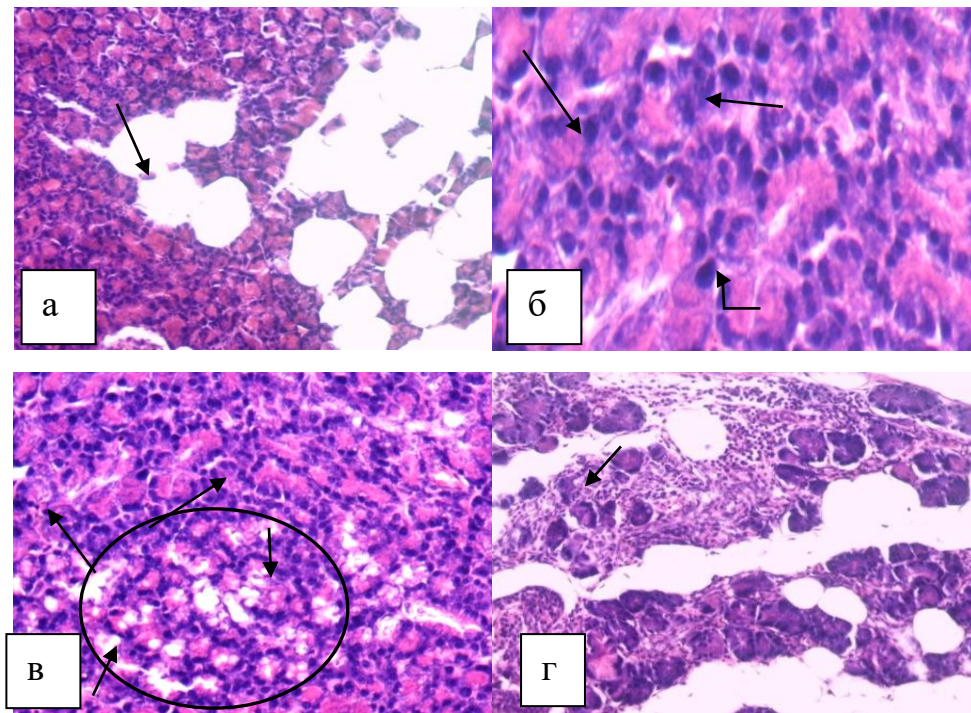


Рис. 3.13 Мікропрепарат підшлункової залози сирійських хом'яків із ЕМС: а – ліпоматоз (заміщення паренхіми жировою тканиною, x100); б – гіпертрофія частини ядер панкреоцитів (x400); в – вакуолізація цитоплазми клітин (x250); г – склероз паренхіми (x200). Гематоксилін-еозин.

Після введення препарату порівняння вітаміну Е на тлі кафе-дієти у ряді тварин простежувалися ознаки ліпоматозу, за виразністю співставні з контрольною патологією. В той же час, стан практично всіх панкреатичних островців на світлооптичному рівні покращено. Насиченість островців клітинами виразна, розподіл їх у різних зонах островців рівномірний. Достатньо чітко диференціювання клітин за станом ядра, хоча на погляд більш представлені клітини з світлим ядром. Майже не проглядалися збільшені та деструктивні ядра. В екзокринній паренхімі рисунок ацинусів чіткий, розподіл цитоплазми панкреоцитів на еозинофільну та базофільну зони в основному відповідає нормальному. Менш виразні прояви гіпертрофії

ядер панкреоцитів, ознаки вакуолізації цитоплазми клітин відсутні (рис. 3.14). Морфометричні виміри показали, що у зрізах органу на мікропрепаратах збільшилася загальна чисельність ПО, практично досягаючи рівня інтактного контролю, майже відновився відсотковий розподіл островців по класах (рис. 3.14)

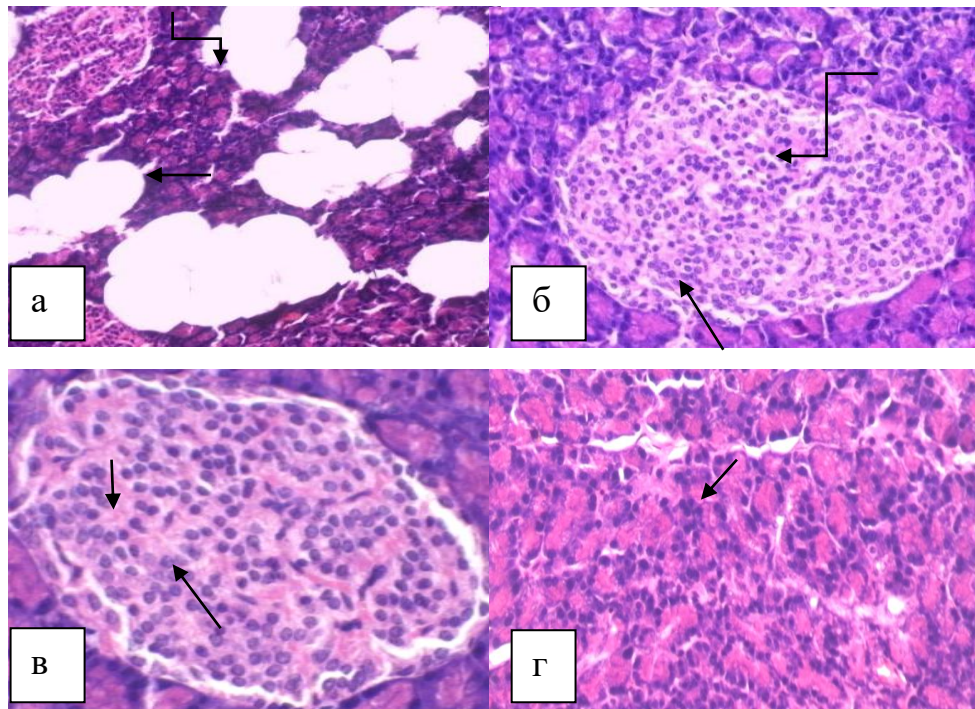


Рис. 3.14 Мікропрепарат підшлункової залози сирійських хом'яків із ЕМС, яким в/ш вводили вітамін Е дозою 100 мг/кг: а – виразний ліпоматоз (x100); б – достатня насиченість островця клітинами (x200); в – практично відсутність деструктивних та гіпертрофованих ядер, більша представленість у островці клітин з світлими ядрами (x250); г – помірна гіпертрофія ядер панкреоцитів (x200). Гематоксилін-еозин.

Після лікування тварин із МС препаратом порівняння метформіном морфологічні характеристики інкреторного апарату хом'яків покращувалися порівняно з контрольною патологією. Значна частина островців була виразно більш рівномірно заповнена клітинами. У островцях різних класів видно присутність численних клітин з темними ядрами, навіть у островцях з вогнищевим «спустошенням» клітин. У островцях кількість деструктивно

змінених ядер була зменшеною. У екзокринній паренхімі залозистої тканини виразність ліпоматозу варіювала у різних тварин. Помітних змін у стані ацинусів не помічено (рис. 3.15).

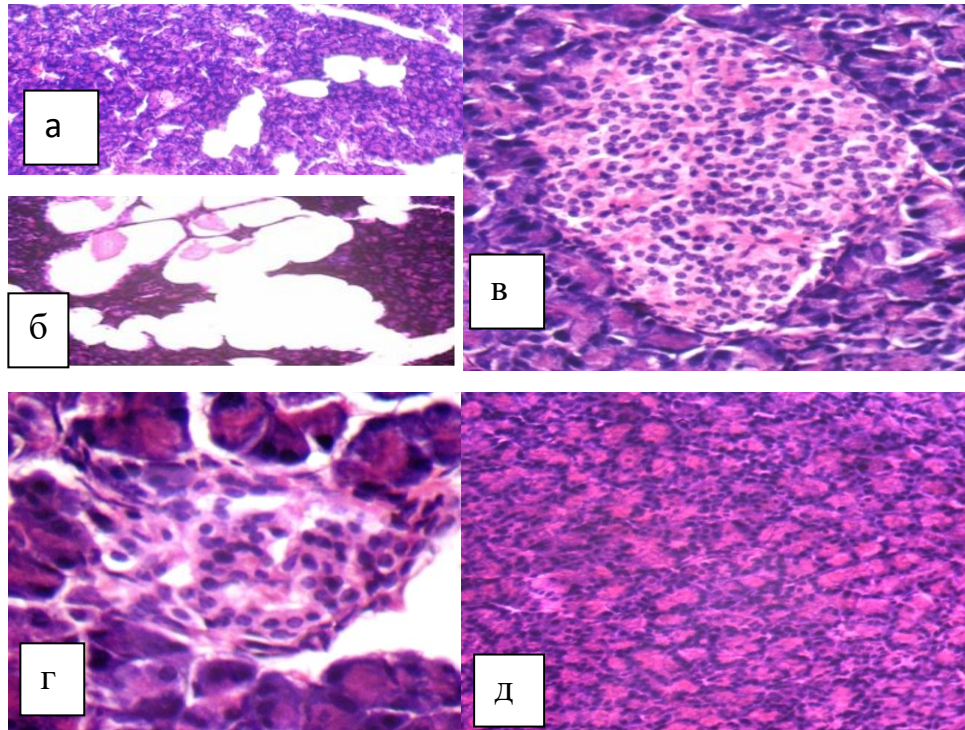


Рис. 3.15 Мікропрепарат підшлункової залози сирійських хом'яків із ЕМС, яким в/ш вводили метформін дозою 60 мг/кг: а-б – різні за виразністю ознаки ліпоматозу (х100); в – виразна насиченість острівця клітинами, серед яких багато з темними ядрами, помітне зниження деструктивних ядер (х200); г – наявність достатньої кількості клітин з темними ядрами, незважаючи на певні ознаки спустошення острівця (х250); нормальний стан ацинусів (х100). Гематоксилін-еозин.

За даними морфометрії загальна кількість панкреатичних острівців на зрізах складала 20,4 одиниці. Частка острівців I-го і II-го класів зменшилася в середньому на 17,3% порівняно з контрольною патологією. Більш ніж на 17% збільшилася частка острівців III-го класу, а також суттєво збільшилася кількість острівців IV-го класу (рис. 3.10).

Уведення на тлі кафе-дієти ПФК помітно покращило гістоархітектуру ПО переважної більшості хом'яків. ПО різного класу були густо «насичені» клітинами, серед яких багато з темними ядрами. Морфологічний стан клітин свідчить про їх нормальний функціональний стан. Лише у одного хом'яка частина ПО була з ознаками вогнищового клітинного спустошення, вакуолізації клітин, деструкції частини ядер (рис. 3.16).

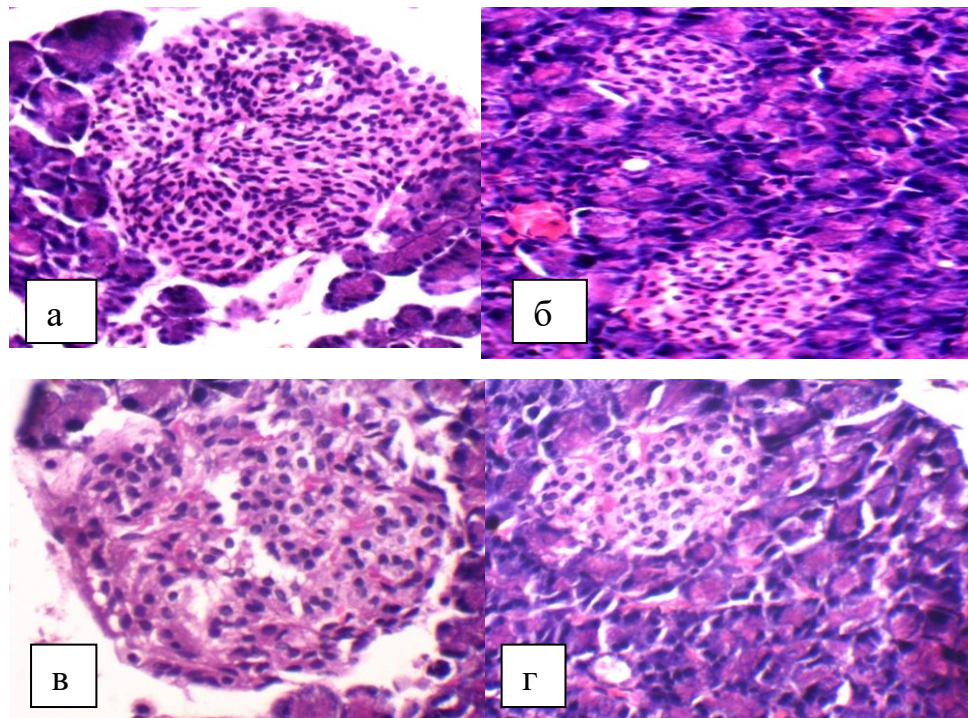


Рис. 3.16 Мікропрепарат підшлункової залози сирійських хом'яків із ЕМС, яким в/ш вводили ПФК дозою 25,8 мг/кг: а-б – панкреатичні островці різного класу, «насичені» рівномірно розташованими клітинами (x200); в-г – незначної виразності клітинна спустошеність, вакуолізація частини клітин, деструкція деяких ядер (x250). Гематоксилін-еозин.

Показники морфометрії підтвердили позитивний вплив ПФК на інкреторний апарат хом'яків. Численність ПО, відсотковий розподіл їх по класах достовірно ($p < 0,05$) перевищували аналогічні показники у тварин контрольної патології і майже відповідали інтактному контролю (рис. 3.9).

У екзокринній паренхімі ознаки ліпоматозу у різних тварин групи варіювали, проте не перевищували за виразністю аналогічні ознаки у інтактних тварин. Ацинарний рисунок збережено. Відмічено гіпертрофію ядер панкреатитів у частини ацинусів (рис. 3.17).

Таким чином, після споживання протягом 7 тижнів кафе-дієти у підшлунковій залозі сірійських хом'яків виявляються певні ознаки виснаженості інсулярного апарату підшлункової залози, про що свідчить: по перше, зниження «якості» частини бета-клітин у острівцях, зменшення самої наявності цих клітин, по-друге, збільшення відносної частки дуже дрібних та дрібних і зменшення частки середніх ПО.

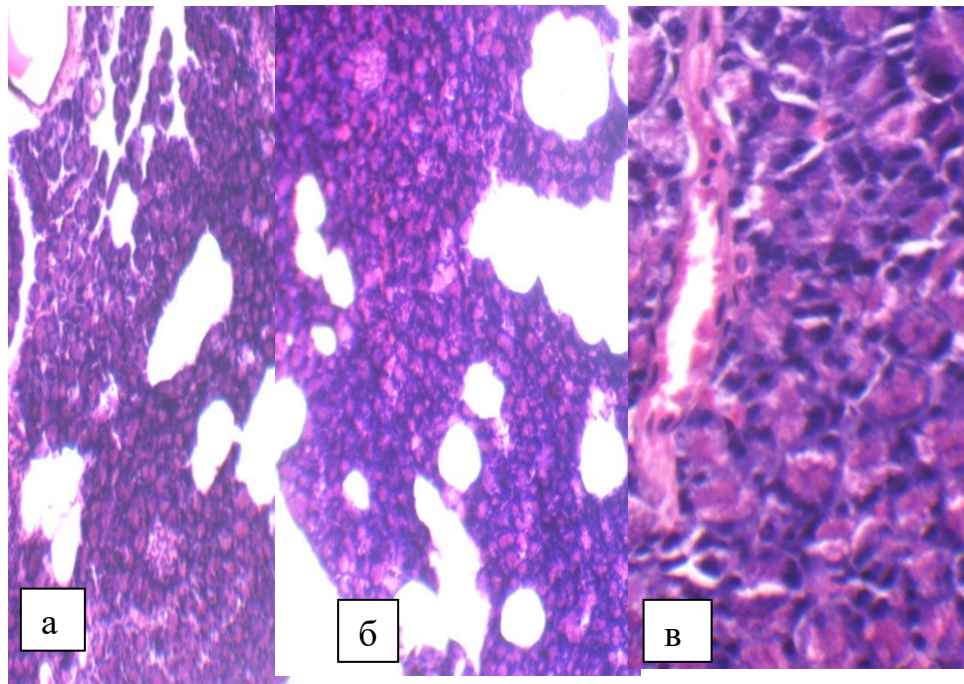


Рис. 3.17 Мікропрепарат підшлункової залози сірійських хом'яків із ЕМС, яким вводили ПФК дозою 25,8 мг/кг: а-б – варіабельні за виразністю ознаки ліпоматозу (x100); в – гіпертрофія ядер частини панкреоцитів (x250). Гематоксилін-еозин.

За даними літератури [245] ці ознаки є наслідком функціонування панкреатичних бета-клітин у посиленому режимі гіперсекреції ними інсуліну

(для інактивації підвищеного рівня цукру в крові, викликаного введенням значної кількості вуглеводів та жирів,) та виснаження, що призводить до їх загибелі. Внаслідок цього зменшується загальна чисельність їх популяції. Морфологічно це проявляється у гіпертрофії, дистрофії клітин, різному ступеню спустошеності острівців. Збільшення відносної частки острівців I-II-го класу та зменшення острівців III-го класу носить компенсаторний характер і є намаганням органу відновити сумарну кількість «працюючих» бета-клітин [245]. У екзокринній паренхімі залозистої тканини аліментарне перевантаження жирів і вуглеводів при відносному дефіциті білку призводить до функціональних змін частини панкреоцитів (зміна розмірів еозин- та базофільної зон цитоплазми, вакуолізація цитоплазми клітин, гіпертрофія ядер), що також є морфологічним проявом певних пристосувальних реакцій органу [248].

Досліджуваний ПФК сприяє зменшенню напруження інсуліноцитів та панкреоцитів.

За виразністю коригуючого впливу на стан підшлункової залози хом'яків в умовах МС ПФК не поступається препаратам порівняння вітаміну Е та метформіну.

Отже, у хом'яків із моделлю МС викликаного, споживанням кафе-дієти з вмістом жирів понад 40 % і з заміною питної води на 10 % розчин фруктози, гістологічно встановлено ознаки виснаженості інсулярного апарату підшлункової залози: зниження «якості» частини бета-клітин у острівцях, зменшення чисельності цих клітин та збільшення відносної частки дуже дрібних та дрібних і зменшення частки середніх панкреатичних острівців.

Досліджувана ПФК сприяв зменшенню напруження інсуліноцитів та панкреоцитів хом'яків з ЕМС [249].

Встановлено, що за виразністю коригуючого впливу на стан підшлункової залози хом'яків за умов МС ПФК не поступається препаратам порівняння вітаміну Е та метформіну.

Висновки до розділу 3

Отримані результати свідчать про певний нормалізуючий вплив ПФК на вуглеводний обмін і його здатність запобігати розвитку ІР і глікозилюванню білків на моделях МС у щурів та хом'яків. За виразністю нормалізуючого впливу на моделі ЕМС у хом'яків ПФК поступалася препаратом порівняння метформіну та перевершувала препарат порівняння вітамін Е.

За результатами гістологічного дослідження встановлено, що за виразністю коригувального впливу на стан підшлункової залози за умов МС у щурів ПФК дещо поступається препаратам порівняння вітаміну Е та метформіну, а на моделі МС у золотавих хом'яків не поступається препаратам порівняння вітаміну Е та метформіну.

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Dukhnich N. Yu., Mishchenko O. Ya., Larianovska Yu. B., Kalko K. O. Effect of complex pharmaceutical composition at the histostructure of the pancreas under the conditions of experimental metabolic syndrome in rats. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 2. P. 1192-1202. https://pharmacologyonline.silae.it/front/archives_2021_2
2. Kalko K., Dukhnich N., Mishchenko O., Khomenko V., Toziuk O. Prospects of complex pharmaceutical composition application for pharmacological correction of metabolic syndrome. *Čes. slov. farm.* 2023. Vol. 72(6). P. 287-295. DOI: 10.5817/CSF2023-6-28738346906. https://csfarmacie.cz/en/artkey/csf-202306-0004_prospects-of-x441-omplex-pharmaceutical-composition-application-for-pharmacological-correction-of-metabolic-s.php
3. Духніч Н. Ю., Калько К. О., Міщенко О. Я. Вплив полівітамінного комплексу на стан підшлункової залози хом'яків за умов експериментального

метаболічного синдрому. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25. № 3. С. 72-81. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC/article/view/14132>

4. Духніч Н. Ю., Міщенко О. Я., Калько К. О. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники глюкозного гомеостазу за умов експериментальної ІР. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи*: мат. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю НФаУ (м. Харків, 10 вересня 2021 р.). Харків: НФаУ, 2021. С. 563-564.
5. Духніч Н. Ю., Міщенко О. Я., Лар'яновська Ю. Б., Калько К. О. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на стан гістоструктури підшлункової залози за умов експериментального метаболічного синдрому у щурів. *Topical issues of pharmacology, clinical pharmacology and clinical pharmacy*: матер. наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, присвяченої десятиріччю кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ (м. Харків, 20-21 жовт. 2021 р.). Харків, 2021. С. 124-126.

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ПОЛІКОМПОНЕНТНОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА СТАН ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ТА ПЕЧІНКИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

4. 1 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан ліпідного обміну та структуру печінки у щурів з експериментальним метаболічним синдромом

4.1.1 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан ліпідного обміну у щурів з експериментальним метаболічним синдромом

Результати впливу ПФК на стан ліпідного обміну у щурів з експериментальним метаболічним синдромом наведені в таблиці 4.1.

У щурів з ЕМС було встановлено порушення ліпідного профілю порівняно з тваринами з групи інтактного контролю: зниження ХС ЛПВЩ в 1,37 разу ($p < 0,05$) та підвищення ТАГ, ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПНЩ відповідно у 2,0; 2,0 та 1,19 разу ($p < 0,05$) (табл. 4.1). При цьому рівень загального ХС був практично на рівні ІК.

Застосування ПФК сприяло достовірному зниженню вмісту ТАГ у 1,26 разу ($p < 0,05$); ХС ЛПДНЩ на 31 % ($p < 0,05$) та ХС ЛПНЩ на 13 % ($p < 0,05$) відносно тварин контрольної патології ($p < 0,05$) і практично не впливала на рівень загального ХС, підвищення якого було недостовірним порівняно з КП ($p > 0,05$). На тлі дії ПФК спостерігалось підвищення вмісту антиатерогенної фракції ліпідів - ХС ЛПВЩ у 1,5 разу ($p < 0,05$) відносно цього ж показника у тварин з ЕМС (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

**Вплив ПФК та препаратів порівняння на показники ліпідного профілю
за умов ЕМС у щурів, n=6, Me (LQ;UQ)**

Показники Групи тварин	Загальний ХС, мм/л	ТАГ, мм/л	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л
Інтактний контроль (ІК)	3,96 (3,50; 4,48)	0,77 (0,66; 0,84)	0,36 (0,30; 0,40)	1,56 (1,46; 1,66)	2,05 (2,00; 2,20)
Контрольна патологія (КП)	3,78 (3,20; 3,80)	1,53* (1,50; 1,58)	0,68* (0,64; 0,69)	1,86* (1,79; 1,90)	1,50* (1,42; 1,55)
ЕМС + ПФК, 25,8 мг/кг	4,00 (3,77; 4,10)	1,21*/@/# (1,18; 1,24)	0,47@ (0,44; 0,49)	1,62@ €/# (1,55; 1,68)	2,30@/# (2,10; 2,60)
ЕМС + Вітамін Е, 100 мг/кг	3,93 (3,80; 4,00)	1,69* (1,50; 1,87)	0,46@ (0,30; 0,55)	1,30*/@ (1,27; 1,33)	1,86@ (1,70; 1,95)
ЕМС+Метформін	3,64 (3,47; 3,85)	1,34*/@ (1,23; 1,45)	0,40@ (0,35; 0,44)	1,98* (1,91; 2,00)	1,98@ (1,68; 2,33)

Примітки:

1. * - відмінності статистично значущі щодо ІК, $p < 0,05$;
2. ** - відмінності статистично значущі щодо КП, $p < 0,05$;
3. @ - відмінності статистично значущі щодо тварин, які отримували метформін, $p < 0,05$
4. n – кількість тварин у групі.

За зниженням вмісту ТАГ у сироватці крові ПФК достовірно переважала препарати порівняння метформін (1,21 мм/л проти 1,34 мм/л) та вітамін Е (1,21 мм/л проти 1,69 мм/л). Ефект ПФК на рівень антиатерогенної ліпідної фракції був більш виразним: встановлено збільшення вмісту ЛПВЩ

на 23 і 16 % відносно цього показника в групі тварин, які отримували вітамін Е та метформін (табл. 4.1).

Отже, за умов експериментального метаболічного синдрому у щурів встановлено здатність досліджуваної ПФК знижувати вміст атерогенних фракцій холестеролу ЛПДНЩ та ЛПНЩ і підвищувати вміст антиатерогенної фракції холестеролу ЛПВЩ. За виразністю нормалізувального впливу на вміст холестеролу ЛПВЩ ПФК перевершувала дію препаратів порівняння вітаміну Е та метформіну.

4.1.2 Вплив полікомпонентної фармацевтичної композиції на структуру печінки щурів за умов експериментального метаболічного синдрому

Враховуючи, що печінка відіграє важливу роль в обміні ліпідів, а при МС відбувається її пошкодження, доцільним було дослідити вплив досліджуваних засобів на структуру печінки щурів з моделлю МС.

Гістологічна будова печінки щурів групи ІК відповідала нормі. Часточковий малюнок тканини не виразний. Печінкові часточки склалися з тяжів гепатоцитів, які мали доволі чітку радіальну спрямованість. Межі часточок визначали за тріадами. Зони тріад вузькі. Стан епітелію кровоносних судин у тріадах та у інших судинах був у межах норми. Внутрішньочасточкові синусоїдальні гемокапіляри помірно розширені, містили помірну кількість лімфоїдних клітин. Клітини Купфера (зоряні ретикулоендотеліоцити) звичайні. Між паренхімою печінки та сполучною тканиною, що оточує гілки ворітної вени, видні невеликі щілини – простори Малла, складові системи лімфовідтоку у печінці [250], в них містяться незначна кількість лімфоцитів та макрофагів. Гепатоцити у балках мали характерну форму та розмір, цитоплазма рівномірно профарбована, оптично щільна, не містила включень, які б були видні при світловій мікроскопії. Ядра гепатоцитів нормохромні, центрально розташовані, містили 1, іноді 2

ядерця. Пул двоядерних клітин достатній. Фарбування суданом не виявило накопичення жиру у клітинах (рис. 4.1).

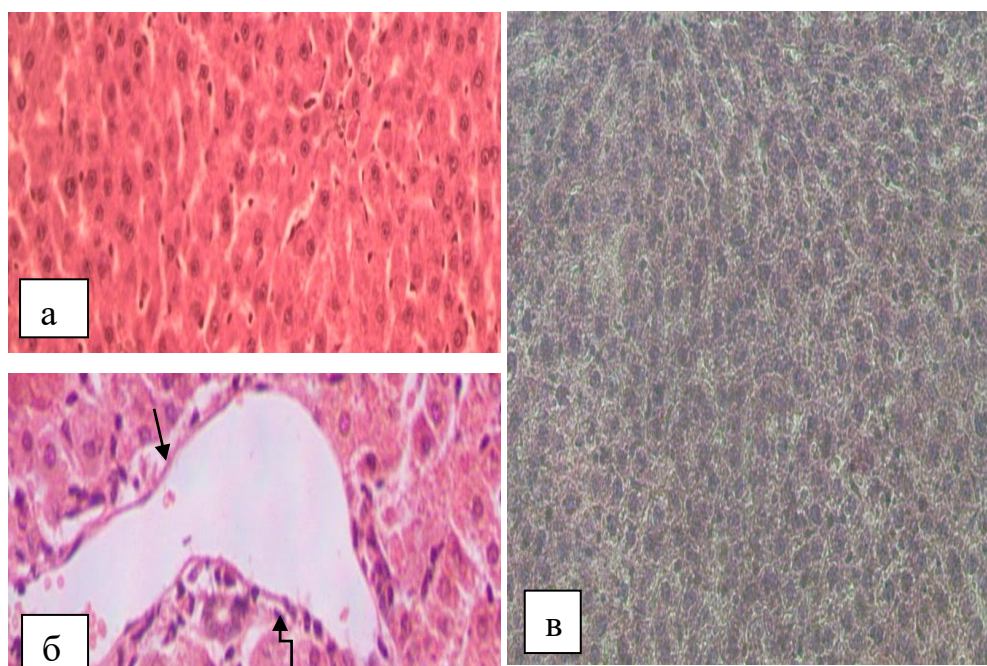


Рис. 4.1 Мікропрепарат печінки інтактної самки щура: нормальний стан гепатоцитів, синусоїдальних капілярів і клітин Купфера (а), простір Малла (стрілки) з незначною кількістю лімфоцитів та макрофагів (б) – гематоксилін-еозин; відсутність ліпідів у цитоплазмі гепатоцитів (в) – судан IV-гематоксилін. x250.

У печінці самок щурів з групи контрольної патології виявлена великовогнищева або дифузна вакуольна дистрофія гепатоцитів. Об'єм клітин візуально збільшено, вони набряклі. Ядра деяких клітин гіпертрофовані, інших – навпаки, блідо пофарбовані, доволі часто видно ознаки каріолізису. Навколо ядер, вздовж клітинних мембран видні залишки слабкоеозинофільної зернистої цитоплази, клітинні межі достатньо чіткі. На більшості ділянок гепатоцити щільно прилягають одні до одних, що призводить до виразного звуження просвітів синусоїдальних кровоносних капілярів, які видні завдяки клітинам Купфера (що знаходяться у

активованому стані). Як правило, балковий рисунок таких ділянок змазано. На деяких ділянках (без виразних ознак вакуольної дистрофії) просвіт гемокапілярів розширено, в деяких синусоїдах спостерігали картини стазу крові, складж еритроцитів (мікротромбування). Доволі часто спостерігали прояви порушення лімфотоку – розширення лімфатичних просторів Малла, інфільтрацію їх клітинами лімфоїдного ряду та макрофагами, міграцію лімфоцитів у паренхіму, формування лімфоїдних вузликів. Вакуольна дистрофія клітин поєднувалася з жировою дистрофією (фарбування суданом), ознаки якої коливалися за виразністю у різних шурів. Жирові включення мали дрібнокрапельний або пілоподібний характер, рівномірно заповнювали всю цитоплазму клітин, практично не впливаючи на локалізацію ядер (рис. 4.2).

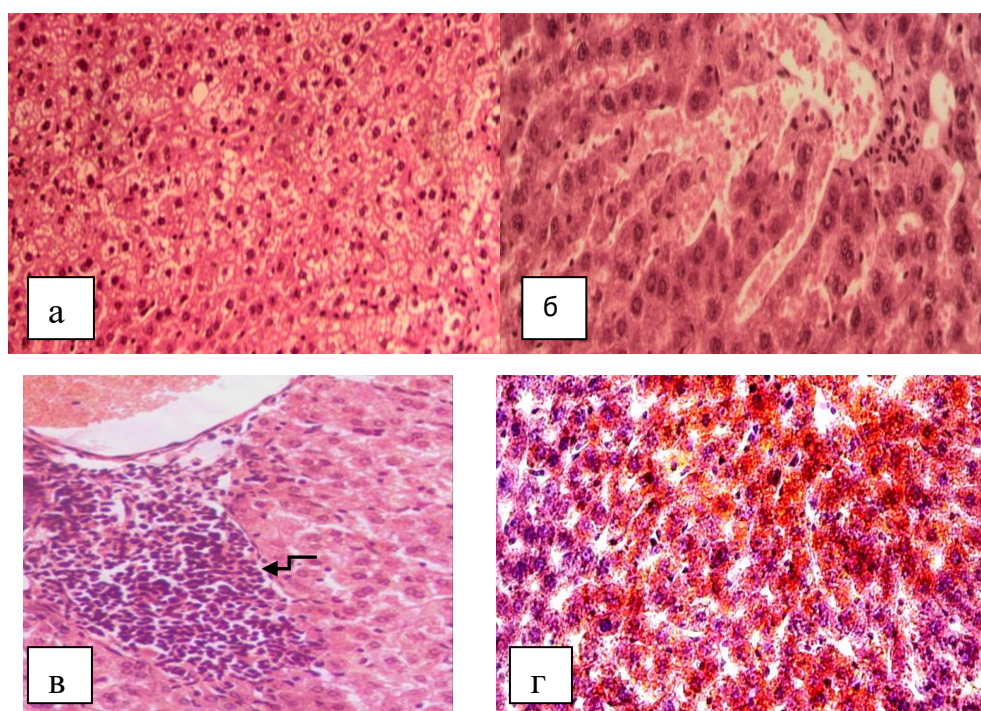


Рис. 4.2 Мікропрепарат печінки самки щура з ЕМС. Великовогнищева вакуольна дистрофія гепатоцитів, звуження синусоїдальних гемокапілярів, балковий рисунок змазано (а); просвіт гемокапілярів розширено, стаз, складж еритроцитів (б); скупчення лімфоцитів та макрофагів у розширеному просторі Малла (стрілки), міграція лімфоцитів у паренхіму печінки з

формуванням лімфоїдного вузлика (в); дрібнокрапельна жирова дистрофія гепатоцитів (г). а, б, в – гематоксилін-еозин, г – судан IV- гематоксилін. х250.

Застосування ПФК на тлі ЕМС мало позитивний вплив на стан печінки. У печінці переважної більшості тварин, які отримували ПФК, відсутня вакуольна та жирова дистрофія гепатоцитів, збережено балковий рисунок, наявність двоядерних гепатоцитів візуально не змінено. Лише у окремих самок у прилеглих до зони тріад ділянках часточок помічено менш виразні ніж у контрольної патології ознаки вакуольної дистрофії (з значно менш виразною гіпертрофією клітин і, відповідно, звуженням просвіту гемокапілярів). Візуально розширення лімфатичних просторів Малла, міграція лімфоцитів та макрофагів, формування тимчасових лімфоїдних вузликів простежено у меншому ступеню і не у всіх тріадах (рис. 4.3).

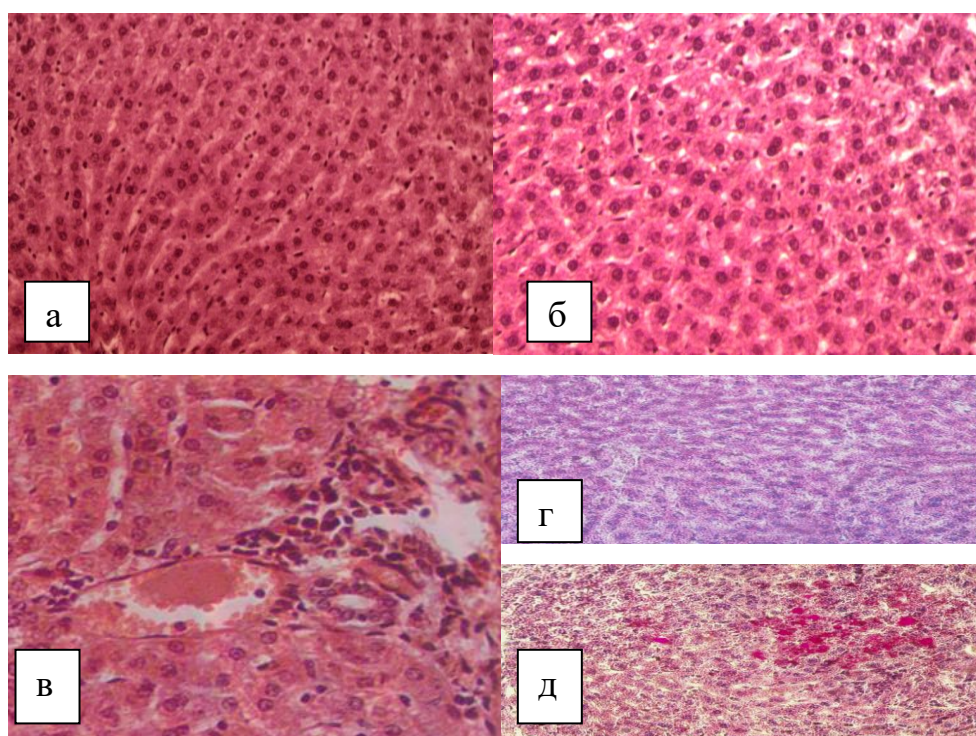


Рис. 4.3 Мікропрепарат печінки самки щура, яка на тлі ЕМС отримувала ПФК: відновлення нормального стану печінкової паренхіми (а); вогнищева вакуольна дистрофія гепатоцитів (б); зменшення розширення лімфатичного простору Малла, міграції лімфоцитів та макрофагів в ньому

(в); відсутність ознак жирової дистрофії (г), незначний осередок гепатоцитів з накопиченням жиру у цитоплазмі (д). а-в – гематоксилін-еозин. г-д – судан IV-гематоксилін. а-б – х250, в – х400, г-д – х200.

У поодиноких тварин виявлено накопичення дрібних крапель ліпідів у цитоплазмі окремих груп гепатоцитів (рис. 4.3).

У печінці тварин після введення на тлі харчового раціону, збагаченого фруктозою та ВКД, препарату порівняння метформіну було практично відсутнє порушення рисунку печінкових балок, вакуольна дистрофія клітин простежена в поодиноких випадках і носила дрібновогнищевий характер. В той же час, ще мало місце розширення частини лімфатичних просторів Малла, з міграцією лімфоцитів та макрофагів, формуванням тимчасових лімфоїдних вузликів. Фарбування суданом не виявило ознак жирової дистрофії гепатоцитів у більшості досліджених самок (рис. 4.4).

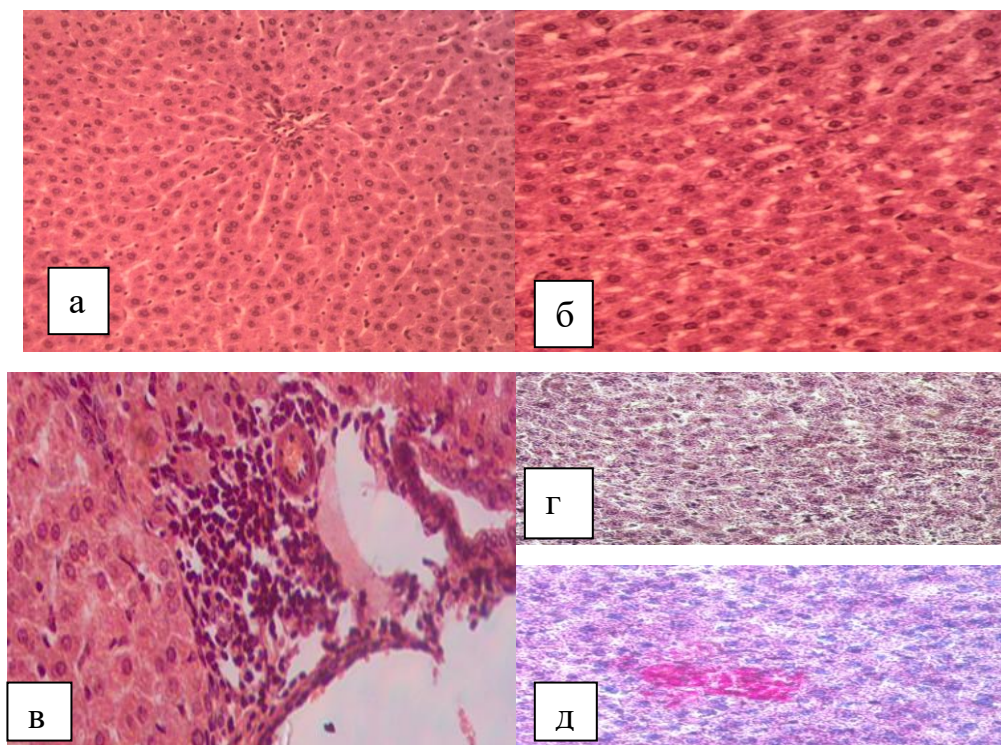


Рис. 4.4 Мікропрепарат печінки самки щура, яка на тлі ЕМС отримувала метформін: повне відновлення стану печінкової паренхіми (а); дрібновогнищева вакуольна дистрофія гепатоцитів (б); розширення простору

Малла, міграція лімфоцитів, формування тимчасового лімфатичного вузлика (в); відсутність ознак жирової дистрофії (г), незначний осередок гепатоцитів з накопиченням жиру у цитоплазмі (д). а-в – гематоксилін-еозин, х250. в-г – судан IV-гематоксилін, х200.

У печінці самок, що у лікувальному режимі отримували препарат порівняння вітамін Е, виявлена різна за виразністю вакуольна дистрофія гепатоцитів. У таких осередках (в залежності від розміру їх) в тій чи іншій мірі зберігався балковий рисунок, гепатоцити часто мали гіпертрофічні ядра. Часто простори Малла були розширені, заповнені лімфоцитами та макрофагами, мали місце формування тимчасових лімфатичних вузликів. У цитоплазмі гепатоцитів накопичувався жир, виразність якого корелювала з виразністю вакуольної дистрофії (рис. 4.5).

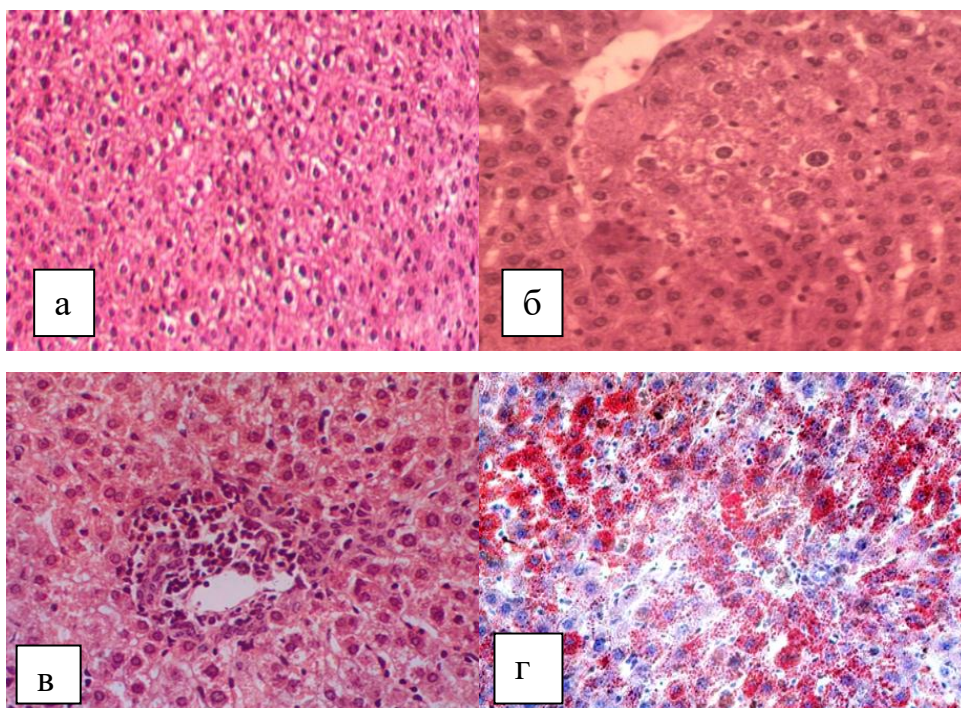


Рис. 4.5 Мікропрепарат печінки самки щура, яка на тлі ЕМС отримувала вітамін Е: коливання виразності вакуольної дистрофії (а, б); розширення простору Малла, міграція лімфоцитів, формування тимчасового лімфатичного вузлика (в); коливання виразності жирової дистрофії (г),

незначний осередок гепатоцитів з накопиченням жиру у цитоплазмі (д). а-в – гематоксилін-еозин, x250. г – судан IV-гематоксилін, x200.

Отже, виходячи з отриманих світлооптичних даних можна зробити наступні узагальнення: тривале комбіноване споживання вуглеводів (фруктози) та ВКД призводить до цілої низки патологічних змін у печінці щурів. Мікроскопічну картину печінкової паренхіми у досліджених тварин через 18 тижнів споживання фруктози і ВКД можна ідентифікувати як стеатоз (великовогнищевий чи дифузний), що виникає на тлі розвитку місцевої гіпоксії і порушення лімфотоку [251]. Порушення кровообігу виражалися у нерівномірному звуженні просвіту синусоїдальних кровоносних капілярів, стазі еритроцитів. Порушення лімфотоку були у вигляді дилатація лімфатичних просторів Малла, інфільтрації їх клітинами лімфоїдного ряду, міграції лімфоцитів у паренхіму, формуванні лімфоїдних вузликів. За даними літератури [251] розширення лімфатичних просторів Малла є ознакою напруженого стану шляхів тканинної несудинної мікроциркуляції, утруднення просування рідинових складових, що відводяться від печінкової часточки. Формування лімфоїдних вузликів є тимчасовим скупченням лімфоїдної тканини, яка створюється у відповідь на пошкодження – надлишкове надходження у організм жирів тваринного походження.

Досліджувана ПФК чинить певний протективний ефект як стосовно розвитку метаболічного синдрому, так і проявів стеатозу. У печінці морфологічно це проявляється у зменшенні поширення і виразності жирової дистрофії гепатоцитів.

Препарат порівняння вітамін Е за виразністю антистеатозної дії поступається ПФК. Препарат порівняння метформін за виразністю гепатопротекторної дії на даній моделі патології перевершує ПФК.

4.2 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан ліпідного обміну та структуру печінки у хом'яків за умов експериментального метаболічного синдрому

4.2.1 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан ліпідного обміну у хом'яків за умов експериментального метаболічного синдрому

Отримані результати впливу ПФК та препаратів порівняння на стан ліпідного обміну у хом'яків за умов ЕМС наведені у таблиці 4.2.

За умов ЕМС у хом'яків встановлено порушення ліпідного профілю, про що свідчить достовірне порівняно з ІК підвищення у сироватці крові рівня ТАГ та атерогенної фракції ХС ЛПДНЩ відповідно в 2,4 та 1,6 разу ($p < 0,05$) та зниження антиатерогенної фракції ХС-ЛПВЩ в 1,25 разу (табл. 4.2). Така динаміка досліджуваних показників вказує на формування атерогенної дисліпідемії, що є фактором високого ризику розвитку ССЗ при МС [253].

Препарат порівняння метформін чинив виразний нормалізувальний вплив на ліпідний профіль хом'яків з моделлю ЕМС: достовірно знижував рівень ТАГ та ХС ЛПДНЩ відповідно в 2,1 разу та 2 рази ($p < 0,05$) та підвищував рівень ХС ЛПВЩ в 1,4 разу (табл. 4.2).

Вітамін Е сприяв достовірному порівняно з КП зниженню ТАГ в 1,4 разу ($p < 0,05$), проте не мав вірогідного впливу на рівень ХС ЛПДНЩ та антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ.

Під впливом досліджуваної ПФК встановлено достовірне порівняно з ПК зниження у сироватці крові рівня ТАГ та атерогенної фракції ХС ЛПДНЩ відповідно в 1,7 та 1,5 разу ($p < 0,05$) та підвищення антиатерогенної фракції ХС-ЛПВЩ в 1,2 разу (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Вплив ПФК та препаратів порівняння на показники ліпідного профілю
у хом'яків з ЕМС, n=6, Me (LQ;UQ)**

Показники Групи тварин	ТАГ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ХС ЛПДНЩ, ммоль/л
Інтактний контроль (ІК)	0,93 (0,84; 1,50)	2,17 (1,90; 2,23)	0,58 (0,52; 0,64)
Контрольна патологія (КП) (нелікований ЕМС)	2,23* (2,09; 2,40)	1,73* (1,58; 1,87)	0,95* (0,94; 1,11)
ЕМС + ПФК 25,8 мг/кг	1,33@ (1,12; 1,48)	2,07@€# (1,94; 2,20)	0,64@# (0,56; 0,84)
ЕМС + Вітамін Е, 100 мг/кг	1,59*@€ (1,42; 1,73)	1,84*€ (1,79; 1,86)	0,88*€ (0,85; 0,90)
ЕМС + Метформін, 60 мг/кг	1,08@ (0,97; 1,16)	2,53*@ (2,45; 2,65)	0,47@ (0,44; 0,52)

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо тварин ІК, $p < 0,05$;
2. @ – відмінності статистично значущі щодо тварин КП, $p < 0,05$;
3. € – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили метформін, $p < 0,05$;
4. # – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили вітамін Е, $p < 0,05$;
5. n – кількість тварин у групі.

За виразністю нормалізувального впливу на ліпідний профіль сироватки крові хом'яків з моделлю МС ПФК перевершувала препарат порівняння вітамін Е, проте поступалася препарату порівняння метформіну.

4.2.2 Вплив полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан печінки хом'яків за умов експериментального метаболічного синдрому

Враховуючи ліпідкорегувальну дію ПФК у хом'яків з моделлю МС, метою даного фрагменту роботи було встановити її вплив на структуру тканини печінки, нормальне функціонування якої є важливим у забезпеченні ліпідного та вуглеводного обміну.

Структура печінкової паренхіми у інтактних хом'яків була типовою для гризунів, складалася з часточок, межа між якими визначалася тільки по розташуванню триад – портальних трактів (зон проходження гілок печінкової артерії, воротної вени та жовчної протоки). Зони триад вузькі, сполучна тканина навкруги них була дуже обмежена за об'ємом. Печінкові часточки склалися з добре виразних балок – тяжів гепатоцитів, що мали радіальний напрямок (особливо від центральної вени). Гепатоцити в різних відділах печінкових часточок були характерної форми та розміру, цитоплазма рівномірно профарбована, оптично щільна, не містила включень видимих при світловій мікроскопії. Ядра гепатоцитів нормохромні, центрально розташовані, містили 1-2 ядерця. Кількість двоядерних гепатоцитів достатня. Синусоїдальні кровоносні капіляри (система вузьких каналів, що розташовані між печінковими балками) помірно розширені, містили звичайну кількість лімфоїдних клітин. Клітини Купфера без особливостей. Міжчасточкові та внутрішньочасточкові вени, центральні збиральні вени і артерії портальних трактів були без ознак повнокровності. Фарбування суданом не виявило накопичення жиру у цитоплазмі клітин: ШІК-реакція показала інтенсивну насиченість цитоплазми глікогеном (рис. 4.6).

У печінці всіх хом'яків, які отримували кафе-дієту, виявлена дифузна або великовогнищева вакуольна (переважно гідропічна та жирова) дистрофія гепатоцитів.

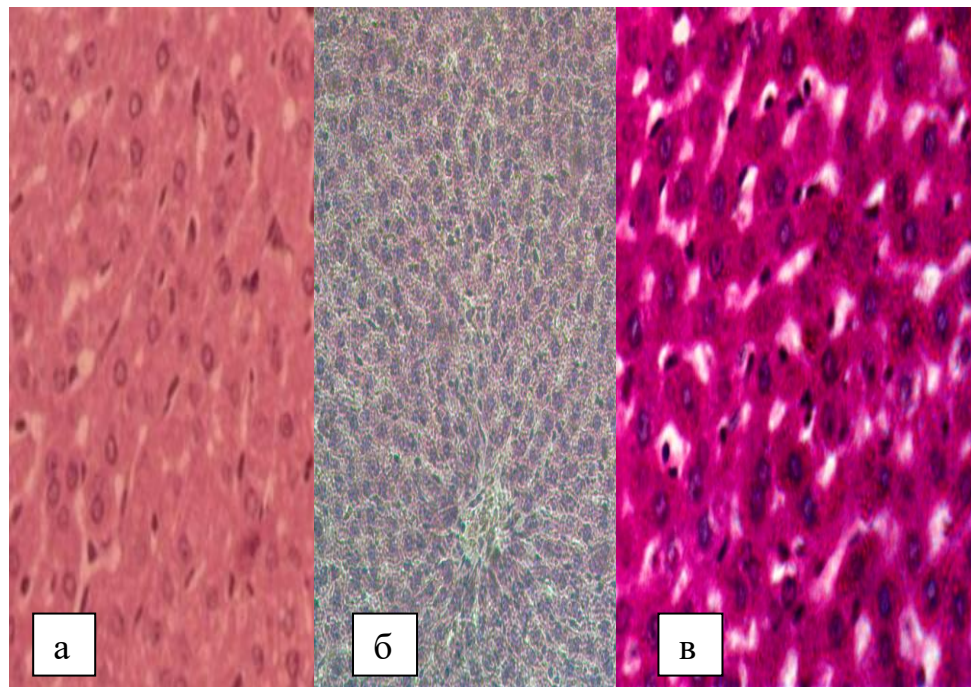


Рис. 4.6 Мікропрепарат печінки інтактних сирійських хом'яків:
 а – нормальний стан гепатоцитів у печінкових балках (гематоксилін-еозин);
 б – відсутність ліпідів у цитоплазмі гепатоцитів (судан IV-гематоксилін);
 в – насиченість цитоплазми гепатоцитів глікогеном (ШК-реакція- гематоксилін). x250.

Цитоплазма клітин містила різні за розміром оптично пусті ділянки, які дуже слабо фарбувалися еозином. Лише навколо ядер, вздовж клітинних мембран видні залишки слабкоеозинофільної зернистої цитоплазми. Клітинні межі достатньо чіткі, ядра деяких клітин з ознаками каріолізу (гідропічна дистрофія). Крім того, простежені різні за розміром ділянки з лізисом цілих груп гепатоцитів. Окрім оптично пустих ділянок з нерівними межами, у цитоплазмі гепатоцитів часто були простежені дрібні, чітко окреслені, округлі вакуолі (ліпідна дистрофія). Рисунок синусоїдальних капілярів простежувався слабо, радіальна спрямованість тяжів клітин змазана. Периваскулярно, у зонах триад, іноді в глибині часточки у частини тварин виявлена запальна круглоклітинна інфільтрація (рис. 4.7).

При постановці ШК-реакції знайдено значне зменшення насиченості глікогеном цитоплазми клітин або його відсутність. Фарбування суданом

підтвердило наявність крапель жиру у цитоплазмі багатьох клітин. Жирові краплі мали переважно дрібний характер, рівномірно заповнювали всю цитоплазму клітин, не викликали дислокації ядер (рис. 4.8).

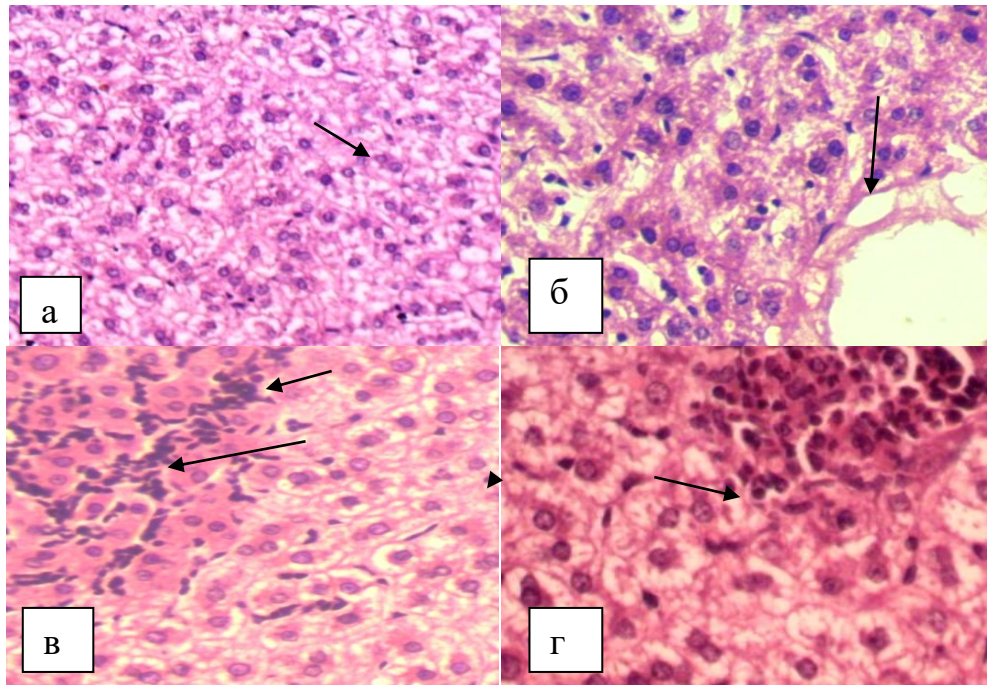


Рис. 4.7 Мікропрепарат печінки сирійських хом'яків із ЕМС:

а – дифузна вакуольна дистрофія гепатоцитів, дрібні ділянки лізису гепатоцитів (стрілки); б – крупний осередок лізису паренхіми; в – осередок круглоклітинної інфільтрації у часточці; г – запальний інфільтрат навколо судини. Гематоксилін-еозин. x250.

Уведення досліджуваної ПФК достатньо виразно покращувало мікроскопічний стан печінкової паренхіми хом'яків. Виразність вакуольної (гідропічно-ліпідної) дистрофії була знижена у перипортальних і проміжних зонах часточок і відсутня у центролобулярних зонах. Радіальний рисунок тяжів гепатоцитів був достатньо виразним, стан синусоїдальних капілярів нормальний. Клітинна інфільтрація у перипортальних зонах коливалася від помірної до слабкої (рис. 4.9).

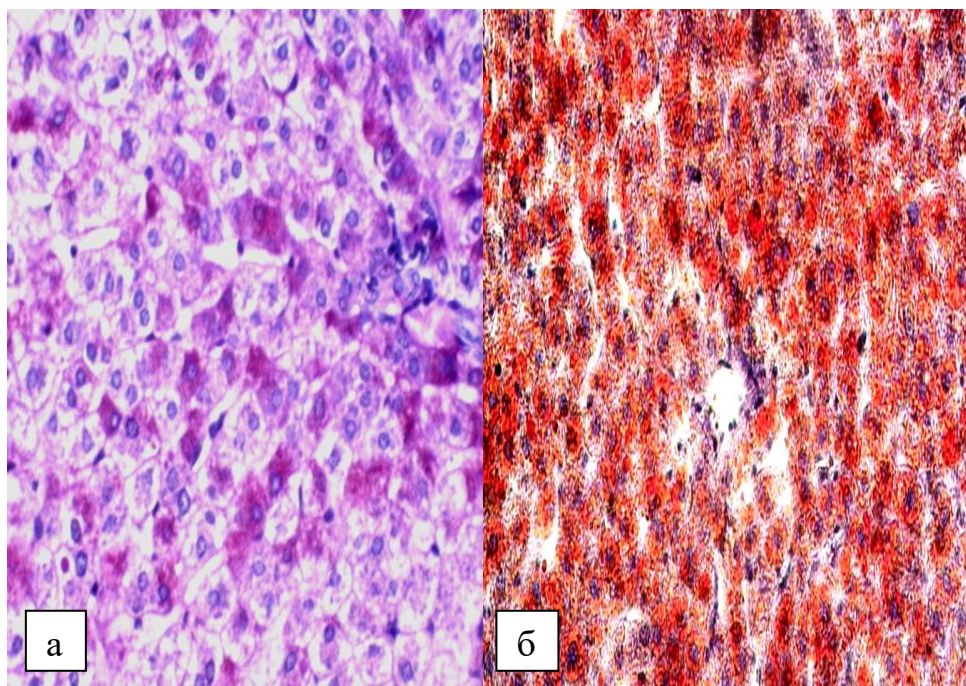


Рис. 4.8 Мікропрепарат печінки сирійських хом'яків із ЕМС:

а – виразне зниження насиченості гранул глікогену в цитоплазмі гепатоцитів (ШК-реакція – гематоксилін, x250); б – накопичення дрібних крапель жиру в клітинах (судан IV-гематоксилін, x200).

У гепатоцитах збільшена наявність глікогену, хоча певна частина клітин характеризувалася доволі низьким рівнем вуглеводу. Виразність стеатозу була знижена або ознаки його були відсутні (в залежності від локалізації клітин) (рис. 4.10).

У печінці тварин, яким вводили препарат порівняння вітамін Е, помітно меншою була виразність вакуольної (гідропічної та балонної) дистрофії, ознаки лізису гепатоцитів, хоча розповсюдженість залишкових ознак дистрофії була ще достатньою. Фарбування суданом також виявило виразне зменшення накопичення жиру у клітинах. Краплі ліпідів у більшості гепатоцитів були дуже дрібні, пилоподібні. Більш чітким був рисунок синусоїдальних капілярів, радіальна спрямованість тяжів клітин на більшості ділянках печінкових часточок збережена. Запальна реакція не виразна. ШК-

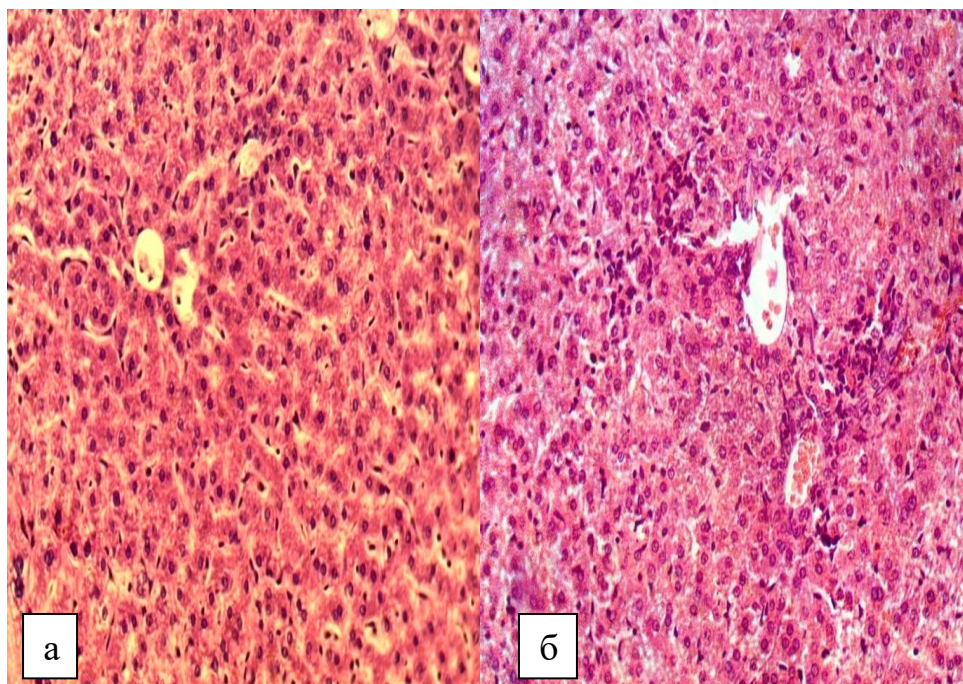


Рис. 4.9 Мікропрепарат печінки сирійських хом'яків із ЕМС, яким вводили ПФК дозою 28,5 мг/кг: а – зниження виразності вакуольної дистрофії у перипортальній і проміжній зонах, відсутність у центролобулярній зоні часточки; б – помірна клітинна інфільтрація перипортальних зон. Гематоксилін-еозин. х200.

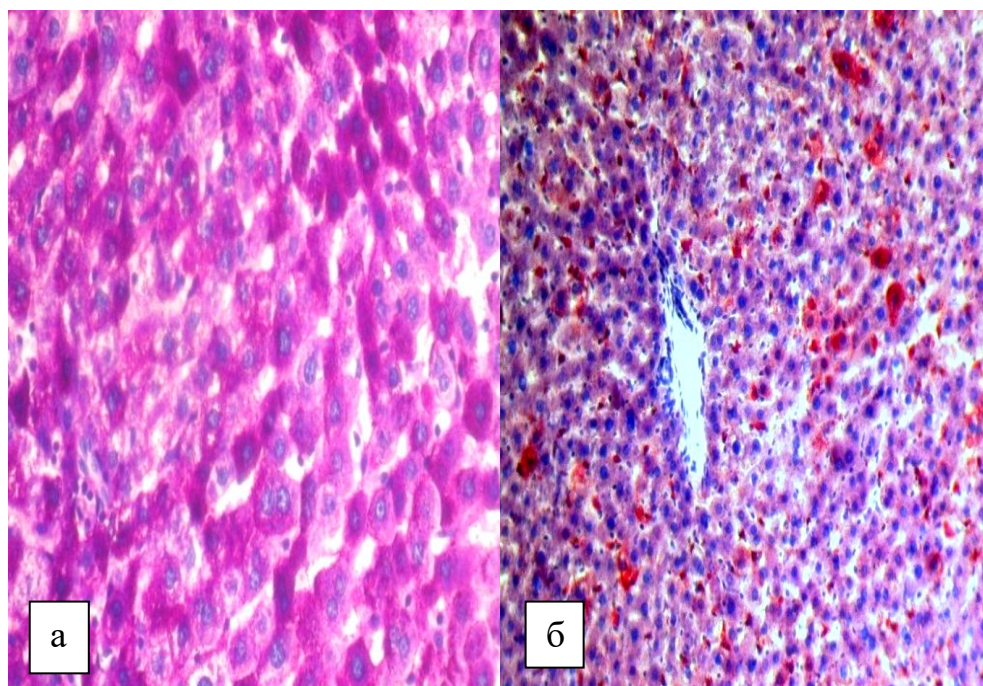


Рис. 4.10 Мікропрепарат печінки сирійських хом'яків із ЕМС, яким вводили ПФК дозою 28,5 мг/кг: а – варіабельний рівень глікогену у

гепатоцитах (ШІК-реакція+гематоксилін, $\times 250$); б – виразне зниження накопичення ліпідів у цитоплазмі гепатоцитів (судан IV+гематоксилін, $\times 200$).

реакція показала, що у цитоплазмі гепатоцитів більшою мірою порівняно з нелікованими тваринами накопичувалися гранули глікогену (рис. 4.11).

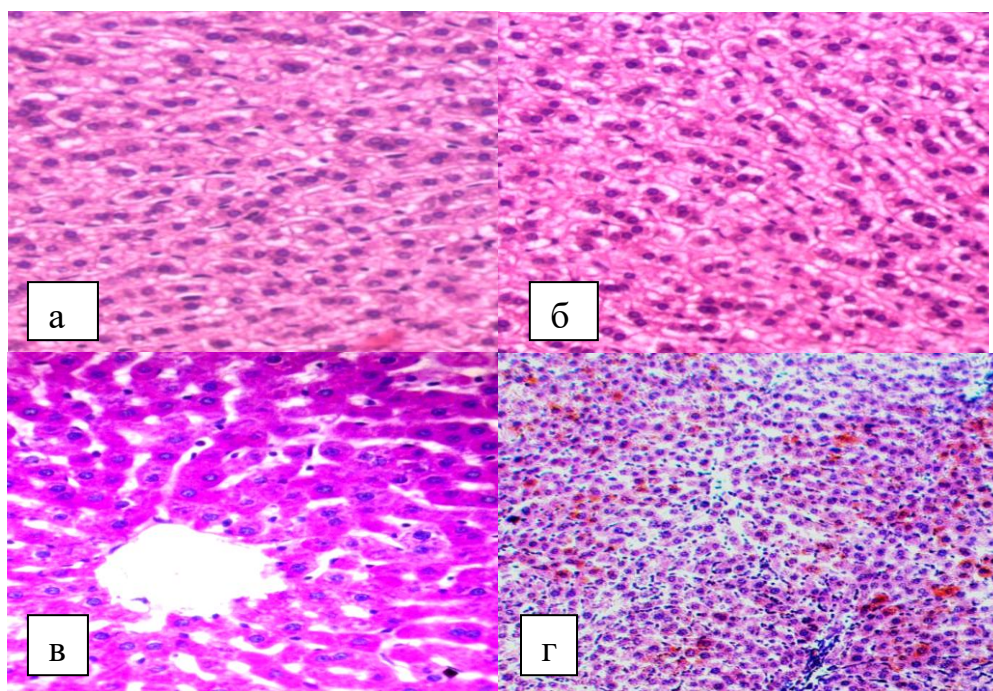


Рис. 4.11. Мікропрепарат печінки сирійських хом'яків із ЕМС, яким вводили вітамін Е дозою 100 мг/кг: а-б – зменшення виразності вакуольної дистрофії, ознак запалення (гематоксилін-еозин, $\times 250$); в – збільшення гранул глікогену у гепатоцитах (ШІК-реакція+гематоксилін); г – виразне зниження накопичення жиру у клітинах (судан IV+гематоксилін). $\times 200$.

Отримані результати щодо позитивного впливу вітаміну Е на стан печінки узгоджуються з опублікованими даними щодо мінімізації ушкоджень печінки, зменшення загальної жирової маси, вмісту заочеревинного та епідермального жиру та рівня ТАГ крові [254].

При дослідженні стану печінки хом'яків, лікованих метформіном, було виявлено зниження виразності вакуольної (гідропічної і жирової) дистрофії

центролобулярно, в той час як перипортально і у проміжній зоні виразність її була доволі помітною. Саме у центролобулярних зонах часточок помітно збільшено накопичення гранул глікогену у гепатоцитах, а виразність стеатозу проявлялася перипортально. Доволі часто у зонах портальних трактів, переважно навколо жовчних протоків, виявлено круглоклітинну інфільтрацію з проникненням у глиб паренхіми (рис. 4.12).

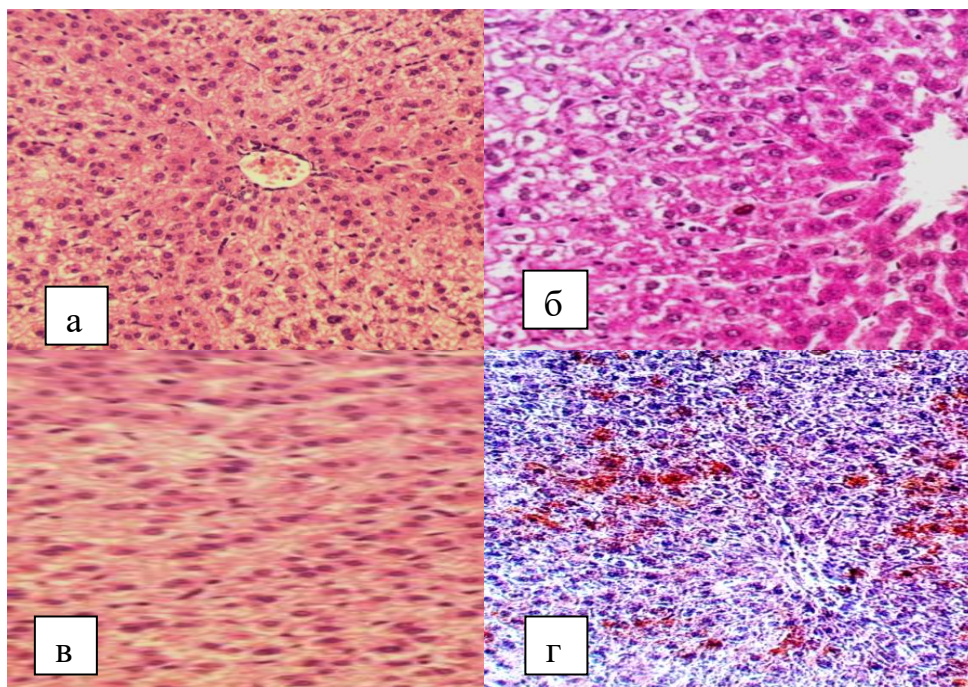


Рис. 4.12 Мікропрепарат печінки сирійських хом'яків із ЕМС, яким вводили метформін дозою 60 мг/кг в/ш: а – зменшення виразності вакуольної дистрофії центролобулярно; б – збільшення гранул глікогену у центролобулярних гепатоцитах; в – круглоклітинна інфільтрація периваскулярно і навколо жовчного протоку портального тракту; г – накопичення крапель жиру у клітинах перипортально. а, в – гематоксилін-еозин, б – ШІК-реакція+гематоксилін, г – судан IV+гематоксилін. х200.

Позитивний вплив метформіну на стан печінки при МС, ймовірно пов'язаний з його здатністю знижувати ІР гепатоцитів. Показано, що цільовою тканиною для дії метформіну є печінка, де розподіл метформіну

залежить від полегшеного транспорту поліспецифічними трансмембранними переносниками органічних катіонів. Встановлено, що метформін може транспортуватися в гепатоцити навіть під час стеатогепатиту або НАЖХП [255]. На моделі фіброзу печінки у мишей встановлено гальмівний вплив метформіну на розвиток фіброзу [256]. Однак, у багатьох клінічних дослідженнях показано, що на тлі застосування метформіну відбувалося покращення рівня печінкових ферментів, тоді як вплив на гістоструктуру печінки був менш переконливим [257, 258].

За виразністю коригуючого впливу на стан печінки хом'яків за умов МС ПФК не поступається препаратам порівняння.

Таким чином, у тканині печінки сирійських хом'яків тривале застосування кафе-дієти викликало ознаки стеатогепатиту, тоді як, під дією ПФК спостерігалось зниження проявів останнього.

Отримані результати свідчать про гепатопротекторні властивості ПФК при експериментальному метаболічному синдромі.

Отже, у хом'яків з моделлю МС, викликаного споживанням кафе-дієти з заміною питної води на 10 % розчин фруктози, гістологічно встановлено ознаки стеатогепатиту: дифузна вакуольна (переважно гідропічна та жирова) дистрофія, запальна круглоклітинна інфільтрація, накопичення дрібних крапель жиру та значне зменшення насиченості гепатоцитів глікогеном.

Досліджувана ПФК сприяла покращенню стану печінкової паренхіми хом'яків з моделлю МС, зниженню виразності вакуольної дистрофії, клітинної інфільтрації, зниженню накопиченню ліпідів і збільшенню глікогену. За виразністю гепатопротекторних властивостей досліджуваного ПФК не поступалася препаратам порівняння вітаміну Е та метформіну, які також виявили гальмівний вплив на розвиток ознак стеатогепатиту [259, 260].

Висновки до розділу 4

Встановлено позитивний вплив ПФК на порушений ліпідний профіль у тварин з ЕМС: у щурів з ЕМС ПФК сприяла достовірному зниженню вмісту ТАГ у 1,26 разу ($p < 0,05$); ХС ЛПДНЩ на 31 % ($p < 0,05$) та ХС ЛПНЩ на 13 % ($p < 0,05$) та підвищенню вмісту антиатерогенної фракції ліпідів ХС ЛПВЩ у 1,5 разу ($p < 0,05$) порівняно з показником у тварин КП і практично не впливала на рівень загального ХС, підвищення якого було недостовірним порівняно з КП ($p > 0,05$); у сирійських хом'яків з моделлю МС введення ПФК приводило до достовірного порівняно з КП зниження у сироватці крові рівня ТАГ та атерогенної фракції ХС ЛПДНЩ відповідно в 1,7 та 1,5 разу ($p < 0,05$) та до підвищення антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ в 1,2 разу ($p < 0,05$).

Встановлено, що ПФК сприяла поліпшенню стану печінки тварин з моделлю МС: у щурів ПФК сприяла зменшенню проявів стеатозу; у хом'яків – зниженню виразності вакуольної дистрофії, клітинної інфільтрації, зниженню накопиченню ліпідів і збільшенню глікогену. За виразністю гепатопротекторних властивостей досліджувана ПФК не поступалася препаратам порівняння вітаміну Е та метформіну, які також виявили гальмівний вплив на розвиток ознак стеатогепатиту.

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. The effect of a complex pharmaceutical composition at lipid metabolism and liver status of rats under conditions of experimental metabolic syndrome / Mishchenko O. Ya., Dukhnich N. Yu., Larianovska Yu. B., Kalko K. O., Berezniakov A. V. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 1705-1716.
2. Міщенко О. Я., Духніч Н. Ю., Калько К. О., Березняков А. В. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на структуру тканини печінки хом'яків за умов експериментального метаболічного синдрому. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 3. С. 198-207.

3. Духніч Н. Ю., Міщенко О. Я., Лар'яновська Ю. Б., Калько К. О. Зміни гістоструктури печінки щурів під впливом комплексної фармацевтичної композиції за умов експериментального метаболічного синдрому у щурів. *Хімія природних сполук*: мат. VI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжн. уч. (м. Тернопіль, 27-28 жовтня 2022 р.). Тернопіль: ТНМУ, 2022. С. 111-112.

РОЗДІЛ 5

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНИХ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОЛІКОМПОНЕНТНОЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ

Враховуючи, що при низці патологічних станів, таких як ожиріння, ІР, гіперглікемія спостерігається надмірне вироблення АФК [12, 261, 262], що спричиняють оксидативний стрес, доцільно було вивчити вплив ПФК на стан системи ПОЛ-АОЗ за умов ЕМС.

5.1 Дослідження впливу полікомпонентної фармацевтичної композиції на стан системи ПОЛ-АОЗ в умовах експериментального метаболічного синдрому у щурів

Активація процесів ВРО на тлі ЕМС у щурів підтверджується зростанням вмісту вторинних та третинних продуктів ПОЛ ДК та ТБК-АП в 1,32 ($p < 0,05$) та 2,11 разу ($p < 0,05$) відповідно, а також маркера ОМБ - карбонільних груп білків в 2,25 разу ($p < 0,05$) (табл. 5.1).

Разом з тим на тлі КП спостерігалось зниження загальної антиоксидантної активності сироватки крові в 1,35 ($p < 0,05$) та вмісту SH-груп в 1,56 разу ($p < 0,05$) відносно тварин ІК (табл. 5.2). Отримані результати підтверджують провідну роль активації оксидативного стресу в патогенезі метаболічного синдрому [263, 264, 265].

Застосування ПФК сприяло пригніченню процесів ВРО, про що свідчить зменшення вмісту ДК, ТБК-АП та карбонільних груп білків в 1,73 ($p < 0,05$); 1,16 ($p < 0,05$) та 1,93 ($p < 0,05$) разу відносно тварин КП (табл. 5.1). Введення ПФК сприяло зростанню на 30 % ($p < 0,05$) вмісту SH-груп відносно тварин КП та відновленню загальної антиоксидантної активності сироватки крові практично до рівня тварин ІК (табл. 5.2). За впливом на процеси ПОЛ

та систему АОЗ ПФК перевищував активність препаратів порівняння вітаміну Е та метформіну.

Таблиця 5.1

Вплив ПФК та препаратів порівняння на показники перекисного окиснення ліпідів та окисної модифікації білків у щурів з ЕМС, n=6, Me (LQ;UQ)

Показники Групи тварин	ТБК-АП, мкмоль/л	Дієнові кон'югати мкмоль/л	Карбонільні групи білків, %
Інтактний контроль (ІК)	1,69 (1,65; 1,74)	49,43 (49,18; 49,72)	0,12 (0,11; 0,13)
Контрольна патологія (КП, нелікований ЕМС)	3,56* (3,47; 3,62)	65,14* (65,02; 65,34)	0,27* (0,25; 0,28)
ЕМС + ПФК, 25,8 мг/кг	2,06*/@/€/# (2,02; 2,10)	56,07*/€ (54,64; 56,30)	0,14*/€ (0,13; 0,15)
ЕМС + Вітамін Е, 100 мг/кг	2,46*/@ (2,44; 2,50)	58,23*/@ (58,10; 58,98)	0,16*/@ (0,15; 0,17)
ЕМС + Метформін, 60 мг/кг	2,88*/@ (2,80; 2,92)	65,15* (61,88; 62,90)	0,24* (0,23; 0,25)

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо тварин ІК, $p < 0,05$;
2. @ – відмінності статистично значущі щодо тварин КП, $p < 0,05$;
3. € – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили метформін, $p < 0,05$;
4. # – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили вітамін Е, $p < 0,05$;
5. n – кількість тварин у групі.

**Вплив ПФК на показники системи АОЗ
у щурів із ЕМС, n=6, Me (LQ;UQ)**

Показники Групи тварин	SH-групи, ммоль/л	Загальна антиоксидантна активність сироватки крові, %
Інтактний контроль (ІК)	13,73 (13,20; 14,02)	50,86 (50,23; 51,32)
КП (нелікований ЕМС)	8,77* (8,55; 8,95)	37,57*(37,20; 37,97)
ЕМС + ПФК, 25,8 мг/кг	11,42*/@/€ (11,23; 12,06)	49,41@/€ (49,12; 50,20)
ЕМС + Вітамін Е, 100 мг/кг	10,91*/@ (10,36; 11,25)	46,97@ (46,69; 47,13)
ЕМС + Метформін, 60 мг/кг	9,24* (8,95; 9,40)	43,84*/@ (42,24; 45,96)

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо тварин інтактного контролю (ІК), $p < 0,05$;
2. @ – відмінності статистично значущі щодо тварин контрольної патології (КП), $p < 0,05$;
3. € – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили метформін, $p < 0,05$;
4. # – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили вітамін Е, $p < 0,05$;
5. n – кількість тварин у групі.

Прояв позитивного фармакологічного ефекту ПФК на перебіг МС ймовірно обумовлений реалізацією прямої та непрямой антиоксидантної дії її складових, що висвітлено в роботах [266, 267, 268] та здатністю останніх

впливати на процеси порушеного ліпідного обміну [266] і запалення жирової тканини, які є визначальними у формуванні ІР [136]. Так, зокрема для етилових ефірів омега-3 кислот поряд з антиоксидантною дією встановлена здатність включатися в модуляцію ліпідного обміну, регуляцію адипокінів, полегшувати запалення жирової тканини та сприяти адипогенезу зі змінами епігенетичних механізмів [267, 269]. Для вітаміну Е характерна пряма антиоксидантна дія, а також здатність пригнічувати активність 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А-редуктази, що обмежує швидкість біосинтезу холестеролу [214]. Коензим Q10 здатний послаблювати мітохондріальну дисфункцію спричинену оксидативним стресом при метаболічному синдромі [270, 271]. Здатність цинку та біотину покращувати чутливість клітин до дії інсуліну є загальновідома [272, 273]. Дані про профілактичний вплив селену та вітаміну А на розвиток є суперечливими [13, 274].

Результати проведених досліджень свідчать про позитивний вплив ПФК, що містить: етилові ефіри Омега-3 кислот, вітамін Е, коензим Q10, цинк, вітамін А, біотин, селен, на чутливість клітин до інсуліну, утилізацію глюкози, тривалість глікемії та показники процесів вільнорадикального окиснення і системи антиоксидантного захисту у щурів з ЕМС. Ці результати обґрунтовують доцільність застосування ПФК для фармакокорекції метаболічного синдрому.

5.2 Вплив полікомпонентної фармацевтичної композиції на показники системи ПОЛ-АОЗ печінки за умов експериментального метаболічного синдрому у хом'яків

Тривале перебування хом'яків групи контрольної патології на раціоні кафе-дієти призводило до дисбалансу в системі ПОЛ-АОЗ, про що свідчило зниження вмісту ВГ у 1,8 разу ($p < 0,05$), активності СОД у 1,5 разу ($p < 0,05$) і каталази в 1,7 разу ($p < 0,05$) порівняно з відповідними показниками тварин

ІК у тканині печінки та тлі зростання вмісту ТБК-АП у 2,5 разу ($p < 0,05$) порівняно з ІК (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Показники системи ПОЛ-АОЗ печінки хом'яків із ЕМС
та впливу ПФК і препаратів порівняння, n=6, Me (LQ; UQ)**

Показники Групи дослідів	ВГ, мкмоль / г білка	Каталаза, мккат / г білка	СОД, ум. од. / хв х г білка	ТБК-АП, нмоль / г білка
Інтактний контроль (ІК)	22,05 (20,73; 23,15)	35,80 (35,25; 36,28)	74,90 (73,53; 76,20)	2,01 (2,00; 2,03)
Контрольна патологія (КП)	12,15* (12,02; 12,31)	21,36* (21,26; 21,85)	49,23* (48,87; 49,89)	4,97* (4,89; 5,02)
ЕМС + ПФК, 25,8 мг/кг	22,10 ^{@, €, #} (21,74; 22,79)	37,20 ^{@, €, #} (36,79; 37,81)	77,81 ^{@, €, #} (76,73; 78,04)	1,90 ^{@, €, #} (1,85; 1,94)
ЕМС + Вітамін Е, 100 мг/кг	18,93 [@] (18,79; 19,09)	30,65 [@] (30,01; 31,03)	69,73 [@] (69,35; 70,26)	2,09 [@] (2,02; 2,13)
ЕМС + Метформін, 60 мг/кг	14,79 [@] (14,70; 14,97)	25,95 [@] (25,78; 26,09)	56,94 [@] (56,36; 57,13)	3,27 [@] (3,20; 3,32)

Примітки:

1. * – відмінності статистично значущі щодо тварин ІК, $p < 0,05$,
2. @ – відмінності статистично значущі щодо тварин КП, $p < 0,05$,
3. € – відмінності статистично значущі щодо показників тварин, яким вводили метформін, $p < 0,05$,
4. # – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили вітамін Е, $p < 0,05$;
5. n – кількість тварин у групі.

Застосування класичного інсуліносенситайзеру з групи бігуанідів метформіну через непрямі механізми дії препарату сприяло відновленню балансу в системі ПОЛ-АОЗ, про що свідчить зростання вмісту ВГ у 1,2 разу ($p < 0,05$), активності СОД у 1,15 разу ($p < 0,05$) та каталази в 1,2 разу ($p < 0,05$) у тканині печінки на тлі зниження вмісту ТБК-АП у 1,5 разу ($p < 0,05$) порівняно з відповідними показниками тварин з ЕМС (табл. 5.1).

Під дією вітаміну Е у хом'яків спостерігалось достовірно значуще зростання вмісту ВГ у 1,6 разу ($p < 0,05$), активності СОД та каталази в 1,4 разу ($p < 0,05$) за умов одночасного зниження вмісту ТБК-АП у 2,4 разу ($p < 0,05$) порівняно з відповідними показниками тварин з КП.

Введення тваринам досліджуваної ПФК сприяло зростанню вмісту ВГ у 1,8 разу ($p < 0,05$), активності СОД у 1,6 разу ($p < 0,05$) та каталази в 1,7 разу ($p < 0,05$) на тлі зниження вмісту ТБК-АП у 2,6 разу ($p < 0,05$) порівняно з відповідними показниками тварин з ЕМС. За впливом на всі досліджувані показники ПФК достовірно значуще перевищувала дію препаратів порівняння метформіну та вітаміну Е.

Отже, тривале (впродовж семи тижнів) перебування хом'яків на раціоні кафе-дієти призводило до розвитку ЕМС з дисбалансом у системі ПОЛ-АОЗ, про що свідчило зниження вмісту ВГ, активності СОД та каталази в тканині печінки та збільшення вмісту ТБК-АП [276, 277, 278].

Досліджувана ПФК сприяла відновленню балансу в системі ПОЛ-АОЗ, про що свідчило збільшення вмісту ВГ, активності СОД, зростання каталази й одночасне зниження вмісту ТБК-АП. Встановлена здатність ПФК пригнічувати оксидативний стрес і сприяти нормалізації балансу в системі ПОЛ-АОЗ обумовлена реалізацією прямої та непрямой антиоксидантної дії її складових, а також спроможністю останніх чинити метаболіотропну дію.

Досліджувана ПФК достовірно значуще перевищувала дію препаратів порівняння метформіну та вітаміну Е за впливом на всі досліджувані показники системи ПОЛ-АОЗ.

5.3 Дослідження протизапальних властивостей полікомпонентної фармацевтичної композиції

5.3.1 Дослідження протизапальних властивостей полікомпонентної фармацевтичної композиції на моделі карагенінового набряку лапи у щурів

Карагеніновий набряк лапи у щурів є класичною моделлю запального процесу [275]. При введенні карагеніну в групі тварин контрольної патології спостерігалось прямолінійне збільшення набряку лапи у щурів на 30, 60, 120 та 180 хв відповідно на 0,32; 0,43; 0,88 та 1,70 см³ відносно вихідного об'єму. В перші години після введення карагеніну збільшується проникність судин – в результаті дії біогенних амінів: гістаміну та серотоніну [279] в другу годину – кінінів внаслідок активації калікреїн-кінінової системи [280]. Останнє сприяє локальному звільненню гідролітичних ферментів лізосом, які стимулюють утворення простагландинів (ПГ), які є посередниками пізньої фази запалення, яка розвивається через 3 год. Також, в третю годину виділяється оксид азоту [281]. ПГЕ₂ та оксид азоту утворюються відповідно шляхом індукції циклооксигенази (ЦОГ₂) та індукцбельної NO-синтази. ПГЕ₂ синергічно з гістаміном і брадикініном викликають посилення запалення, набряку, утворення ексудату, еритеми, гіперемії, болю та лихоманки. Деякі науковці виділяють тільки дві фази карагенінового набряку [282]: перша обумовлена гістаміном, серотоніном та брадикініном, к той час як друга (3-5 год) опосередкована ПГ. Достатньо високий набряк лапи через 24 години після введення карагеніну обумовлений піком концентрації ПГЕ₂, яка спостерігається саме через 12-24 год після маніпуляції.

Лікувально-профілактичне введення ПФК та препаратів порівняння диклофенаку натрію та кверцетину попереджувало розвиток набряку, викликаного карагеніном (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Дослідження антиексудативних властивостей ПФК та препаратів порівняння
на моделі карагенінового набряку лапи у щурів, n=6, (Me; LQ; UQ)**

Умови досліджу	$V_{30 \text{ хв}} -$ $V_{\text{вих}}$	ПЗА, %	$V_{60 \text{ хв}} -$ $V_{\text{вих}}$	ПЗА, %	$V_{120 \text{ хв}} -$ $V_{\text{вих}}$	ПЗА, %	$V_{180 \text{ хв}} -$ $V_{\text{вих}}$	ПЗА, %
Контрольна патологія	0,32 (0,18; 0,35)	–	0,43 (0,38; 0,56)	–	0,88 (0,63; 1,01)	–	1,70 (1,63; 1,81)	–
Патологія + ПФК, 25,8 мг/кг	0,13 (0,11; 0,17)	58,73 [@]	0,19 (0,15; 0,24)	56,98 [@]	0,50 (0,42; 0,67)	44,07 ^{@/¥/™}	1,08 (0,98; 1,16)	36,47 ^{@/™}
Патологія + Диклофенак натрію, 8 мг/кг	0,20 (0,15; 0,30)	36,51	0,31 (0,20; 0,44)	26,74	0,15 (0,13; 0,18)	82,49 [@]	0,20 (0,15; 0,27)	89,94 [@]
Патологія + Кверцетин, 11 мг/кг	0,10 [@] (0,07; 0,15)	68,25 [@]	0,16 (0,15; 0,25)	62,79 [@]	0,29 (0,22; 0,36)	67,80 [@]	0,89 (0,78; 0,96)	47,94 [@]

Примітки:

1. @ – відмінності статистично значущі щодо тварин контрольної патології (КП), $p < 0,05$;
2. ™ – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили диклофенак натрію, $p < 0,05$;
3. ¥ – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили кверцетин, $p < 0,05$;
4. n – кількість тварин у групі.

Препарат порівняння диклофенак натрію, класичний інгібітор ЦОГ₁ та ЦОГ₂, виявив найвищу протизапальну активність на 120 хв – 82,49 % ($p<0,05$) та 180 хв (простагландинова фаза) набряку – 89,94 % ($p<0,05$). Флавоноїд кверцетин, механізм протизапальної дії якого є багатовекторним (пряма антиоксидантна дія – захоплення вільних радикалів; стабілізація клітинних мембран; гальмівний вплив на ЛОГ та ЦОГ₂,) виявляв виражений протинабряковий ефект на рівні 62,79-68,25 % ($p<0,05$) протягом 30-120 хв із дещо нижчою активністю на 180 хв – 47,94 % ($p<0,05$). Протягом всього досліджуваного періоду максимальний достовірно значущий ефект пригнічення набряку під дією ПФК спостерігався на 30 хв та складав 58,73% ($p<0,05$). Це, ймовірно, обумовлено механізмом реалізації протизапальної активності ПФК через прояв її антиоксидантної та як наслідок мембранопротекторної активності.

5.3.2 Дослідження протизапальних властивостей полікомпонентної фармацевтичної композиції на моделі метаболічного синдрому у хом'яків

Загальновідомою є роль оксидативного стресу в патогенезі запального процесу та розвитку запалення низьких градацій зокрема [306]. ЕМС у хом'яків, індукований кафе-дієтою, характеризувався зростанням вмісту ІЛ-1 β в 1,4 разу ($p<0,05$) та ІЛ-6 в 1,5 разу ($p<0,05$) в сироватці крові тварин КП порівняно з тваринами з групи ІК (табл. 5.5).

Застосування ПФК в лікувальному режимі на тлі ЕМС сприяло зниженню вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1 β в 1,4 разу ($p<0,05$) та ІЛ-6 в 1,24 разу ($p<0,05$) в сироватці крові тварин, лікованих ПФК, відносно хом'яків контрольної патології. За впливом на вміст інтерлейкінів ПФК переважав препарат порівняння вітамін Е, але поступався препарату порівняння метформіну.

Таблиця 5.5

Вплив ПФК та препаратів порівняння на рівень інтерлейкінів сироватки крові у хом'яків з ЕМС, n=6, (Me; LQ; UQ)

Показники Групи тварин	ІЛ-1 β , пкг/мл	ІЛ-6, пкг/мл
Інтактний контроль (ІК)	24,85 (24,30; 26,80)	13,20 (12,53; 13,88)
Контрольна патологія (КП)	35,06* (34,83; 35,36)	20,00* (19,54; 20,80)
ЕМС + ПФК, 25,8 мг/кг	25,25 ^{@/#} (25,10; 25,93)	16,12 ^{@/#} (15,57; 16,53)
ЕМС + Вітамін Е, 100 мг/кг	31,82 [@] (31,13; 32,05)	18,32 [@] (17,97; 18,84)
ЕМС + Метформін, 60 мг/кг	20,71 [@] (20,56; 21,09)	15,80 [@] (14,58; 16,95)

Примітки:

1. – відмінності статистично значущі щодо тварин ІК, $p < 0,05$;
2. @ – відмінності статистично значущі щодо тварин КП, $p < 0,05$;
3. # – відмінності статистично значущі щодо тварин, яким вводили вітамін Е, $p < 0,05$;
4. n – кількість тварин у групі.

Аналіз результатів проведених досліджень протизапальних властивостей ПФК свідчать, що останній притаманні протизапальні властивості та здатність знижувати розвиток запалення низьких градацій, що ймовірно реалізується шляхом потенціювання протизапальної, антиоксидантної та мембранопротекторної дії складових композиції [307].

Висновки до розділу 5

Встановлена здатність ПФК пригнічувати оксидативний стрес і сприяти нормалізації балансу в системі ПОЛ-АОЗ обумовлена реалізацією прямої та непрямой антиоксидантної дії її складових, а також спроможністю останніх чинити метаболіотропну дію.

Досліджувана ПФК достовірно значуще перевищувала дію препаратів порівняння метформіну та вітаміну Е за впливом на всі досліджувані показники системи ПОЛ-АОЗ.

Встановлено, що ПФК здатна чинити протизапальну дію за умов карагенінового набряку в щурів та на тлі МС в хом'яків. На моделі карагенінового набряку лапи у щурів ПФК виявляла протизапальну дію у всі досліджуванні періоди з найбільш вираженою активністю (58,73 %, $p < 0,05$) на 30 хв розвитку запалення. На тлі МС у хом'яків ПФК пригнічувала розвиток запалення низьких градацій, про що свідчило зниження рівня інтерлейкінів ІЛ-1 β (в 1,4 разу, $p < 0,05$) та ІЛ-6 (в 1,24 разу, $p < 0,05$).

Результати експериментальних досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях:

1. Калько К. О., Духніч Н. Ю. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники системи ПОЛ-АОЗ печінки за умов експериментального метаболічного синдрому в хом'яків. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 4. С. 261-269.
2. Калько К. О., Духніч Н. Ю. Дослідження протизапальних властивостей комплексної фармацевтичної композиції. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 5. С. 308-317.
3. Міщенко О. Я., Духніч Н. Ю., Калько К. О. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники процесів вільнорадикального окиснення та системи антиоксидантного захисту за умов

експериментального метаболічного синдрому. *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки*: мат. І наук.-практ. інтернет-конф. з міжн. уч., яка присвячена до 90-ї річниці з дня народження професора Л. Т. Киричок, ХНМУ (м. Харків, 17 лист. 2022 р.). Харків : ХНМУ, 2022. С. 142.

4. Духніч Н. Ю., Калько К. О., Міщенко О. Я. Вплив полівітамінного препарату на стан оксидативного стресу у печінці за умов метаболічного синдрому у сирійських хом'яків. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy*: матеріали науково-практичної Internet-конференції з міжнародною участю 25-26 жовтня 2023 року м. Харків / ред. : О.Ф. Пімінова та ін. – Х.: НФаУ, 2023. - С. 226-227.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метаболічний синдром (МС) – це симптомокомплекс, який характеризується інсулінорезистентністю, порушенням прооксидантно-антиоксидантного балансу організму з розвитком субхронічного запалення, дисліпідемією та є предиктором розвитку ССЗ і ЦД 2 типу [283, 284].

Сучасний спосіб життя багатьох людей [285], часто зі стресами, позитивним енергетичним балансом внаслідок малорухомого способу життя та неякісної їжі (висококалорійна та збагачена жирами, водночас бідна на нутрієнти та мікроелементи), порушенням хронобіологічних функцій/ритмів сприяє підвищенню ризику розвитку МС [283]. Також встановлено, що поширеність МС серед населення планети виникає не лише через надмірно насичений жирами раціон, а пов'язана з комплексним впливом багатьох факторів харчування, коли превалює споживання продуктів із супермаркету та ресторанів швидкого харчування [286]. Враховуючи вищенаведене, важливим завданням є своєчасна профілактика та лікування МС.

Серед лікувальних засобів для фармакокорекції МС застосовують інсуліносенситайзери, зокрема, похідні бігуанідів – метформін, який є препаратом з доведеною ефективністю для лікування МС [9, 11]. Враховуючи важливість оксидативного стресу в розвитку МС, доцільним для його профілактики та лікування є використання засобів з антиоксидантною дією [12]. Такими є рослинні фенольні субстанції (кверцетин), а також вітаміни (А, Е, С) [13, 14] та мікроелементи (цинк, селен) [15, 16], коректори функції мітохондрій (коензим Q10) [17]. Описані дані висвітлюють позитивний вплив кожного з цих компонентів, проте ефект їхнього поєднаного застосування є невідомим.

На фармацевтичному українському ринку наявна полікомпонентна фармацевтична композиція - «Aevit premium» (виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод») такого складу: етилові ефіри Омега-3 кислот - 280 мг; вітамін Е - 65 мг; коензим Q10 - 30 мг; цинк (у складі цинку оксиду) - 15 мг;

вітамін А - 1765 мкг; біотин - 150 мкг; селен (у складі натрію селеніту) - 100 мг та допоміжні речовини), яка рекомендована як дієтична добавка до раціону харчування як додаткове джерело антиоксидантів, біотину, коензиму Q10, Омега-3 кислот та мікроелементів з метою підтримки нормального стану та захисту шкіри, нігтів та волосся від шкідливого впливу вільних радикалів. Відомі фармакологічні властивості інгредієнтів ПФК дають можливість припустити її здатність запобігати порушенням, що виникають при МС.

Враховуючи вищенаведене, актуальним було вивчення ефективності ПФК – ДД «Aevit premium» (виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод») на експериментальних моделях метаболічного синдрому з метою обґрунтування доцільності проведення її клінічних досліджень у пацієнтів з МС.

Експериментальні дослідження були проведені на двох моделях МС у щурів та сирійських хом'яків, які були верифіковані за порушеннями обміну глюкози та ліпідів, розвитком ІР, порушенням у системі ПОЛ-АОЗ та змінами у структурній організації тканин підшлункової залози та печінки.

Вплив ПФК на стан вуглеводного обміну за умов ЕМС у щурів, індукованого високим вмістом в раціоні вуглеводів та жирів, оцінювали за чутливістю клітин до інсуліну, утилізацією глюкози, тривалістю глікемії.

Тривале споживання щурами раціону, збагаченого фруктозою та тваринними жирами, спричиняло розвиток ІР та порушення метаболізму глюкози. Це підтверджувалося підвищенням рівня базальної глікемії на 36,0% ($p < 0,05$), збільшенням інсулінемії у 1,38 разу ($p < 0,05$) та зростанням індексу НОМА-ІР у 1,83 разу ($p < 0,05$) у тварин групи КП порівняно з відповідними показниками у щурів ІК. Про погіршення утилізації глюкози свідчили результати ВЧТТГ: рівень глікемії підвищувався у 1,62; 3,02; 2,44 та 2,12 разу ($p < 0,05$) у всі періоди дослідження (0, 15, 30, 45 хв), що також підтверджувалося зростанням площі під глікемічною кривою у 2,27 разу ($p < 0,05$) у щурів групи КП. У разі проведення ПТТГ концентрація глюкози

зростала на всіх етапах дослідження (0, 15, 30, 50 та 120 хв) відповідно у 1,59; 1,08; 1,39; 1,25 та 1,22 разу ($p<0,05$), що також корелювало зі збільшенням площі під глікемічною кривою у 1,27 разу ($p<0,05$) у тварин цієї групи.

Гістологічно було підтверджено наявність у щурів з нелікованим ЕМС ознак діабетогенного стану, або преддіабету [245]: гіпертрофію та дистрофію клітин підшлункової залози, різний ступінь спустошеності островців, а також зменшення їх кількості в мікропрепараті, компенсаторне збільшення частки малих островців.

Застосування ПФК у лікувальному режимі протягом 28 днів, починаючи з 15-го тижня моделювання ЕМС, сприяло запобіганню розвитку ІР. Це підтверджується зниженням рівня глюкози та індексу НОМА-ІР на 11% і 22,3% ($p<0,05$) відповідно порівняно з тваринами групи КП. Під впливом ПФК також спостерігалось зниження глікемії у тесті ВЧТТГ на 0, 15 і 30 хв у 1,22; 1,66 та 1,43 разу відповідно ($p<0,05$), що супроводжувалося зменшенням площі під глікемічною кривою у 1,4 разу ($p<0,05$) відносно КП. Схожі зміни відзначалися і в ПТТГ: під впливом ПФК рівень глюкози на 0, 30 та 60 хв був нижчим порівняно з групою КП у 1,2; 1,3 та 1,28 разу відповідно ($p<0,05$), що також супроводжувалося зменшенням площі під глікемічною кривою у 1,1 разу ($p<0,05$). При проведенні КІТ на тлі застосування ПФК спостерігалось зниження рівня глюкози на 45,16% проти 20,55% у тварин КП. Скорочення тривалості гіперглікемії підтверджувалося зниженням рівня HbA1c у 1,18 разу ($p<0,05$) порівняно з КП. За всіма досліджуваними параметрами метаболізму глюкози на моделі МС у щурів ПФК поступався високоефективному інсуліносенситайзеру метформіну, проте перевершував вітамін Е у покращенні чутливості клітин до інсуліну (НОМА-ІР при застосуванні ПФК становив 0,17 проти 0,22 для вітаміну Е, $p<0,05$), у зниженні базальної та індукованої глікемії (в ВЧТТГ та ПТТГ у певні часові періоди), а також у скороченні тривалості глікемії (рівень HbA1c після введення ПФК становив 2,43% проти 2,72% при застосуванні вітаміну Е, $p<0,05$).

На моделі МС у сирійських хом'яків споживання гіперкалорійної кафе-дієти впродовж семи тижнів призвело до ожиріння тварин: приріст маси тіла у них був достовірно у 4,5 разу вищим ($p < 0,05$), ніж у тварин з групи ІК. Також спостерігалася виражена гіперглікемія у тварин із групи КП та гіперінсулінемія, про що свідчить достовірне підвищення рівня глюкози та інсуліну – в 1,4 разу відповідно ($p < 0,05$) порівняно з показниками у тварин із групи ІК. Таке одночасне підвищення рівня глюкози та інсуліну є ознакою ІР. Розрахований індекс НОМА-ІР, який достовірно зріс у 1,8 разу ($p < 0,01$) порівняно з групою ІК підтверджує розвиток ІР. Це свідчить про розвиток значних порушень вуглеводного обміну та формування ІР, що є однією з ключових патогенетичних ланок МС.

Введення хом'якам ПФК у дозі 25,8 мг/кг протягом 14 днів у поєднанні з кафе-дієтою сприяло позитивним змінам у показниках вуглеводного обміну. Зокрема, спостерігалось зниження рівня гіперглікемії у 1,2 разу ($p < 0,05$) та гіперінсулінемії у 1,5 разу ($p < 0,05$) порівняно з тваринами групи КП, а також достовірне зменшення рівня глікованого гемоглобіну (HbA1C) на 10,4% ($p < 0,05$). Крім того, рівень глікогену в печінці хом'яків на тлі застосування ПФК був достовірно вищим, що свідчить про його здатність знижувати рівень ІР гепатоцитів і нормалізації процесів глікогенезу. Результати ППТГ також підтверджують здатність ПФК запобігати розвитку ІР: порівняно з КП спостерігалось статистично значуще зниження вихідного рівня глікемії та її показників на всіх часових проміжках (15, 30, 60 та 120 хв), а також зменшення площі під глікемічною кривою у 1,4 разу ($p < 0,05$). Приріст маси тіла тварин під впливом ПФК практично не відрізнявся від показників ІК.

Отримані результати свідчать про нормалізувальний вплив ПФК на вуглеводний обмін, його здатність запобігати розвитку ІР та глікозилюванню білків. За виразністю цього ефекту на моделі ЕМС у хом'яків ПФК поступався метформіну, проте перевершував вітамін Е. Гістологічно встановлено, що досліджувана ПФК сприяла зменшенню напруження інсуліноцитів та

панкреоцитів на моделі МС у золотавих хом'яків і не поступалася препаратом порівняння вітаміну Е та метформіну.

Як вже зазначалось ключовим моментом у первинних метаболічних порушеннях при МС є формування ІР – первинного, селективного і специфічного порушення біологічної дії інсуліну, що супроводжується зниженням споживання глюкози тканинами (переважно скелетними м'язами) і призводить до хронічної гіперінсулінемії. Гіперінсулінемія сприяє збільшенню проліферації гладком'язових клітин і фібропластів, збільшенню активності рецепторів ХС ЛПНЩ і синтезу ендогенного холестеролу у клітинах судинної стінки та колагену. Найбільш частим варіантом дисліпідемії при МС є ліпідна тріада: поєднання гіпертриацилгліцеролемії, низького рівня ХС ЛПВЩ та підвищення фракції дрібних щільних частинок ХС ЛПДНЩ, переносників ТАГ, що є результатом їх підвищеної печінкової продукції і зниженої елімінації [287].

Враховуючи вищенаведене, на наступному етапі було досліджено вплив ПФК в порівнянні з препаратами порівняння на ліпідний профіль тварин з ЕМС та структуру печінки.

У результаті дослідження встановлено позитивний вплив ПФК на порушений ліпідний профіль у тварин з ЕМС: у щурів з ЕМС ПФК сприяла достовірному зниженню вмісту ТАГ у 1,26 разу ($p < 0,05$); ХС ЛПДНЩ на 31 % ($p < 0,05$) та ХС ЛПНЩ на 13 % ($p < 0,05$) та підвищенню вмісту антиатерогенної фракції ліпідів ХС ЛПВЩ у 1,5 разу ($p < 0,05$) відносно цього ж показника у тварин з ЕМС відносно тварин КП і практично не впливала на рівень загального ХС, підвищення якого було недостовірним порівняно з КП ($p > 0,05$); у хом'яків з моделлю МС введення ПФК приводило до достовірного порівняно з КП зниження у сироватці крові рівня ТАГ та атерогенної фракції ХС ЛПДНЩ відповідно в 1,7 та 1,5 разу ($p < 0,05$) та підвищення антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ в 1,2 разу ($p < 0,05$).

З МС тісно пов'язаний розвиток порушень печінки, зокрема неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та неалкогольного стеатогепатиту, про що свідчить той факт, що приблизно 90% пацієнтів з НАЖХП мають більше ніж одну ознаку МС, а приблизно 33% мають три або більше критеріїв цього стану [288, 289].

Відповідно до останніх уявлень про патогенез неалкогольного стеатогепатиту при МС виділяють перший етап його розвитку: (теорія «першого поштовху») – накопичення ліпідів (ТАГ) у гепатоцитах (формування стеатозу), та відповідно другий етап (теорія «другого поштовху») – розвиток запалення, формування власне стеатогепатиту [290, 291]. Факт запалення, його інтенсивність і ступінь фіброзу тканини печінки на другому етапі захворювання більшою мірою визначають характер перебігу хвороби та її прогноз. Значну роль у патогенезі відіграє і феномен ІР [290]. У цих умовах відбувається зміна активності ліпопротеїніпази та печінкової тригліцеридліпази, що сповільнює розпад ліпопротеїнів, насичених ТАГ, що призводить до гіпертриацилгліцеролемії. Надмірне потрапляння ВЖК у печінку сприяє посиленню синтезу ТАГ та секреції ЛПНЩ [292]. Такі зміни в обміні ліпідів посилюють ризик виникнення серцево-судинних ускладнень та сприяють порушенню функції гепатоцитів. Крім того, внаслідок порушення потрапляння глюкози в гепатоцити та інші тканини організму відбувається активація ПОЛ із утворенням активних радикалів, ендотоксинів, прозапальних інтерлейкінів (ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-8), які пошкоджують мембрани гепатоцитів, активують зірчасті клітини та запускають каскад розвитку фіброзу печінки [292].

Важливим напрямком лікування МС і власне НАЖХП печінки є підвищення чутливості тканин організму до інсуліну, що надає можливість фізіологічно нормалізувати обмін речовин в організмі хворих [287]. У зв'язку з цим важливими лікарськими засобами при лікуванні патології печінки при МС мають бути препарати, яким властива гепатопротекторна дія, і, які впливають на обмін речовин, зокрема ліпідів, а також підвищують чутливість гепатоцитів

до інсуліну. Разом з тим, дискутабельним на сьогодні є питання застосування вітамінів, вітаміноподібних речовин та мікроелементів хворими з НАЖХП та іншими неінфекційними захворюваннями печінки [293, 294, 295].

Враховуючи вищенаведене, метою наступного фрагменту роботи було встановити вплив ПФК на структуру тканини печінки за умов ЕМС.

Встановлено, що ПФК сприяла покращенню стану печінки тварин з моделлю МС: у щурів ПФК сприяла зменшенню проявів стеатозу; у хом'яків – зниженню виразності вакуольної дистрофії, клітинної інфільтрації, зниженню накопиченню ліпідів і збільшенню глікогену. За виразністю гепатопротекторних властивостей досліджувана ПФК не поступалася препаратам порівняння вітаміну Е та метформіну, які також виявили гальмівний вплив на розвиток ознак стеатогепатиту.

Встановлений позитивний вплив ПФК на структуру тканини печінки хом'яків за умов ЕМС ймовірно обумовлений фармакологічними властивостями складових КФК: етиловими ефірами омега-3 кислот, вітаміном Е, коензимом Q10, цинком, вітаміном А, біотином, селеном. Так, зокрема встановлена здатність етилових ефірів омега-3 кислот включатися в модуляцію ліпідного обміну, регуляцію адипокінів (адипонектин і лептин), полегшувати перебіг запалення жирової тканини та сприяти адипогенезу [263, 267, 269]. Вітамін Е пригнічує активність ферменту, який приймає участь у синтезі холестеролу [214]. Коензим Q10, цинк, вітамін А, біотин та селен здатні опосередковано впливати на регуляцію ліпідного обміну за рахунок реалізації прямої та непрямой антиоксидантної дії, здатності пригнічувати субхронічний запальний процес в організмі [17, 271-274, 296].

Встановлено, що при низці патологічних станів, таких як ожиріння, ІР, гіперглікемія спостерігається надмірне вироблення АФК [12, 261, 262]. Оксидативний стрес є руйнівним, оскільки весь надлишок АФК індукує пошкодження клітин, зокрема пошкоджуючи ДНК, і окислюючи ліпіди [297]. Ліпіди, присутні в мембранах плазми, мітохондрій і ендоплазматичного

ретикулуму, є основними мішенями атаки АФК і ПОЛ в більшості макромолекул [297]. Кінцеві продукти ПОЛ, відомі як перекиси ліпідів, є токсичними для клітини та потребують видалення глутатіоном [298]. Багато досліджень виявили, що пацієнти з МС мають нижчу активність антиоксидантного ферменту в плазмі крові та вищі біомаркери окисного пошкодження, ніж здорові люди, що може сприяти оксидативному стресу [299]. Таким же чином білки та нуклеїнові кислоти можуть піддаватися ПОЛ, а також нітрозилуванню, що також призводить до утворення вільних радикалів і зменшує антиоксидантний захист, викликаючи оксидативний / нітрозативний стрес [300]. Тим не менш, ці кінцеві продукти зазвичай не є безпосередньо токсичними для клітини [300]. Однак накопичення неактивних білків може переважувати здатність клітини метаболізувати їх і, отже, призводити до пошкодження ДНК, оскільки вони здатні активувати апоптоз [301]. Крім того, накопичення модифікованих білків знижує їхню функцію, що призводить до серйозної втрати нормальної активності клітин [301, 302]. Надмірне вироблення АФК призводить до оксидативного стресу, який також дестабілізує окисно-відновну передачу сигналів і призводить до шкідливого впливу на експресію генів, збільшує фактори росту та елементи відповіді на стрес і активує шлях апоптозу [302]. Порушена окисно-відновна передача сигналів також сприяє розвитку прозапальних і профіброзних шляхів, які впливають на метаболічну передачу сигналів інсуліну та ендотеліальну дисфункцію та сприяють серцево-судинному та нирковому запаленню та фіброзу, що сприяє пошкодженню органів-мішеней [301].

Враховуючи важливість оксидативного стресу в розвитку МС та антиоксидантні властивості складових ПФК, доцільним було оцінити її здатність коригувати дисбаланс у системі ПОЛ-АОЗ на моделі МС.

Було встановлено, що ЕМС у щурів супроводжувався зниженням загальної антиоксидантної активності сироватки крові та вмісту SH-груп

відносно тварин ІК. Отримані результати підтверджують провідну роль активації оксидативного стресу в патогенезі МС [263, 264, 265].

Застосування ПФК сприяло пригніченню процесів ВРО, про що свідчить зменшення вмісту ДК, ТБК-АП та карбонільних груп білків відповідно в 1,73 ($p < 0,05$); 1,16 ($p < 0,05$) та 1,93 ($p < 0,05$) разу та зростання на 30 % ($p < 0,05$) вмісту SH-груп відносно тварин КП, та відновленню загальної антиоксидантної активності сироватки крові практично до рівня тварин ІК. За впливом на процеси ВРО та систему АОЗ ПФК перевищував активність препаратів порівняння вітаміну Е та метформіну.

У хом'яків з моделлю МС встановлено дисбаланс в системі ПОЛ-АОЗ, про що свідчило зниження вмісту ВГ у 1,8 разу ($p < 0,05$), активності СОД у 1,5 разу ($p < 0,05$) і каталази в 1,7 разу ($p < 0,05$) порівняно з відповідними показниками тварин ІК у тканині печінки на тлі зростання вмісту ТБК-АП у 2,5 разу ($p < 0,05$) порівняно з ІК.

Отримані результати щодо дисбалансу системи ПОЛ-АОЗ на тлі ЕМС узгоджуються з результатами інших дослідників [303, 304], якими також встановлено, що кафе-дієта викликає активацію оксидативного стресу та значні порушення маркерів антиоксидантів і процесів ПОЛ у багатьох тканинах та органах [305]. Сьогодні добре встановлена важливість оксидативного стресу та хронічного запалення в етіології МС [306]. У результаті оксидативного стресу утворюються АФК, які викликають пошкодження клітин через порушення функції мітохондрій, окисну модифікацію білків, ПОЛ і погіршення антиоксидантної функції в метаболічних процесах [306].

Згодом саме активація процесів ВРО на тлі хронічної гіперглікемії стає ключовим фактором формування ІР та порушення толерантності до глюкози [309]. Дисфункція тканин посилює оксидативний стрес і запалення, що призводить до посилення експресії адипокінів, делеції фактора 2, пов'язаного з ядерним фактором Е2 (Nrf2), ендотеліальної дисфункції та гіпертензії, спричиненої ожирінням.

Встановлений позитивний фармакологічний ефект метформіну на дисбаланс системи ПОЛ-АОЗ, ймовірно, зумовлений здатністю препарату активувати сигнальний шлях Nrf2/НО-1 та пригнічувати оксидативний стрес, викликаний гіперглікемією [310]. Добре відомою є здатність вітаміну Е пригнічувати процеси ПОЛ через властиву йому пряму антиоксидантну дію, яка реалізується шляхом пригнічення оксидативного та нітрозативного стресу, а також запалення низьких градацій [254].

Механізм дії ПФК на стан системи ПОЛ-АОЗ на тлі ЕМС, який індукований кафе-дістою, є полівалентним. Встановлено здатність ПФК пригнічувати оксидативний стрес і сприяти нормалізації балансу в системі ПОЛ-АОЗ, що зумовлено реалізацією прямої та непрямой антиоксидантної дії її складових, а також спроможністю останніх чинити метаболіотропну дію.

Етиловим ефірам омега-3 кислот притаманна власна антиоксидантна дія [311], зменшення утворення АФК шляхом поглинання супероксидів і збільшення експресії та/або активності молекул, які захищають від АФК [312], тобто механізм пригнічення утворення АФК під дією етилових ефірів омега-3 кислот є полівекторним. Зокрема, етилові ефіри омега-3 кислот є потужними індукторами експресії PPAR γ в адипоцитах і преадипоцитах. PPAR регулюють експресію мітохондріальних окисних генів і захищають від оксидативного стресу [313], тобто, етилові ефіри омега-3 кислот інгібують утворення АФК в адипоцитах і нормалізують функції мітохондрій. Крім того, етилові ефіри омега-3 кислот підвищують рівень антиоксидантних ферментів глутатіонпероксидази та СОД і зменшують рівні фагоцитарної та тканино-специфічної НАДФН-оксидази [314]. Прояв антиоксидантних властивостей етилових ефірів омега-3 кислот спостерігали в інших типах клітин і тканин [312].

Коензим Q10 є потужним антиоксидантом і важливим компонентом окиснювально-відновного процесу в усіх клітинних мембранах [315]. Коензим Q10 здатний послаблювати мітохондріальну дисфункцію, що спричинена

оксидативним стресом при МС [17]. Також встановлено здатність коензиму Q10 за тривалого застосування пригнічувати окисну та нітрозативну активність на тлі ЕМС у щурів [316]. Коензим Q10 може зменшувати утворення вільних радикалів у результаті реакції з ліпідами або кисневих радикалів шляхом прямого відновлення до токоферолу [317].

Здатність пригнічувати оксидативний стрес у печінці, який викликаний високожировою дієтою, є характерною також для біотину [272]. Сполуки селену стимулюють активність й експресію антиоксидантних ферментів, що містять селен, особливо GPX1 [318], який нейтралізує H_2O_2 , що утворений у результаті оксидативного стресу [16]. Встановлено синергічний антиоксидантний ефект при сумісному застосуванні вітаміну Е та селену порівняно з лікуванням одним антиоксидантом [318]. Здатність цинку покращувати чутливість до дії інсуліну є загальновідомою [273]. Також нами в попередніх дослідженнях було встановлено виражену позитивну фармакологічну дію ПФК на перебіг ЕМС в щурів та хом'яків, який викликаний високожировою дієтою [246, 247].

Результати проведених досліджень свідчать про позитивний вплив на стан системи ПОЛ-АОЗ у хом'яків з ЕМС. Компоненти ПФК можуть зменшити оксидативний стрес і знижувати ризик розвитку МС або його подальше прогресування, зокрема зменшувати виразність запального процесу.

Як було нами показано ЕМС у сирійських хом'яків, що індукований кафе-дієтою, характеризувався зростанням вмісту прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 β в 1,4 разу ($p < 0,05$) та ІЛ-6 в 1,5 разу ($p < 0,05$) у сироватці крові тварин порівняно з показниками хом'яків групи ІК, що вказує на розвиток запалення низьких градацій, яке пов'язано з розвитком оксидативного стресу.

ІЛ-6 є одним з цитокінів, що вивільнюються як макрофагами, так і адипоцитами, і в наукових джерелах було показано, що його рівні підвищуються в умовах ІР й ожиріння. ІЛ-6 регулює обмін жирів і глюкози, опосередковуючи резистентність до інсуліну за допомогою різних складних

механізмів [319]. Цей цитокін діє на різні тканини, у печінці ІЛ-6 збільшує вироблення реагентів гострої фази запалення, включаючи С-реактивний білок. ІЛ-6 також сприяє протромботичному стану шляхом підвищення рівня фібриногену, іншого реагенту гострої фази запалення [321]. Крім того, ІЛ-6 націлюється на інші тканини, такі як гладеньком'язові клітини судин та ендотеліальні клітини, сприяє експресії молекул адгезії судинних клітин і активації локальних біохімічних шляхів, що призводить до атеросклерозу судинної стінки, запалення та дисфункції [321, 322].

Прозапальний цитокін ІЛ-1 β опосередковує експресію великої кількості генів, які залучені до вторинного запалення, здатний індукувати секрецію аргінін вазопресину та сприяє ризику розвитку ССЗ і ЦД типу 2 у пацієнтів з МС [237]. В інших джерелах вказується, що ІЛ-1 β є ключовим цитокіном, що індукований МС [323], як і ІЛ-6 може викликати та посилювати ІР і метаболічні розлади [324].

Застосування ПФК у лікувальному режимі на тлі ЕМС сприяло зниженню вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1 β на 28 % ($p < 0,05$) та ІЛ-6 на 19 % ($p < 0,05$) у сироватці крові тварин, яких лікували ПФК, відносно хом'яків КП. За впливом на вміст інтерлейкінів ПФК достовірно значуще переважала препарат порівняння вітамін Е, під дією якого рівень інтерлейкінів знижувався на 9 % (ІЛ-1 β) та 8 % (ІЛ-6), але поступалася препарату порівняння метформіну за здатністю пригнічувати рівень ІЛ-1 β (на 28 % відносно КП ($p < 0,05$) під дією ПФК проти 41 % ($p < 0,05$) під дією метформіну).

Аналіз результатів проведених досліджень протизапальних властивостей ПФК свідчить, що останній притаманні протизапальні властивості та здатність зменшувати розвиток запалення низьких градацій, що ймовірно реалізується шляхом потенціювання протизапальної, антиоксидантної та мембранопротекторної дії складових композиції. Найбільш вагомими складовими ПФК є омега-3 жирні кислоти, протизапальні властивості яких мають клінічне значення [325]. Механізми, що лежать в основі протизапальної

дії омега-3 кислот, включають зміну фосфоліпідного жирнокислотного складу клітинної мембрани, руйнування ліпідних рафтів, інгібування активації прозапального транскрипційного ядерного фактора κB , таким чином зменшуючи експресію генів запалення та активуючи антифактор запальної транскрипції пероксисомний проліфератор-активований рецептор γ [325].

Сьогодні добре відомим є те, що омега-3 жирні кислоти можуть бути корисними для запобігання спричиненого оксидативним стресом запалення підшлункової залози та апоптозу шляхом інгібування запальних цитокінів та експресії апоптотичних генів ацинарних клітин підшлункової залози [325]. Омега-3 жирні кислоти виявляють антиоксидантну дію в різних клітинах і тканинах [326] за рахунок їхньої здатності гальмувати такі механізми запалення, як хемотаксис лейкоцитів, експресію молекул адгезії й адгезивні взаємодії лейкоцитів і ендотелію, продукування ейкозаноїдів (простагландини та лейкотрієни) з арахідонової кислоти та прозапальних цитокінів [327]. Крім того, омега-3 жирні кислоти призводять до утворення ейкозаноїдів, які часто мають нижчу біологічну ефективність, ніж ті, що утворюються з арахідонової кислоти, а омега-3 жирні кислоти індукують протизапальні медіатори та медіатори, що усувають запалення, які називаються резолвінами, протектинами та марезинами [328]. У хворих на ревматоїдний артрит застосування омега-3 жирних кислот сприяло полегшенню перебігу захворювання через їхній вплив на патогенетичну ланку останнього [329].

Результати проведених досліджень свідчать про здатність ПФК чинити протизапальну дію на тлі МС у сирійських хом'яків, пригнічувати розвиток запалення низьких градацій, про що свідчило зниження рівня інтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-6.

Також встановлені протизапальні властивості ПФК на моделі карагенінового набряку. Максимальна протизапальна дія ПФК була на рівні 58,73 % на 30 хвилині набряку, тобто в період максимальної активації

біогенних амінів та ліпоксигенази, що ймовірно свідчить про важливість антиоксидантного механізму в її реалізації.

Таким чином, отримані результати свідчать про здатність досліджуваної ПФК певною мірою нормалізувати порушення вуглеводного обміну, ліпідного профілю, дисбаланс в системі ПОЛ-АОЗ, пригнічувати виразність запального процесу при експериментальному метаболічному синдромі, а також зменшувати ознаки порушення структурної організації підшлункової залози та печінки.

Враховуючи вищенаведені результати, ймовірно припустити, що механізм забезпечення ефективності ПФК при МС пов'язаний, насамперед, з її гальмівним впливом на оксидативний стрес: здатністю інгібувати процеси ПОЛ та окисної модифікації білків і підвищувати активність АОЗ, що забезпечують складові засобу. Той факт, що ПФК в дозі 25,8 мг/кг, що є нижчою за ефективну дозу (100 мг/кг) антиоксиданту вітаміну Е, який є одним із семи активних субстанцій ПФК, виявляє практично аналогічний або вищий антиоксидантний ефект, ймовірно стверджувати про наявність адитивної дії складових ПФК.

Вищенаведені результати обґрунтовують доцільність проведення клінічних досліджень з метою подальшого обґрунтування застосування ПФК у комплексній фармакокорекції пацієнтів з МС.

ВИСНОВКИ

Зростаюча глобальна поширеність МС, висока захворюваність та смертність пацієнтів із МС, а також використання ними більше ресурсів охорони здоров'я становить велику медичну та соціальну-економічну проблему для людства. Все це обґрунтовує доцільність своєчасної профілактики та лікування МС. Враховуючи важливість оксидативного стресу в розвитку МС, доцільним для профілактики та лікування МС є використання засобів з антиоксидантною дією.

1. На моделі МС у щурів встановлено, що застосування ПФК дозою 25,8 мг/кг впродовж 28 днів сприяло зниженню виразності інсулінорезистентності, про що свідчить нижчий рівень глюкози та значення індексу НОМА-IR відповідно на 11 та 22,3% ($p < 0,05$) та достовірне підвищення вмісту глікогену в печінці в 1,28 разу ($p < 0,05$) порівняно з контрольною патологією, а також підвищенню чутливості периферичних тканин до дії інсуліну і поліпшенню процесів засвоєння глюкози, про що свідчить зменшення глікемії за умов короткого інсулінового тесту на 45,16% ($p < 0,05$); за умов ВЧТТГ на 0, 15 та 30 хв відповідно в 1,22; 1,66 та 1,43 разу ($p < 0,05$); за умов ПТТГ відповідно в 1,2; 1,3 та 1,28 разу ($p < 0,05$) на 0, 30, 60 хв, що відбилося зменшенням площі під глікемічною кривою відповідно в 1,4 разу ($p < 0,05$, ВЧТТГ) та в 1,1 разу ($p < 0,05$, ПТТГ) порівняно з контрольною патологією, а також сприяло зменшенню тривалості глікемії (зниження вмісту HbA_{1c} в 1,18 разу ($p < 0,05$) та зменшенню приросту маси тіла тварин (+84,5 г проти +150,0 г у тварин з групи контрольної патології, $p < 0,05$). За всіма досліджуваними показниками ПФК поступалася препарату порівняння метформіну, однак переважала дію вітаміну Е за спроможністю покращувати чутливість клітин до інсуліну (НОМА-IR під дією ПФК складав 0,17 проти 0,22 під дією вітаміну Е, $p < 0,05$), за впливом на базальну та індуковану глікемію (за умов ВЧТТГ та ПТТГ в окремі періоди);

тривалість глікемії (вміст HbA_{1c} під дією ПФК складав 2,43 проти 2,72 % під дією вітаміну Е, $p < 0,05$).

2. На моделі МС у сирійських хом'яків введення ПФК дозою 25,8 мг/кг сприяло поліпшенню порушеного вуглеводного обміну та зниженню виразності інсулінорезистентності: зменшенню рівня гіперглікемії в 1,2 разу ($p < 0,05$), гіперінсулінемії в 1,5 разу ($p < 0,05$), зниженню рівня глікованого гемоглобіну HbA_{1c} на 10,4% ($p < 0,05$) та підвищенню рівня глікогену в печінці в 1,6 разу ($p < 0,05$) порівняно з контрольною патологією, а також зниженню вихідного рівня глікемії та в усі досліджувані терміни на 15, 30, 60 та 120 хв та зниженню площі під глікемічною кривою в 1,4 разу ($p < 0,05$) і запобігала підвищенню приросту маси тіла тварин. За виразністю нормалізуючого впливу на моделі ЕМС у хом'яків ПФК поступалася препаратом порівняння метформіну та перевершувала препарат порівняння вітамін Е.

3. Встановлена здатність ПФК поліпшувати стан підшлункової залози у тварин з моделлю метаболічного синдрому: у щурів – сприяти збільшенню загальної та чисельності панкреатичних островців ІІІ-класу та збереженню чисельності панкреатичних островців І-ІІ класу і зменшенню спустошення центральних зон від бета-клітин та ознак дистрофії інсуліноцитів; у сирійських хом'яків – сприяти збереженню нормального морфологічного стану більшості клітин панкреатичних островців. За виразністю коригуючого впливу на стан підшлункової залози за умов МС у щурів ПФК дещо поступалася препаратом порівняння, а на моделі МС у золотавих хом'яків була на рівні препаратів порівняння.

4. За умов ЕМС у щурів встановлено здатність досліджуваної ПФК знижувати вміст ТАГ у 1,26 разу ($p < 0,05$), атерогенних фракцій ХС ЛПДНЩ на 31% ($p < 0,05$) та ХС ЛПНЩ на 13% ($p < 0,05$) і підвищувати вміст антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ у 1,5 разу ($p < 0,05$) порівняно з аналогічними показниками контрольної патології. За виразністю

нормалізувального впливу на вміст ХС ЛПВЩ та ТАГ у щурів з ЕМС ПФК перевершувала дію препаратів порівняння вітаміну Е та метформіну.

За умов ЕМС у хом'яків під впливом досліджуваної ПФК встановлено достовірне порівняно з контрольною патологією зниження у сироватці крові рівня ТАГ та атерогенної фракції ХС ЛПДНЩ відповідно в 1,7 та 1,5 разу ($p < 0,05$) та підвищення антиатерогенної фракції ХС ЛПВЩ в 1,2 разу ($p < 0,05$). За виразністю нормалізувального впливу на ліпідний профіль сироватки крові хом'яків з моделлю МС ПФК перевершувала препарат порівняння вітамін Е, проте поступалася препарату порівняння метформіну.

5. Встановлено, що ПФК сприяла покращенню стану печінки тварин з моделлю МС: у щурів – зменшенню проявів стеатозу; у хом'яків – зниженню виразності вакуольної дистрофії, клітинної інфільтрації, зниженню накопиченню ліпідів і збільшенню вмісту глікогену. За виразністю гепатопротекторних властивостей досліджувана ПФК не поступалася препаратам порівняння вітаміну Е та метформіну, які також виявили гальмівний вплив на розвиток ознак стеатогепатиту.

6. Встановлено здатність ПФК коригувати порушення в системі ПОЛ-АОЗ на тлі МС: гальмувати процеси ПОЛ – зменшувати вміст ДК, ТБК-АП та карбонільних груп білків у 1,73 ($p < 0,05$); 1,16 ($p < 0,05$) та 1,93 ($p < 0,05$) у щурів з ЕМС порівняно з контрольною патологією та ТБК-АП у 2,6 разу ($p < 0,05$) у хом'яків з ЕМС, а також підвищувати активність системи АОЗ – збільшувати на 30 % ($p < 0,05$) вміст SH-груп відносно тварин КП та відновлювати загальну антиоксидантну активність сироватки крові практично до рівня тварин ІК у щурів з ЕМС; підвищувати вміст ВГ у 1,8 разу ($p < 0,05$), активність СОД у 1,6 разу ($p < 0,05$) та каталази в 1,7 разу ($p < 0,05$) у хом'яків з ЕМС.

7. Встановлена протизапальна дія ПФК (58,73 %, ($p < 0,05$) на 30 хвилині набряку) на моделі карагенінового набряку у щурів та за здатністю гальмувати запальні процеси низьких градацій, про що свідчило зниження рівня

інтерлейкінів ІЛ-1 β (в 1,4 разу, $p < 0,05$) та ІЛ-6 (в 1,24 разу, $p < 0,05$) у хом'яків з ЕМС.

8. Отримані результати обґрунтовують доцільність проведення клінічних досліджень з метою подальшого обґрунтування застосування ПФК у комплексній фармакокорекції пацієнтів з МС.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals / J. J. Noubiap, J. R. Nansseu, E. Lontchi-Yimagou et al. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022. Vol. 188. P. 109924. DOI: [10.1016/j.diabres.2022.109924](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109924)
2. Saklayen, M.G. The Global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018. Vol. 20. P.12. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
3. Global, regional, and country estimates of metabolic syndrome burden in children and adolescents in 2020: a systematic review and modelling analysis / J. J. Noubiap, J.R. Nansseu, E. Lontchi-Yimagou et al. *Lancet Child Adol. Health*. 2022. Vol. 6. P.158-170.
4. The metabolic syndrome / M.-A. Cornier, D. Dabelea, T.L. Hernandez et al. *Endocr. Rev*. 2008. Vol. 29. P. 777-822.
5. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study / D.E. Laaksonen, H.-M. Lakka, L.K. Niskanen et al. *Am. J. Epidemiol*. 2002. Vol. 156. P. 1070-1077.
6. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study / N. Sattar, A. Gaw, O. Scherbakova et al. *Circulation*. 2003. Vol. 108. P. 414-419
7. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome / B.O. Isomaa, P. Almgren, T. Tuomi et al. *Diab. Care*. 2001. Vol. 24. P. 683-689.
8. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men / H.-M. Lakka, D.E. Laaksonen, T.A. Lakka et al. *JAMA*. 2002. Vol. 288. P. 2709-2716

9. Marangos P.J., Okamoto L.J., Caro J.J. Economic burden of the components of the metabolic syndrome. In: Preedy, V.R., Watson, R.R. (eds) *Handbook of disease burdens and quality of life measures*. Springer. New York. NY. 2010. https://doi.org/10.1007/978-0-387-78665-0_64
10. Dapagliflozin, metformin, monotherapy or both in patients with metabolic syndrome / L. Cheng, Q. Fu, L. Zhou et al. *Scientific reports*. 2021. V. 11 (1). P. 24263. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03773-z>.
11. Metformin improves skeletal muscle microvascular insulin resistance in metabolic syndrome / L. A. Jahn, L. Hartline, Z. Liu, E. J. Barrett. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2022. V. 322 (2). P. E173–E180. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00287.2021>.
12. Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome / S. K. Masenga, L. S. Kabwe, M. Chakulya, A. Kirabo. *International journal of molecular sciences*. 2023. V. 24 (9). P. 7898. <https://doi.org/10.3390/ijms24097898>.
13. Carotenoids, vitamin A, and their association with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis / M. A. Beydoun, X. Chen, K. Jha et al. *Nutrition reviews*. 2019. № 77 (1). P. 32–45. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy044>.
14. Role of vitamin D in the metabolic syndrome / L. Melguizo-Rodríguez, V. J. Costela-Ruiz, E. García-Recio et al. *Nutrients*. 2021. V. 13 (3). P. 830. <https://doi.org/10.3390/nu13030830>
15. Association of zinc serum level with metabolic syndrome in iranian children and adolescents: the CASPIAN-V study / M. Qorbani, N. Movasaghi, N. Mohammadian Khonsari et al. *Frontiers in nutrition*. 2022. V. 9. P. 932746. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.932746>.
16. Steinbrenner H., Duntas L. H., Rayman M. P. The role of selenium in type-2 diabetes mellitus and its metabolic comorbidities. *Redox biology*. 2022. V. 50. P. 102236. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102236>.
17. Effects of curcumin and/or coenzyme Q10 supplementation on metabolic control in subjects with metabolic syndrome: a randomized clinical trial / A. A.

Sangouni, M. Taghdir, J. Mirahmadi et al. *Nutrition journal*. 2022. V. 21 (1). P. 62.
<https://doi.org/10.1186/s12937-022-00816-7>.

18. Аевіт преміум (Aevit premium): інструкція для медичного застосування. URL: <https://compendium.com.ua/info/350158/aevit-premium/>.

19. Alberti K.G.M.M., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation *Diab. Med.* 1998. Vol. 15. P. 539-553

20. Balkau B., Charles M.A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diab. Medi.: J. British Diab. Assoc.* 1999. Vol. 16. P. 442-443

21. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) / S.M. Grundy, Jr. Brewer, H.B. Cleeman et al. *JAMA*. 2001. Vol. 285. P. 2486-2497

22. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. P. e13-e18

23. The metabolic syndrome—a new worldwide definition / K.G.M.M. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw et al. *Lancet (London, England)*. 2005. Vol. 366. P.1059-1062.

24. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity / K.G.M.M. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy et al. *Circulation*. 2009. Vol. 120. P. 1640-1645.

25. Metabolic syndrome: definitions and controversies / E. Kassi, P. Pervanidou, G. Kaltsas et al. *BMC Med.* 2011. Vol. 9. P. 48.

26. Metabolic syndrome - a new definition and management guidelines: A joint position paper by the Polish Society of Hypertension, Polish Society for the Treatment of Obesity, Polish Lipid Association, Polish Association for Study of Liver, Polish Society of Family Medicine, Polish Society of Lifestyle Medicine, Division of Prevention and Epidemiology Polish Cardiac Society, "Club 30" Polish Cardiac Society, and Division of Metabolic and Bariatric Surgery Society of Polish Surgeons / P. Dobrowolski, A. Prejbisz, A. Kuryłowicz et al. *Arch Med Sci.* 2022. Aug 30;18(5). P. 1133-1156. doi: 10.5114/aoms/152921.

27. Metabolic Syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021 / G. Fahed, L. Aoun, M. Bou Zerdan et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. P. 786. <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>

28. Fathi Dizaji B. The investigations of genetic determinants of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Syndr.* 2018. Vol. 12. P. 783–789. doi:10.1016/j.dsx.2018.04.009.

29. Matsuzawa Y., Funahashi T., Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: Contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J. Atheroscler. Thromb.* 2011. Vol. 18. P. 629–639. doi: 10.5551/jat.7922.

30. The role of visceral adiposity index levels in predicting the presence of metabolic syndrome and insulin resistance in overweight and obese patients / S. Pekgor, C. Duran, U. Berberoglu et al. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2019. Vol. 17. P. 296–302. doi: 10.1089/met.2019.0005.

31. Boden G., Shulman G.I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: Defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur. J. Clin. Investig.* 2002. Vol. 32. P. 14–23. doi: 10.1046/j.1365-2362.32.s3.3.x.

32. Unger R.H., Zhou Y.T. Lipotoxicity of beta-cells in obesity and in other causes of fatty acid spillover. *Diabetes.* 2001. Vol. 50 (Suppl. 1). P. S118–S121. doi: 10.2337/diabetes.50.2007.S118.

33. Patel P., Abate N. Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients.* 2013. Vol. 5. P. 2019–2027. doi: 10.3390/nu5062019.

34. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/transfer and HDL remodeling in human plasma / T. Murakami, S. Michelagnoli, R. Longhi et al. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 1995. Vol. 15. P. 1819–1828. doi: 10.1161/01.ATV.15.11.1819.

35. Yolanda Mendizábal, Silvia Llorens, Eduardo Nava. Hypertension in Metabolic Syndrome: Vascular Pathophysiology. *International Journal of Hypertension*. 2013. Vol. 2013. Article ID 230868, 15 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/230868>

36. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects / D. Tripathy, P. Mohanty, S. Dhindsa et al. *Diabetes*. 2003. Vol. 52. P. 2882–2887. doi: 10.2337/diabetes.52.12.2882.

37. Sympathetic nervous system and insulin resistance: From obesity to diabetes / M. Esler, M. Rumantir, G. Wiesner et al. *Am. J. Hypertens.* 2001. Vol. 14. P. 304S–309S. doi: 10.1016/S0895-7061(01)02236-1.

38. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk / I. Juhan-Vague, M.C. Alessi, A. Mavri et al. *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1. P. 1575–1579. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00279.x.

39. Mohamed-Ali V., Pinkney J.H., Coppack S.W. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998. Vol. 22. P. 1145–1158. doi: 10.1038/sj.ijo.0800770.

40. Trayhurn P., Wood I.S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br. J. Nutr.* 2004. Vol. 92. P. 347–355. doi: 10.1079/BJN20041213.

41. Direct leptin action on POMC neurons regulates glucose homeostasis and hepatic insulin sensitivity in mice / E.D. Berglund, C.R. Vianna, J. Donato et al. *J. Clin. Investig.* 2012. Vol. 122. P. 1000–1009. doi: 10.1172/JCI59816.

42. Leptin and obesity: role and clinical implication / M. Obradovic, E. Sudar-Milovanovic, S. Soskic et al. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2021. Vol. 12. P. 585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887.

43. Leptin: linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease / S.B. Patel, G.P. Reams, R.M. Spear et al. *Curr. Hypertens. Rep.* 2008. Vol. 10. P. 131–137. doi: 10.1007/s11906-008-0025-y.

44. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis / T. Yamauchi, J. Kamon, H. Waki et al. *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. P. 2461–2468. doi: 10.1074/jbc.M209033200.

45. Esteve E., Ricart W., Fernandez-Real J.M. Adipocytokines and insulin resistance: The possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin. *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32. P. S362–S367. doi: 10.2337/dc09-S340.

46. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages / M. C. Wulster-Radcliffe, K. M. Ajuwon, J. Wang et al. *BioChem Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 316. P. 924–929. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.02.130.

47. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity / T. Yamauchi, J. Kamon, H. Waki et al. *Nat. Med.* 2001. Vol. 7. P. 941–946. doi: 10.1038/90984.

48. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages / N. Ouchi, S. Kihara, Y. Arita et al. *Circulation.* 2001. Vol. 103. P. 1057–1063. doi: 10.1161/01.CIR.103.8.1057.

49. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men / T. Pischon, C.J. Girman, G.S. Hotamisligil et al. *JAMA.* 2004. Vol. 291. P. 1730–1737. doi: 10.1001/jama.291.14.1730.

50. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients / K. Hotta, T. Funahashi, Y. Arita et al. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. Vol. 20. P. 1595–1599. doi: 10.1161/01.ATV.20.6.1595.

51. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: A 5-year prospective study / W.S. Chow, B.M. Cheung, A.W. Tso et al. *Hypertension.* 2007. Vol. 49. P. 1455–1461. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.086835.

52. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: A candidate gene for the insulin resistance syndrome / H. Kondo, I. Shimomura, Y. Matsukawa et al. *Diabetes*. 2002. Vol. 51: 2325–2328. doi: 10.2337/diabetes.51.7.2325.

53. Chemerin isoforms and activity in obesity / C. Buechler, S. Feder, E.M. Haberl et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. P. 1128. doi: 10.3390/ijms20051128.

54. Helfer G., Wu Q.F. Chemerin: a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders. *J. Endocrinol.* 2018. Vol. 238. P. R79–R94. doi: 10.1530/JOE-18-0174.

55. Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome / I. Jialal, S. Devaraj, H. Kaur et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98: E514–E517. doi: 10.1210/jc.2012-3673.

56. Plasma chemerin level in metabolic syndrome / D. Wang, G.Y. Yuan, X. Z. Wang et al. *Genet. Mol. Res.* 2013. Vol. 12. P. 5986–5991. doi: 10.4238/2013.November.26.8.

57. Dong B., Ji W., Zhang Y. Elevated serum chemerin levels are associated with the presence of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Intern. Med.* 2011. Vol. 50. P. 1093–1097. doi: 10.2169/internalmedicine.50.5025.

58. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome / K. Bozaoglu, K. Bolton, J. McMillan et al. *Endocrinology*. 2007. Vol. 148. P. 4687–4694. doi: 10.1210/en.2007-0175.

59. Chemerin and adiponectin contribute reciprocally to metabolic syndrome / S.H. Chu, M.K. Lee, K.Y. Ahn et al. *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7. P. e34710. doi: 10.1371/journal.pone.0034710.

60. Chemerin Ratios to HDL-cholesterol and Adiponectin as Biomarkers of Metabolic Syndrome / J. Shafer-Eggleton, B. Adams-Huet, I. Jialal et al. *Endocr. Res.* 2020. Vol. 45. P. 241–245. doi: 10.1080/07435800.2020.1811724.

61. Circulating angiotensin II is associated with body fat accumulation and insulin resistance in obese subjects with type 2 diabetes mellitus / A. Saiki, M. Ohira,

K. Endo et al. *Metabolism*. 2009. Vol. 58: 708–713. doi: 10.1016/j.metabol.2009.01.013.

62. Novel gp91(phox) homologues in vascular smooth muscle cells: Nox1 mediates angiotensin II-induced superoxide formation and redox-sensitive signaling pathways / B. Lassegue, D. Sorescu, K. Szocs et al. *Circ. Res.* 2001. Vol. 88. P. 888–894. doi: 10.1161/hh0901.090299.

63. Mehta P.K., Griendling K.K. Angiotensin II cell signaling: Physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007. Vol. 292. P. C82–C97. doi: 10.1152/ajpcell.00287.2006.

64. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients / H.P. Kopp, C.W. Kopp, A. Festa et al. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 1042–1047. doi: 10.1161/01.ATV.0000073313.16135.21.

65. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006. Vol. 444. P. 860–867. doi: 10.1038/nature05485.

66. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai, et al. *J. Clin. Investig.* 2003. Vol. 112. P. 1796–1808. doi: 10.1172/JCI200319246.

67. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women / P.M. Ridker, C.H. Hennekens, J.E. Buring et al. *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 836–843. doi: 10.1056/NEJM200003233421202.

68. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor / S. Wassmann, M. Stumpf, K. Strehlow et al. *Circ. Res.* 2004. Vol. 94. P. 534–541. doi: 10.1161/01.RES.0000115557.25127.8D.

69. Tumor necrosis factor- α stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP / H.H. Zhang, M. Halbleib, F. Ahmad et al. *Diabetes*. 2002. Vol. 51. P. 2929–2935. doi: 10.2337/diabetes.51.10.2929.

70. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: Update on Toll-like receptors. *Nat. Immunol.* 2010. Vol. 11. P. 373–384. doi: 10.1038/ni.1863.

71. Akira S., Takeda K., Kaisho T. Toll-like receptors: Critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat. Immunol.* 2001. Vol. 2. P. 675–680. doi: 10.1038/90609.

72. Increased toll-like receptor activity in patients with metabolic syndrome. I. Jialal, B.A. Huet, H. Kaur et al. *Diabetes Care.* 2012. Vol. 35. P. 900–904. doi: 10.2337/dc11-2375.

73. Increased Toll-like receptor (TLR) mRNA expression in monocytes is a feature of metabolic syndrome in adolescents / O.T. Hardy, A. Kim, C. Ciccarelli et al. *Pediatr. Obes.* 2013. Vol. 8. P. e19–e23. doi: 10.1111/j.2047-6310.2012.00098.x.

74. Lim P.S., Chang Y.K., Wu T.K. Serum lipopolysaccharide-binding protein is associated with chronic inflammation and metabolic syndrome in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2019. Vol. 47. P. 28–36. doi: 10.1159/000492778.

75. The influence of probiotic supplementation on gut permeability in patients with metabolic syndrome: An open label, randomized pilot study / B. Leber, N.J. Tripolt, D. Blattl et al. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012. Vol. 66. P. 1110–1115. doi: 10.1038/ejcn.2012.103.

76. Visceral and subcutaneous adipose tissue express and secrete functional alpha2hsglycoprotein (fetuina) especially in obesity / D. Perez-Sotelo, A. Roca-Rivada, M. Larrosa-Garcia et al. *Endocrine.* 2017. Vol. 55. P. 435–446. doi: 10.1007/s12020-016-1132-1.

77. Increased adipose tissue secretion of Fetuin-A, lipopolysaccharide-binding protein and high-mobility group box protein 1 in metabolic syndrome / I. Jialal, S. Devaraj, A. Bettaieb et al. *Atherosclerosis.* 2015. Vol. 241. P. 130–137. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.814.

78. Fetuin-A in metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis / X. Pan, S.W. Wen, P.L. Bestman et al. *PLoS ONE*. 2020. Vol. 15. P. e0229776. doi: 10.1371/journal.pone.0229776.

79. Fetuin-A influences vascular cell growth and production of proinflammatory and angiogenic proteins by human perivascular fat cells / D.I. Siegel-Axel, S. Ullrich, N. Stefan et al. *Diabetologia*. 2014. Vol. 57. P. 1057–1066. doi: 10.1007/s00125-014-3177-0.

80. NF-kappaB mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance / S. Dasgupta, S. Bhattacharya, A. Biswas et al. *BioChem. J.* 2010. Vol. 429. P. 451–462. doi: 10.1042/BJ20100330.

81. Impact of the adipokine adiponectin and the hepatokine fetuin-A on the development of type 2 diabetes: Prospective cohort- and cross-sectional phenotyping studies / N. Stefan, Q. Sun, A. Fritsche et al. *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9. P. e92238. doi: 10.1371/journal.pone.0092238.

82. Brookes P.S. Mitochondrial H(+) leak and ROS generation: An odd couple. *Free Radic. Biol. Med.* 2005. Vol. 38. P. 12–23. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.10.016.

83. Mitochondria are targets for peroxisome-derived oxidative stress in cultured mammalian cells / B. Wang, P.P. Van Veldhoven, C. Brees et al. *Free Radic. Biol. Med.* 2013. Vol. 65. P. 882–894. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.08.173.

84. Bhatti J.S., Bhatti G.K., Reddy P.H. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders – A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017. Vol. 1863. P. 1066–1077. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.11.010.

85. The impact of oxidative stress on adipose tissue energy balance / P.M. Masschelin, A.R. Cox, N. Chernis et al. *Front. Physiol.* 2019. Vol. 10. P. 1638. doi: 10.3389/fphys.2019.01638.

86. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome / S. Furukawa, T. Fujita, M. Shimabukuro et al. *J. Clin. Investig.* 2004. Vol. 114. P. 1752–1761. doi: 10.1172/JCI21625.

87. Insulin resistance in human iPS cells reduces mitochondrial size and function / A. M. Burkart, K. Tan, L. Warren et al. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 22788. doi: 10.1038/srep22788.

88. Handschin C., Spiegelman B.M. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 coactivators, energy homeostasis, and metabolism. *Endocr. Rev.* 2006. Vol. 27:728–735. doi: 10.1210/er.2006-0037.

89. Canto C., Auwerx J. PGC-1alpha, SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure. *Curr. Opin. Lipidol.* 2009. Vol. 20. P. 98–105. doi: 10.1097/MOL.0b013e328328d0a4.

90. Scarpulla R.C., Vega R.B., Kelly D.P. Transcriptional integration of mitochondrial biogenesis. *Trends Endocrinol. Metab.* 2012. Vol. 23. P. 459–466. doi: 10.1016/j.tem.2012.06.006.

91. Mitochondrial DNA Transcription and Its Regulation: An Evolutionary Perspective / G. Barshad, S. Marom, T. Cohen et al. *Trends Genet.* 2018. Vol. 34. P. 682–692. doi: 10.1016/j.tig.2018.05.009.

92. Vega R.B., Huss J.M., Kelly D.P. The coactivator PGC-1 cooperates with peroxisome proliferator-activated receptor alpha in transcriptional control of nuclear genes encoding mitochondrial fatty acid oxidation enzymes. *Mol. Cell Biol.* 2000. Vol. 20. P. 1868–1876. doi: 10.1128/MCB.20.5.1868-1876.2000.

93. Mutual dependence of Foxo3a and PGC-1alpha in the induction of oxidative stress genes / Y. Olmos, I. Valle, S. Borniquel et al. *J. Biol. Chem.* 2009. Vol. 284. P. 14476–14484. doi: 10.1074/jbc.M807397200.

94. PGC-1alpha regulates the mitochondrial antioxidant defense system in vascular endothelial cells / I. Valle, A. Alvarez-Barrientos, E. Arza et al. *Cardiovasc. Res.* 2005. Vol. 66. P. 562–573. doi: 10.1016/j.cardiores.2005.01.026.

95. Vandenbeek R., Khan N.P., Estall J.L. Linking metabolic disease with the PGC-1alpha Gly482Ser polymorphism. *Endocrinology*. 2018. Vol. 159. P. 853–865. doi: 10.1210/en.2017-00872.

96. Phagocytic NADPH oxidase overactivity underlies oxidative stress in metabolic syndrome / A. Fortuño, G. San José, M.U. Moreno et al. *Diabetes*. 2006. Vol. 55. P. 209–215. doi: 10.2337/diabetes.55.01.06.db05-0751.

97. Li M., Zhang J. Circulating microRNAs: potential and emerging biomarkers for diagnosis of cardiovascular and cerebrovascular diseases. *BioMed Res. Int.* 2015. Vol. 2015. P. 730535. doi: 10.1155/2015/730535.

98. Circulating microRNAs: promising biomarkers involved in several cancers and other diseases / Y. Zhao, Y. Song, L. Yao et al. *DNA Cell Biol.* 2017. Vol. 36. P. 77–94. doi: 10.1089/dna.2016.3426.

99. Deiuliis J.A. MicroRNAs as regulators of metabolic disease: Pathophysiologic significance and emerging role as biomarkers and therapeutics. *Int. J. Obes.* 2016. Vol. 40. P. 88–101. doi: 10.1038/ijo.2015.170.

100. Biological roles of microRNAs in the control of insulin secretion and action / S. Calderari, M.R. Diawara, A. Garaud et al. *Physiol. Genom.* 2017. Vol. 49. P. 1–10. doi: 10.1152/physiolgenomics.00079.2016.

101. Exosomal MicroRNA-15a transfer from the pancreas augments diabetic complications by inducing oxidative stress / T.A. Kamalden, A.M. Macgregor-Das, S.M. Kannan et al. *Antioxid. Redox Signal.* 2017. Vol. 27. P. 913–930. doi: 10.1089/ars.2016.6844.

102. Common genetic variation in obesity, lipid transfer genes and risk of Metabolic Syndrome: Results from IDEFICS / I. Family study and meta-analysis / R. Nagrani, R. Foraita, F. Gianfagna et al. *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10. P. 7189. doi: 10.1038/s41598-020-64031-2.

103. Cohort Profile: The transition from childhood to adolescence in European children-how I. Family extends the IDEFICS cohort / W. Ahrens, A. Siani, R. Adan et al. *Int. J. Epidemiol.* 2017. Vol. 46. P. 1394–1395j. doi: 10.1093/ije/dyw317.

104. Susceptibility loci for metabolic syndrome and metabolic components identified in Han Chinese: A multi-stage genome-wide association study / Y. Zhu, D. Zhang, D. Zhou et al. *J. Cell Mol. Med.* 2017. Vol. 21. P. 1106–1116. doi: 10.1111/jcmm.13042.

105. The (FTO) gene polymorphism is associated with metabolic syndrome risk in Egyptian females: A case- control study / M.S. Khella, N.M. Hamdy, A.I. Amin et al. *BMC Med. Genet.* 2017. Vol. 18. P. 101. doi: 10.1186/s12881-017-0461-0.

106. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity / C. Dina, D. Meyre, S. Gallina et al. *Nat. Genet.* 2007. Vol. 39. P. 724–726. doi: 10.1038/ng2048.

107. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes / E. Zeggini, M.N. Weedon, C.M. Lindgren et al. *Science.* 2007. Vol. 316. P. 1336–1341. doi: 10.1126/science.1142364.

108. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase / T. Gerken, C.A. Girard, Y.C. Tung et al. *Science.* 2007. Vol. 318. P. 1469–1472. doi: 10.1126/science.1151710.

109. Mizuno T.M. Fat mass and obesity associated (FTO) gene and hepatic glucose and lipid metabolism. *Nutrients.* 2018. Vol. 10. P. 1600. doi: 10.3390/nu10111600.

110. Exploratory metabolomics of metabolic syndrome: A status report / D. Lent-Schochet, M. McLaughlin, N. Ramakrishnan et al. *World J. Diabetes.* 2019. Vol. 10. P. 23–36. doi: 10.4239/wjd.v10.i1.23.

111. Elevated serum levels of alanine aminotransferase and gamma glutamyltransferase are markers of inflammation and oxidative stress independent of the metabolic syndrome / J. Yamada, H. Tomiyama, M. Yambe et al. *Atherosclerosis.* 2006. Vol. 189. P. 198–205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.11.036.

112. Trimethylamine N-oxide: the good, the bad and the unknown / M.T. Velasquez, A. Ramezani, A. Manal et al. *Toxins*. 2016. Vol. 8:326. doi: 10.3390/toxins8110326.

113. Tang W.H., Hazen S.L. Microbiome, trimethylamine N-oxide, and cardiometabolic disease. *Transl. Res.* 2017. Vol. 179. P. 108–115. doi: 10.1016/j.trsl.2016.07.007.

114. Blood metabolomic measures associate with present and future glycemic control in Type 2 Diabetes / L.M. Hart, N. Vogelzangs, D.O. Mook-Kanamori et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 103. P. 4569–4579. doi: 10.1210/jc.2018-01165.

115. Adams S.H. Emerging perspectives on essential amino acid metabolism in obesity and the insulin-resistant state. *Adv. Nutr.* 2011. Vol. 2. P. 445–456. doi: 10.3945/an.111.000737.

116. Tryptophan predicts the risk for future type 2 diabetes / T. Chen, X. Zheng, X. Ma et al. *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11. P. e0162192. doi: 10.1371/journal.pone.0162192.

117. Oxenkrug G., van der Hart M., Summergrad P. Elevated anthranilic acid plasma concentrations in type 1 but not type 2 diabetes mellitus. *Integr. Mol. Med.* 2015. Vol. 2. P. 365–368. doi: 10.15761/IMM.1000169.

118. Histidine supplementation improves insulin resistance through suppressed inflammation in obese women with the metabolic syndrome: A randomised controlled trial / R.N. Feng, Y.C. Niu, X.W. Sun et al. *Diabetologia*. 2013. Vol. 56. P. 985–994. doi: 10.1007/s00125-013-2839-7.

119. Profiling of plasma metabolites in postmenopausal women with metabolic syndrome / M. Iida, S. Harada, A. Kurihara, Fukai K. et al. *Menopause*. 2016. Vol. 23. P. 749–758. doi: 10.1097/GME.0000000000000630.

120. Rizvi A.A., Stoian A.P., Rizzo M. Metabolic Syndrome: From Molecular Mechanisms to Novel Therapies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. P. 10038. doi: 10.3390/ijms221810038.

121. Корильчук Н. І., Корильчук Б. Т. Клініко-патогенетичні особливості метаболічного синдрому в загальній лікарській практиці. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. Vol. 2(34). С. 8–15.

122. Корчинський В. С. Ефективність фізичної реабілітації при метаболічному синдромі. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2014. № 23. С. 200–203.

123. Миронюк І., Дуб М. Вплив занять за комплексною програмою фізичної реабілітації на показники фізичного та психоемоційного стану студенток з ожирінням. *Молодіжний науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки*. 2019. No 36. С. 85–92.

124. Трибрат Т.А., Шуть С.В., Сакевич В.Д. Метаболічний синдром і здоровий спосіб життя. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. № 2(136). С. 30–33.

125. Калмикова Ю., Калмиков С., Оршацька Н. Оцінка реакції серцево-судинної системи на дозоване фізичне навантаження хворих на метаболічний синдром під впливом застосування фізичної терапії. *Слобожанський науково-спортивний вісник*. 2020. No 1(75). С. 17–24. doi: 10.15391/sns.v.2020-1.003

126. Дуб М.М. Фізична реабілітація студенток з ожирінням і ризиком розвитку метаболічного синдрому : дис ... кандидата наук : 24.00.03. Київ, 2020. 224 с.

127. Espinola-Klein C., Gori T., Blankenberg S. In amatory markers and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Front. Biosci.* 2011. Vol. 16. P. 1663–1674.

128. Trends in metabolic syndrome risk factors among adolescents in rural Crete between 1989 and 2011 / Ch. Girvalaki, C. Vardavas, Ch. Papandreou et al. *Hormones*. 2014. Vol. 13(2). P. 259–267.

129. Resistance training conserves fat-free mass and resting energy expenditure following weight loss / G.R. Hunter, N.M. Byrne, B. Sirikul et al. *Obesity (Silver Spring)*. 2008. Vol. 16. P. 1045–1051.

130. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: A meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals / C.M. Kastorini, H.J. Milionis, K. Esposito et al. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 57. P. 1299–1313. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.073.

131. Mediterranean diet and metabolic syndrome: An updated systematic review / K. Esposito, C.M. Kastorini, D.B. Panagiotakos et al. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2013. Vol. 14. P. 255–263. doi: 10.1007/s11154-013-9253-9.

132. Association between adherence to the Mediterranean diet and oxidative stress / J. Dai, D.P. Jones, J. Goldberg et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 88. P. 1364–1370. doi: 10.3945/ajcn.2008.26528.

133. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: The ATTICA study / C. Pitsavos, D.B. Panagiotakos, N. Tzima et al. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. Vol. 82. P. 694–699. doi: 10.1093/ajcn/82.3.694.

134. Giugliano D., Esposito K. Mediterranean diet and metabolic diseases. *Curr. Opin. Lipidol.* 2008. Vol. 19. P. 63–68. doi: 10.1097/MOL.0b013e3282f2fa4d.

135. Protective effects of the Mediterranean diet on type 2 diabetes and metabolic syndrome / J. Salas-Salvadó, M. Guasch-Ferré, C.-H. Lee et al. *J. Nutr.* 2015. Vol. 146. P. 920S–927S. doi: 10.3945/jn.115.218487.

136. Скибчик В.А. Інсулінорезистентність: клінічне значення, методи визначення, підходи до лікування. Український медичний часопис. 2006. № 6 (56) – XI/XII. С. 61-68.

137. Bailey C.J, Turner R.C. Metformin. *New England Journal of Medicine. The.* 1996. Vol. 334. P. 574–579. doi: 10.1056/NEJM199602293340906.

138. Krentz A., Patel M., Bailey C. New drugs for type 2 diabetes mellitus: what is their place in therapy? *Drugs.* 2008. Vol. 68. P. 2131–2162. doi: 10.2165/00003495-200868150-00005.

139. Scheen A.J. Antidiabetic agents in subjects with mild dysglycaemia: prevention or early treatment of type 2 diabetes? *Diabetes metabolism*. 2007. Vol. 33. P. 3–12. doi: 10.1016/j.diabet.2006.11.005.
140. Metformin in non-diabetic patients with metabolic syndrome and diastolic dysfunction: the MET-DIME randomized trial / R. Ladeiras-Lopes, F. Sampaio, S. Leite et al. *Endocrine*. 2021. Vol. 72(3). P. 699–710. doi: 10.1007/s12020-021-02687-0
141. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and mic-rovascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ*. 1998. Vol. 317(7160). P. 703–713.
142. Cardioprotection by metformin: beneficial effects beyond glucose reduction / L. Varjabedian, M. Bourji, L. Pourafkari et al. *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2018. Vol. 18(3). P. 181–193. <https://doi.org/10.1007/s40256-018-0266-3>
143. PPAR agonists and metabolic syndrome: An established role? / M. Botta, M. Audano, A. Sahebkar et al. *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19(4). P. 1197. doi: [10.3390/ijms19041197](https://doi.org/10.3390/ijms19041197).
144. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack / W. N. Kernan, C. M. Viscoli, K. L. Furie et al. *N. Engl. J. Med*. 2016. Vol. 374. P. 1321–1331. doi: 10.1056/NEJMoa1506930.
145. Pioglitazone prevents diabetes in patients with insulin resistance and cerebrovascular disease / S. E. Inzucchi, C. M. Viscoli, L. H. Young et al. *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39. P. 1684–1692. doi: 10.2337/dc16-0798.
146. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformain to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): A double-blind randomized controlled study / B. Zinman, S.B. Harris, J. Neuman et al. *Lancet*. 2010. Vol. 376. P. 103–11. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60746-5.
147. Avogaro A., Kreutzenberg de Saula, Fadini G. Dipeptidyl-peptidase 4 inhibition: linking metabolic control to cardiovascular protection. *Curr Pharm Des*. 2014. Vol. 20(14). P. 2387–2394. doi: [10.2174/13816128113199990474](https://doi.org/10.2174/13816128113199990474)

148. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in humans / G. F. Lewis, K. D. Uffelman, L. W. Szeto et al. *J. Clin. Invest.* 1995. Vol. 95. P. 158–166. doi: 10.1172/JCI117633.

149. Effects of atorvastatin on the intracellular stability and secretion of apolipoprotein B in HepG2 cells / A. Mohammadi, J. Macri, R. Newton et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998. P. 18:783–793. doi: 10.1161/01.atv.18.5.783.

150. Arad Y., Ramakrishnan R., Ginsberg H.N. Lovastatin therapy reduces low density lipoprotein apoB levels in subjects with combined hyperlipidemia by reducing the production of apoB-containing lipoproteins: implications for the pathophysiology of apoB production. *J. Lipid Res.* 1990. Vol. 31. P. 567–582.

151. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in patients with hypertriglyceridemia / R.G. Bakker-Arkema, M.H. Davidson, R.J. Goldstein et al. *JAMA.* 1996. Vol. 275. P.128–133.

152. Ginsberg H. Review: efficacy and mechanisms of action of statins in the treatment of diabetic dyslipidemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. P. 383–392. doi: 10.1210/jc.2005-2084.

153. Sirtori C.R. The FIELD study. *Lancet.* 2006. Vol. 367. P. 1142–1143. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68500-0.

154. Association of fenofibrate therapy with long-term cardiovascular risk in statin-treated patients with Type 2 Diabetes / M.B. Elam, H.N. Ginsberg, L.C. Lovato et al. *JAMA Cardiol.* 2017. Vol. 2. P. 370–380. doi: 10.1001/jamacardio.2016.4828

155. Efficacy and safety of pemafibrate versus fenofibrate in patients with high triglyceride and Low HDL Cholesterol levels: A multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized trial / H. Arai, S. Yamashita, K. J. Yokote et al. *Atheroscler. Thromb.* 2018. Vol. 25(6). P. 521–538. doi: 10.5551/jat.44412.

156. Blair H. A. Pemafibrate: first global approval. *Drugs.* 2017. Vol. 77. P.1805–1810. doi: 10.1007/s40265-017-0818-x.

157. Fruchart J.C. Pemafibrate (K-877), a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidaemia. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017. Vol. 16. P.124. doi: 10.1186/s12933-017-0602-y.

158. Camejo G. Phase 2 clinical trials with K-877 (pemafibrate): A promising selective PPAR-alpha modulator for treatment of combined dyslipidemia. *Atherosclerosis.* 2017. Vol. 261. P.163–164. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.013.

159. Efficacy and safety of K-877, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARMalpha), in combination with statin treatment: Two randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials in patients with dyslipidaemia / H. Arai, S. Yamashita, K. Yokote et al. *Atherosclerosis.* 2017. Vol. 261. P.144–152. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.032.

160. Рекомендації асоціації кардіологів України та асоціації ендокринологів України «Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань» / Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування за ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. К.: Моріон, 2011. С. 68-78.

161. Радченко Л. М. Гіпотензивна терапія хворих із метаболічним синдромом: рекомендації та реалії. *Раціональна фармакотерпія.* 2012. Т. 4 (25). С. 36-38.

162. Biswas, S. K. Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox? *Oxid Med Cell Longev.* 2016. Vol. 2016. P. 5698931. doi:10.1155/2016/5698931.

163. Vascular inflammation and oxidative stress: major triggers for cardiovascular disease / S. Steven, K. Frenis, M. Oelze et al. *Oxid Med Cell Longev.* 2019. Vol. 2019. P. 7092151, doi:10.1155/2019/7092151.

164. Inflammation, oxidative stress and metabolic syndrome: dietary modulation / J. C. Fernandez-Garcia, F. Cardona, F. J. Tinahones et al. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013. Vol. 11. P. 906-919. doi:10.2174/15701611113116660175.

165. Curcuminoids: Implication for inflammation and oxidative stress in cardiovascular diseases / C. Li, X. Miao, F. Li et al. *Phytother Res*. 2019. Vol. 33. P. 1302-1317. doi: 10.1002/ptr.6324.

166. Effect of flavonoids on oxidative stress and inflammation in adults at risk of cardiovascular disease: A systematic review / J. Suen, J. Thomas, A. Kranz et al. *Healthcare (Basel)*. 2016. Vol. 4. P. doi: 10.3390/healthcare4030069.

167. Effects of coenzyme Q10 supplementation on inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / L. Fan, Y. Feng, G. C. Chen et al. *Pharmacol Res*. 2017. Vol. 119. P. 128-136. doi: 10.1016/j.phrs.2017.01.032.

168. Lipoic acid: its antioxidant and anti-inflammatory role and clinical applications / F. A. Moura, K. Q. de Andrade, dos Santos et al. *Curr Top Med Chem*. 2015. Vol. 15. P. 458-483. doi: 10.2174/1568026615666150114161358.

169. The effects of resveratrol supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / R. Tabrizi, O. R. Tamtaji, K. B. Lankarani et al. *Food Funct*. 2018. Vol. 9. P. 6116-6128. doi: 10.1039/c8fo01259h.

170. Therapeutic potential of quercetin as a cardiovascular agent / R. V. Patel, B. M. Mistry, S. K. Shinde et al. *Eur J Med Chem*. 2018. Vol. 155. P. 889-904. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.06.053.

171. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds / Y. Rochlani, N. V. Pothineni, S. Kovelamudi et al. *Mehta Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*. 2017. Vol. 11 (8). P. 215-225. <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>

172. The role of nutraceuticals in managing metabolic syndrome: a review of clinical studies / S.O. Olalekan, O.O. Bakare, P.G. Okwute et al. *Egypt J Intern Med.* 2024. Vol. 36. P. 108. <https://doi.org/10.1186/s43162-024-00375-9>

173. Nutraceutical approaches to metabolic syndrome / C. R. Sirtori, C. Pavanello, L. Calabresi et al. *Annals of Medicine.* 2017. Vol. 49(8). P. 678–697. <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1366042>

174. The role of nutraceuticals in managing metabolic syndrome: a review of clinical studies / S.O. Olalekan, O.O. Bakare, P.G. Okwute et al. *Egypt J Intern Med.* 2024. Vol. 36, 108 <https://doi.org/10.1186/s43162-024-00375-9>

175. Metabolic syndrome: Pathophysiology, management, and modulation by natural compounds / Y. Rochlani, N.V. Pothineni, S. Kovelamudi et al. *Adv. Cardiovasc. Dis.* 2017. Vol. 11. P. 215–225. doi: 10.1177/1753944717711379.

176. The impact of garlic on lipid parameters: A systematic review and meta-analysis / K. M. Reinhart, R. Talati, C.M. White et al. *Nutr. Res. Rev.* 2009. Vol. 22. P. 39–48. doi: 10.1017/S0954422409350003.

177. Quercetin ameliorates metabolic syndrome and improves the inflammatory status in obese Zucker rats / L. Rivera, R. Morón, M. Sánchez et al. *Obesity (Silver Spring).* 2008. Vol. 16. P. 2081–2087. doi: 10.1038/oby.2008.315.

178. Regulation of inflammatory and lipid metabolism genes by eicosapentaenoic acid-rich oil / P. J. Gillies, S. K. Bhatia, L. A. Belcher et al. *J. Lipid Res.* 2012. Vol. 53. P. 1679–1689. doi: 10.1194/jlr.M022657.

179. Wu L., Juurlink B.H. The impaired glutathione system and its up-regulation by sulforaphane in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 2001. Vol. 19. P. 1819–1825. doi: 10.1097/00004872-200110000-00016.

180. Aggarwal B.B. Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. *Annu. Rev. Nutr.* 2010. Vol. 30. P. 173–199. doi: 10.1146/annurev.nutr.012809.104755.

181. Xu J., Fu Y., Chen A. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma contributes to the inhibitory effects of curcumin on rat hepatic stellate cell growth. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003. Vol. 285. P. G20–G30. doi: 10.1152/ajpgi.00474.2002.

182. Berberine improves insulin sensitivity by inhibiting fat store and adjusting adipokines profile in human preadipocytes and metabolic syndrome patients / J. Yang, J. Yin, H. Gao et al. *Evid. Based Complement Altern. Med.* 2012. Vol. 2012. P. 363845. doi: 10.1155/2012/363845.

183. Effect of berberine administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion / K.G. Pérez-Rubio, M. González-Ortiz, E. Martínez-Abundis et al. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2013. Vol. 11. P. 366–369. doi: 10.1089/met.2012.0183.

184. Bremer A.A. Resveratrol use in metabolic syndrome. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2014. Vol. 12. P. 493–495. doi: 10.1089/met.2014.1505.

185. Effect of resveratrol administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion / M. Méndez-del Villar, M. González-Ortiz, E. Martínez-Abundis et al. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2014. Vol. 12. P. 497–501. doi: 10.1089/met.2014.0082.

186. The protective effect of bergamot oil extract on lecithine-like oxyLDL receptor-1 expression in balloon injury-related neointima formation / V. Mollace, S. Ragusa, I. Sacco et al. *J. Cardiovasc. Pharm.* 2008. Vol. 13. P. 120–129. doi: 10.1177/1074248407313821.

187. Antidiabetic properties of *Azadirachta indica* and *Bougainvillea spectabilis*: in vivo studies in murine diabetes model / M. Bhat, S.K. Kothiwale, A.R. Tirmale et al. *Evid. Based Complement Altern. Med.* 2011. Vol. 2011. P. 561625. doi: 10.1093/ecam/nep033.

188. Safety of red yeast rice supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / F. Fogacci, M. Banach, D. P. Mikhailidis et al. *Pharm. Res.* 2019. Vol. 143. P. 1–16. doi: 10.1016/j.phrs.2019.02.028.

189. Altilix[®] supplement containing chlorogenic acid and luteolin improved hepatic and cardiometabolic parameters in subjects with metabolic syndrome: A 6 month randomized, double-blind, placebo-controlled study / G. Castellino, D. Nikolic, A. Magán-Fernández et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 11. P. 2580. doi: 10.3390/nu11112580.

190. Yang D.K., Kang H.-S. Anti-diabetic effect of cotreatment with quercetin and resveratrol in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomol. Ther.* 2018. Vol. 26. P. 130–138. doi: 10.4062/biomolther.2017.254.

191. Therapeutic Effects of Quercetin on Inflammation, Obesity, and Type 2 Diabetes / S. Chen, H. Jiang, X. Wu et al. *Mediators Inflamm.* 2016. Vol. 2016. P. 9340637. doi: 10.1155/2016/9340637.

192. Quercetin, a lead compound against type 2 diabetes ameliorates glucose uptake via AMPK pathway in skeletal muscle cell line / R. Dhanya, A.D. Arya, P. et al. Nisha *Front. Pharmacol.* 2017. Vol. 8. P. 336. doi: 10.3389/fphar.2017.00336.

193. Therapeutic potential of quercetin in the management of type-2 diabetes mellitus / P. Ansari, S.T. Choudhury, V. Seidel et al. *Life (Basel)*. 2022. Vol. 12 (8). P. 1146. doi: 10.3390/life12081146. PMID: 36013325; PMCID: PMC9409999.

194. Therapeutic potential of quercetin in the management of Type-2 Diabetes Mellitus / P. Ansari, S.T. Choudhury, V. Seidel et al. *Life (Basel)*. 2022. Vol. 12 (8). P. 1146. Published 2022 Jul 28. doi:10.3390/life12081146

195. Highbush blueberry (*Vaccinium corymbosum* L.) leaves extract and its modified arginine preparation for the management of metabolic syndrome – chemical analysis and bioactivity in rat model / O. Koshovyi, S. Granica, J. P. Piwowarski et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13 (8). P. 2870. <https://doi.org/10.3390/nu13082870>

196. Taurine reduces the risk for metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / C. C. Tzang, L.Y. Chi, L.H. Lin et al. *Nutr. Diabetes*. 2024. Vol. 14. P. 29 <https://doi.org/10.1038/s41387-024-00289-z>

197. Ameliorative effects of taurine against diabetes: a review / Inam-u-llah, F. Piao, R. M. Aadil et al. *Amino Acids*. 2018. Vol. 50. P. 487–502 <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2544-4>.
198. Sirdah M. M. Protective and therapeutic effectiveness of taurine in diabetes mellitus: a rationale for antioxidant supplementation. *Diabetes Metab Syndr*. 2015. Vol. 9 (1). P. 55-64. doi:10.1016/j.dsx.2014.05.001.
199. The relationship between plasma taurine levels and diabetic complications in patients with Type 2 Diabetes / D. Sak, F. Erdenen, C. MÜderrisoglu et al. *Mellitus. Biomolecules*. 2019. Vol. 9 (3). P. 96. Published 2019 Mar 11. doi:10.3390/biom9030096
200. Antioxidant effects of vitamins in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials / M. E. Balbi,, F. S. Tonin,, A. M. Mendes et al. *Diabetol Metab Syndr*. 2018. Vol. 10. P. 18. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0318-5>
201. Vitamin E as a potential interventional treatment for metabolic syndrome: evidence from animal and human studies / S.K. Wong, K.-Y. Chin, F.H. Suhaimi et al. *Front. Pharmacol*. 2017. Vol. 8. P. 444. doi: 10.3389/fphar.2017.00444.
202. α -Tocopherol bioavailability is lower in adults with metabolic syndrome regardless of dairy fat co-ingestion: A randomized, double-blind, crossover trial / E. Mah, T.N. Sapper, C. Chitchumroonchokchai. *Am. J. Clin. Nutr*. 2015. Vol. 102. P. 1070–1080. doi: 10.3945/ajcn.115.118570.
203. Gamma-tocopherol supplementation alone and in combination with alpha-tocopherol alters biomarkers of oxidative stress and inflammation in subjects with metabolic syndrome / S. Devaraj, M. Yimam, L. A. Brownell et al. *Free Radic. Biol. Med*. 2008. Vol. 44. P. 1203–1208.
204. Potential of mixed tocotrienol supplementation to reduce cholesterol and cytokines level in adults with metabolic syndrome / K. Heng, A. Hejar, J. Stanslas et al. *Malays. J. Nutr*. 2015. Vol. 21. P. 231–243.

205. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis / A.J. Sanyal, N. Chalasani, K.V. Kowdley et al. *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. P. 1675–1685. doi: 10.1056/NEJMoa0907929.
206. Effect of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease with metabolic syndrome: A propensity score-matched cohort study / G.H. Kim, J.W. Chung, J. H. Lee et al. *Clin. Mol. Hepatol.* 2015. Vol. 21. P. 379–386. doi: 10.3350/cmh.2015.21.4.379.
207. Eliades M., Spyrou E. Vitamin D: A new player in non-alcoholic fatty liver disease? *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21. P. 1718–1727. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1718.
208. Nagpal J., Pande J.N., Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet. Med.* 2009. Vol. 26. P. 19–27. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02636.x.
209. Regression of non-alcoholic fatty liver by vitamin D supplement: A double-blind randomized controlled clinical trial / H. Lorvand Amiri, S. Agah, S.N. Mousavi et al. *Arch. Iran. Med.* 2016. Vol. 19. P. 631–638.
210. Effect of high-dose vitamin D supplementation on cardiometabolic risk factors in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled double-blind clinical trial / S. Salekzamani, H. Mehralizadeh, A. Ghezel et al. *J. Endocrinol. Investig.* 2016. Vol. 39:1303–1313. doi: 10.1007/s40618-016-0507-8.
211. Jin H., Maddela R. L., Sinnott R. A. The effects of a multivitamin, multimineral, and multiantioxidant supplement on cardio-metabolic risk biomarkers: A cross-sectional study. *Journal of Food and Nutrition Sciences.* 2020. Vol. 8(5). P. 127-138. <https://doi.org/10.11648/j.jfns.20200805.12>
212. Rybolovlev Yu. R., Sidlyarov D. P., Afonin N. I. Prognostic assessment of the safety of substances for humans based on the constants of their biological activity. Toxicological aspects of the safety of finished dosage forms: Abstract of reports of scientific conf. Moscow, December 16–18, 1981. M. 1981. P. 9–10.

213. Альфа-токоферолу ацетат (вітамін Е) інструкція для медичного застосування. [Електронний ресурс]. URL: <https://compendium.com.ua/dec/271688/>.

214. Effects of liraglutide and vitamin E in fructose-induced metabolic syndrome in rats. A. Geddawy, M. Hussian, M. Y. Kamel et al. *Pharmacology*. 2017. V. 99 (1–2). P. 48–56. <https://doi.org/10.1159/000449429>.

215. Сіофор: інструкція для медичного застосування. [Електронний ресурс]. URL. <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=38861>.

216. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації за ред. чл.-кор. НАМН України О. В. Стефанова. Київ: ВД «Авіцена», 2001. 528 с.

217. Research on the phenolic profile, antiradical and anti-inflammatory activity of a thick hydroalcoholic feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) herb extract. / O. Mishchenko, I. Kyrychenko, T. Gontova, K. Kalko et al. *Science Rise: Pharmaceutical Science*. 2022. No. 5. V. 39. P. 91–99. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.266400>.

218. European convention for the protection of vertebrate animals used for the experimental and other scientific purposes: European Treaty Series No. 123: Text amended according to the provisions of the Protocol (ETS No. 170), as of its entry into force, on 2 December 2005. Strasbourg, 1986. 48 p.

219. Моделювання метаболічного синдрому різного генезу в експериментальних тварин (методичні рекомендації) / Н. І. Горбенко, О. Ю. Боріков, О. В. Іванова та ін. Харків. 2019. 39 с.

220. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski et al. *Diabetologia*. 1985. Vol. 28. P. 412–9.

221. Administration of «CORVITINR» as an off-label agent for pharmacological correction of metabolic syndrome / K. O. Kalko, S. M. Drogovoz, O. Ya. Mishchenko et al. *Problems of endocrine pathology*. 2021. Vol. 1. P. 97–102.

222. Merkulov A. Course of pathological and histological techniques. - M.: Medicine, Leningrad, 1969: 424 p.
223. Pierce E. Histochemistry. M.: Inostr. Literature, 1962: 967 p.
224. Mozheiko L. A., Sokolov N. K. Comparative study of structural and functional changes in pancreatic islets in experimental diabetes mellitus. *Journal of Grodno State Medical University*. 2014, No. 2: 89-92 p.
225. Toroptsev I.V., Eshchenko V.A. Experimental dithizone diabetes. Tomsk: TSU, 1975: 135 p.
226. Lalanza J. F., Snoeren E. M. S. The cafeteria diet: a standardized protocol and its effects on behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021. V. 122. P. 92–119.
227. A restricted cafeteria diet ameliorates biometric and metabolic profile in a rat diet-induced obesity model / A. Subias-Gusils, N. Boqué, A. Caimari et al. *International journal of food sciences and nutrition*. 2021. V. 72 (6). <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1870037>.
228. A hamster model of diet-induced obesity for preclinical evaluation of anti-obesity, anti-diabetic and lipid modulating agents / L. S. Dalbøge, P. J. Pedersen, G. Hansen et al. *PLoS One*. 2015. V. 12. No. 10 (8). P. e0135634.
229. The effect of a complex pharmaceutical composition at lipid metabolism and liver status of rats under conditions of experimental metabolic syndrome / O. Ya. Mishchenko, N. Yu. Dukhnich, K. O. Kalko et al. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 1705–1716.
230. Menshchikova E. B. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants / E. B. Menshchikova et al. M: Slovo, 2006. 556 p.
231. Klimov A.N., Nikulcheva N.G. Exchange of lipids and lipoproteins and its disturbances. Petersburg: Piter Kom, 1999. 512 p.
232. Determination of total antioxidant activity of blood serum / G. I. Klebanov, I. V. Babenkova, Yu. O. Teselkin et al. *Laboratory work*. 1988. No. 5. P. 59-62.

233. Gavrilov B. V., Mishkorudnaya M. I. Spectrophotometric determination of lipid hydroperoxide content in blood plasma. *Laboratory work*. 1983. No. 3. P. 33-36.

234. Laboratory research methods in the clinic: a reference book / V. V. Menshikov, L. N. Delektorskaya, R. P. Zolotnitskaya et al.; edited by V. V. Menshikov. M: Medicine, 1987. 129 p.

235. Oxidative modification of blood serum proteins and methods for its determination / E. E. Dubinina, S. O. Burmistrov, D. A. Khodov et al. *Bulletin of Medical Chemistry*. 1995. No. 41. P. 24-26

236. Method for determining catalase activity / M. A. Korolyuk et al. *Laboratory work*. 1988. No. 1. P. 16–19..

237. Sirota T. V. New approach to the study of the process of adrenaline autooxidation and its use for measuring the activity of superoxide dismutase. *Problems of Medical Chemistry*. 1999. Vol. 45, No. 3. P. 263–272.

238. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes / N. Esser, S. Legrand-Poels, J. Piette et al. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.006>.

239. Rebrova O. Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the Statistica software package. M: MediaSfera, 2006. 312 p.

240. Flavonoids and insulin-resistance: from molecular evidences to clinical trials / B. Russo, F. Picconi, I. Malandrucchio et al. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 26;20(9):2061. doi: 10.3390/ijms20092061.

241. Prospects of complex pharmaceutical composition application for pharmacological correction of metabolic syndrome / K. Kalko, N. Dukhnich, O. Mishchenko et al. *Čes. slov. farm.* 2023. Vol. 72(6). P. 287-295. DOI: 10.5817/CSF2023-6-28738346906.

242. Духніч Н. Ю., Міщенко О. Я., Калько К. О. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники глюкозного гомеостазу за умов експериментальної ІР. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи:*

мат. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 100-річчю НФаУ (м. Харків, 10 вересня 2021 р.). Харків: НФаУ, 2021. С. 563-564.

243. Радченко О. М., Радченко Л. М. Підшлункова залоза та метаболічний синдром. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 5 (73). С. 21-26.

244. Cormack D. H. Ham's Histology. Ninth edition. J. B. Lippincott. Com.Philadelphia.1987. 296 p.

245. Рушак В.В., Чащик М.О. Зміни інсуліну в підшлунковій залозі морських свинок при метаболічному синдромі. *Фізіологічний журнал*. 2014. Т. 60, №2. С.45-50.

246. Effect of complex pharmaceutical composition at the histostructure of the pancreas under the conditions of experimental metabolic syndrome in rats. N. Yu. Dukhnich, O. Ya. Mishchenko, K. O. Kalko et al. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 2. P. 1192–1202.

247. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на стан гістоструктури підшлункової залози за умов експериментального метаболічного синдрому у щурів / Н.Ю. Духніч, О.Я. Міщенко, Ю.Б. Лар'яновська та ін. *Topical issues of pharmacology, clinical pharmacology and clinical pharmacy*: матер. наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, присвяченої десятиріччю кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ (м. Харків, 20-21 жовт. 2021 р.). Харків, 2021. С. 124-126.

248. Impact of dry extract of Ginger on morphological state of pancreas of syrian golden hamsters on the background of hypercalorium diet / N. Kononenko, M. Sorokina, J. Larianovska et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2018. No 4 (14). P. 38-44.

249. Духніч Н. Ю., Калько К. О., Міщенко О. Я. Вплив полівітамінного комплексу на стан підшлункової залози хом'яків за умов експериментального метаболічного синдрому. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25. № 3. С. 72-81.

250. Michurina S. V., Vasendin D. V., Ishchenko I. Yu. Structural and functional changes in the liver of Wistar rats with experimental obesity and melatonin correction. *Bulletin of Tula state university*. 2014. Issue. 1 (1). P. 291-299.

251. Loginov A.S., Aruin L.I. Clinical morphology of the liver. M.: Medicine. 1985. 240 p.

252. Structural and temporal organization of the liver, lymphatic, immune, and endocrine systems with disruption of the light regime and the introduction of melatonin / Yu. I. Borodin, V. A. Trufakin, S. V. Michurina et al. Novosibirsk: Manuscript. 2012. 208 p.

253. Oxidative stress, atherogenic dyslipidemia and cardiovascular risk / J. Vekic,, K. Stromsnes, S. Mazzalai et al. *Biomedicines*. 2023. Vol. 11(11). P. 28-97. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11112897>

254. Vitamin E as a potential interventional treatment for metabolic syndrome: evidence from animal and human studies / S. K. Wong, K. Y. Chin, F. H. Suhaimi et al. *Front Pharmacol*. 2017. Vol. 5 (8). P. 444.

255. Hepatic exposure of metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease / E. I. O. Sundelin, L. C. Gormsen, S. Heebøll et al. *Br J Clin Pharmacol*. 2019. Vol. 85(8). C. 1761-1770.

256. Metformin mitigates carbon tetrachloride-induced TGF-beta1/Smad3 signaling and liver fibrosis in mice / K. Fan, K. Wu, L. Lin et al. *Biomed Pharmacother*. 2017. Vol. 90. P. 421-426.

257. Efficacy and safety of anti-hyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: An updated systematic review of randomized controlled trials / A. Mantovani, C. D. Byrne, E. Scorletti et al. *Diabetes Metab.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.12.007>.

258. Systematic review with meta-analysis: Non-alcoholic steatohepatitis – A case for personalised treatment based on pathogenic targets / Z. M. Younossi, M. J. Reyes, A. Mishra et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014. Vol. 39 (1). P. 3-14.

259. Калько К. О., Духніч Н. Ю. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники системи ПОЛ-АОЗ печінки за умов експериментального метаболічного синдрому в хом'яків. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 4. С. 261-269. <https://doi.org/10.33250/17.04.261>

260. Зміни гістоструктури печінки щурів під впливом комплексної фармацевтичної композиції за умов експериментального метаболічного синдрому у щурів / Н. Ю. Духніч, О. Я. Міщенко, Ю. Б. Лар'яновська та ін. *Хімія природних сполук: мат. VI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжн. уч. (м. Тернопіль, 27-28 жовтня 2022 р.)*. Тернопіль: ТНМУ, 2022. С. 111-112.

261. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling / S. J. Forrester, D. S. Kikuchi, M.S. Hernandez et al. *Circ. Res.* 2018. Vol. 122, 877–902.

262. Čolak, E.; Pap, D. The role of oxidative stress in the development of obesity and obesity-related metabolic disorders. *J. Med. Biochem.* 2021. Vol. 40, 1–9.

263. Carrier A. metabolic syndrome and oxidative stress: A complex relationship antioxidant redox signal. 2017. Vol. 26(9). P. 429-431. doi: 10.1089/ars.2016.6929. Epub 2016 Dec 19. PMID: 27796142.

264. McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018. Vol. 36(1). P. 14-20. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004.

265. The potential role of antioxidants in metabolic syndrome / B.M. Gregório, D.B. De Souza, F.A. Nascimento de Moraes et al. *Curr Pharm Des.* 2016. Vol. 22(7). P. 859-69. doi: 10.2174/1381612822666151209152352.

266. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update / K. Albracht-Schulte, N. S. Kalupahana, L. Ramalingam et al. *J Nutr Biochem.* 2018. Vol. 58. C. 1-16. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.02.012.

267. Kawada T. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and metabolic syndrome. *Clin. Nutr.* 2020. Vol. 39 (7). P. 2319. doi: 10.1016/j.clnu.2020.05.033.

268. Dakshinamurti K. Vitamins and their derivatives in the prevention and treatment of metabolic syndrome diseases (diabetes). *Can J Physiol Pharmacol*. 2015. Vol. 93(5). P. 355-62. doi: 10.1139/cjpp-2014-0479.

269. Anti-inflammatory effects of omega 3 and omega 6 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease and metabolic syndrome / E. Tortosa-Caparrós, D. Navas-Carrillo, F. Marín et al. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017. Vol. № 2. P. 3421-3429.

270. Coenzyme Q10 in cardiovascular and metabolic diseases: current state of the problem / V. I. Zozina, S. Covantev, O. A. Goroshko et al. *Curr Cardiol Rev*. 2018. Vol. 14(3). P. 164-174.

271. Coenzyme Q10 supplementation improves adipokine levels and alleviates inflammation and lipid peroxidation in conditions of metabolic syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials / P. V. Dłudla, P. Orlando, S. Silvestri et al. *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 4;21(9). P. 3247. doi: 10.3390/ijms21093247.

272. Protective effect of supplementation with biotin against high-fructose-induced metabolic syndrome in rats. A. Aguilera-Mendez, M. G. Hernández-Equihua, A. C. Rueda-Rocha et al. *Nutr Res*. 2018. Vol. 57. P. 86-96.

273. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes / X. Miao, W. Sun, Y. Fu et al. *Front. Med*. 2013. V. 7 (1). P. 31–52. <https://doi.org/10.1007/s11684-013-0251-9>.

274. Selenium intake and metabolic syndrome: A systematic review / A. Retondario, R. Fernandes, G. Rockenbach, *Clin Nutr*. 2019. Vol. 38(2):603-614. doi: 10.1016/j.clnu.2018.02.021.

275. Ghazala Akhtar, Arham Shabbir. *Urginea indica* attenuated rheumatoid arthritis and inflammatory paw edema in diverse animal models of acute and chronic inflammation. *Journal of Ethnopharmacology*. 2019. Vol. 238, 111864 <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111864>

276. Калько К. О., Духніч Н. Ю. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники системи ПОЛ-АОЗ печінки за умов

експериментального метаболічного синдрому в хом'яків. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 4. С. 261-269.
<https://doi.org/10.33250/17.04.261>

277. Міщенко О. Я., Духніч Н. Ю., Калько К. О. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники процесів вільнорадикального окиснення та системи антиоксидантного захисту за умов експериментального метаболічного синдрому. *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки*: мат. І наук.-практ. інтернет-конф. з міжн. уч., яка присвячена до 90-ї річниці з дня народження професора Л. Т. Киричок, ХНМУ (м. Харків, 17 лист. 2022 р.). Харків : ХНМУ, 2022. С. 142.

278. Духніч Н. Ю., Калько К. О., Міщенко О. Я. Вплив полівітамінного препарату на стан оксидативного стресу у печінці за умов метаболічного синдрому у сирійських хом'яків. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy*: матеріали науково-практичної Internet -конференції з міжнародною участю 25-26 жовтня 2023 року, м. Харків / ред. : О.Ф. Пімінова та ін. – Х.: НФаУ, 2023. С. 226-227.

279. Evaluation of antinociceptive, antiinflammatory activities and phytochemical analysis of aerial parts of *Urtica urens* L / C. Marrassini, C. Acevedo, J. Miño et al. *Phytother. Res.* 2010. Vol. 24. P. 1807-1812.

280. Research on the phenolic profile, antiradical and anti-inflammatory activity of a thick hydroalcoholic feverfew (*Tanacetum parthenium* L.) herb extract / O. Mishchenko, I. Kyrychenko, T. Gontova et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. Vol. 5 (39). P. 91-99. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.266400>

281. Effects of *Tithonia diversifolia* (Asteraceae) extract on innate inflammatory responses / M. F. Broering, R. Nunes, R. De Faveri et al. *J Ethnopharmacol.* 2019. Vol. 5. P. 242:112041. doi: 10.1016/j.jep.2019.112041

282. Locally injected ivabradine inhibits carrageenan-induced pain and inflammatory responses via hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) channels / Miyake S., Higuchi H., Honda-Wakasugi Y., Fujimoto M., Kawai H. et al. *PLoS ONE*. 2019. Vol. 14 (5): e0217209. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217209>

283. Diet and metabolic syndrome: a narrative review. F. Angelico, F. Baratta, M. Coronati et al. *Internal and emergency medicine*. 2023. V. 18 (4). P. 1007–1017. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03226-7>.

284. Lee P. N., Lovel D. Statistics for toxicology. General and applied toxicology; eds. B. Ballantyne et al. London : John Wiley and Sons, Ltd, 2009. P. 675–691.

285. Lifestyle and nutritional imbalances associated with Western diseases: causes and consequences of chronic systemic low-grade inflammation in an evolutionary context / B. Ruiz-Núñez, L. Pruimboom, D. A. Dijck-Brouwer et al. *J. Nutr. Biochem*. 2013. V. 24 (7). P. 1183–1201.

286. Nonalcoholic fatty liver disease: lifestyle and quality of life. I. Vachliotis, A. Goulas, P. Papaioannidou, S. A. Polyzos. *Hormones (Athens)*. 2022. V. 21 (1). P. 41–49.

287. Паньків В.І. Інсулінорезистентність як ключовий патофізіологічний механізм розвитку метаболічного синдрому. Практична ангіологія. 2012. № 5-6. URL: <https://angiology.com.ua/ua/archive/2012/5-6%2854-55%29/article-496/insulinorezistentnist-yak-klyuchoviy-patofiziologichniy-mehanizm-rozvitku-metabolichnogo-sindromu#48>

288. Godoy-Matos A.F., Silva Júnior W.S., Valerio C.M. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020. Vol. 12. P. 60.

289. Jinjuvadia R., Antaki F., Lohia P., Liangpunsakul S. The association between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic abnormalities in United States population. *J Clin Gastroenterol*. 2017. Vol. 51. P. 160–166.
290. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatziz E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016. Vol. 65. P. 1038-1048.
291. Взаємозв'язок інсулінорезистентності з функціональним станом печінки у хворих на метаболічний синдром із цукровим діабетом 2-го типу / Н.В. Скрипник, Т.В. Романів, Т.І. Власюк та ін. *Терапевтика*. 2021. № 2 (1). С. 45-51. <https://doi.org/10.31793/2709-7404.2021.2-1.45>
292. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease / F. Bril, D. Barb, P. Portillo-Sanchez et al. *Hepatology*. 2017. Vol. 65 (4). P. 1132-1144.
293. Bjelakovic G., Nikolova D., Bjelakovic M., Gluud C. Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. Vol. 3 (11). doi: 10.1002/14651858.
294. Kozeniecki M., Ludke R., Kerner J., Patterson B. Micronutrients in liver disease: roles, risk factors for deficiency and recommendations for supplementation. *Nutr Clin Pract*. 2020. Vol. 35. P. 50-62.
295. Disturbed Vitamin A Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). A. Saeed, R.P.F. Dullaart, T.C.M.A. Schreuder et al. *Nutrients*. 2017. Vol. 29;10(1). P. 29.
296. Hepatoprotective effects of selenium during diabetes in rats. C. Zou, Q. Qiu, H. Chen et al. *Hum Exp Toxicol*. 2016. V. 35. C. 114-123.
297. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies / C. A. Juan, J. M. Pérez de la Lastra, F. J. Plou et al. *Int. J. Mol. Sci*. 2021. V. 22. P. 4642.

298. Gaschler M. M., Stockwell B. R. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. V. 482. P. 419–425.
299. The mediterranean diet adoption improves metabolic, oxidative, and inflammatory abnormalities in Algerian metabolic syndrome patients / L. Bekkouche, M. Bouchenak, W. J. Malaisse, D. A. Yahia. *Horm. Metab. Res.* 2014. V. 46. P. 274–282. doi: 10.1055/s-0033-1363657.
300. Functions of reactive oxygen species in apoptosis and ganoderic acid biosynthesis in ganoderma lucidum / J. Zhu, F. Wu, S. Yue et al. *FEMS Microbiol. Lett.* 2019. Vol. 366. P. fnaa015.
301. Oxidative stress and new pathogenetic mechanisms in endothelial dysfunction: potential diagnostic biomarkers and therapeutic targets / M.G. Scioli, G. Storti, F. D'Amico et al. *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9. P. 1995.
302. 27. Samson S.L., Garber A.J. Metabolic syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2014. Vol. 43. P. 1–23.
303. Dietary supplementation with a specific melon concentrate reverses vascular dysfunction induced by cafeteria diet / J. Carillon, B. Jover, J. P. Cristol et al. *Food and nutrition research.* 2016. V. 60. P. 32729. <https://doi.org/10.3402/fnr.v60.32729>.
304. Cafeteria diet-induced obesity causes oxidative damage in white adipose / A. R. Johnson, M. D. Wilkerson, B. P. Sampey et al. *Biochemical and biophysical research communications.* 2016. Vol. 473 (2). P. 545–550. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.03.113>.
305. Brief daily access to cafeteria-style diet impairs hepatic metabolism even in the absence of excessive body weight gain in rats / A. M. Giudetti, M. V. Micioni Di Bonaventura, A. Ferramosca et al. *FASEB.* 2019. Vol. 34 (7). P. 9358–9371. <https://doi.org/10.1096/fj.201902757R>.
306. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in inflammatory diseases / Y. Tang, X. Zhou, T. Cao et al. *DNA Cell Biol.* 2022. Vol. 41 (11). P. 924–934. doi:10.1089/dna.2022.0353

307. Калько К. О., Духніч Н. Ю. Дослідження протизапальних властивостей комплексної фармацевтичної композиції. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 5. С. 308-317.

308. Oxygen species in metabolic and inflammatory signaling / S. J. Forrester, D. S. Kikuchi, M. S. Hernandez et al. *Circ. Res.* 2018. Vol. 122. P. 877–902.

309. Oxidative stress and low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome: controversies and new insights / A. Mancini, C. Bruno, E. Vergani et al. *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 22 (4). P. 1667. <https://doi.org/10.3390/ijms22041667>.

310. Metformin suppresses oxidative stress induced by high glucose via activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway in type 2 diabetic osteoporosis / B. Chen, Q. He, J. Yang et al. *Life sciences*. 2023. Vol. 312 P. 121092. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121092>.

311. Role of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: the debate continues / S. C. R. Sherratt, P. Libby, M. J. Budoff et al. *Current atherosclerosis reports*. 2023. V. 25 (1). P. 1–17. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01075-x>.

312. Fan C., Zirpoli H., Qi K. Omega-3 fatty acids modulate adipose tissue inflammation and oxidative stress. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2013. Vol. 16 (2). P. 124–132. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32835c02c8>.

313. Damiano F., Gnoni G. V., Siculella L. Citrate carrier promoter is target of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma in hepatocytes and adipocytes. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2012. Vol. 44. P. 659–668.

314. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species increases expression of monocyte chemotactic factor genes in cultured adipocytes / C. Y. Han, T. Umemoto, M. Omer et al. *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287. P. 10379–10393.

315. The effects of coenzyme Q10 supplementation on glucose metabolism, lipid profiles, inflammation, and oxidative stress in patients with diabetic

nephropathy: a randomized, double-blind, Placebo-Controlled Trial / T. Gholnari, E. Aghadavod, A. Soleimani et al. *J Am Coll Nutr.* 2018. Vol. 37(3). P.188–193. doi: 10.1080/07315724.2017.1386140.

316. Beneficial effect of coenzyme Q10 on increased oxidative and nitrative stress and inflammation and individual metabolic components developing in a rat model of metabolic syndrome / M. Kunitomo, Y. Yamaguchi, S. Kagota et al. *Journal of pharmacological sciences.* 2008. Vol. 107 (2). P. 128–137. <https://doi.org/10.1254/jphs.fp0072365>.

317. NADH and NADPH-dependent reduction of coenzyme Q at the plasma membrane / A. Arroyo, V. E. Kagan, V. A. Tyurinet al. *Antioxid Redox Signal.* 2000. Vol. 2 (2). P. 251–262.

318. Selenoprotein P protects endothelial cells from oxidative damage by stimulation of glutathione peroxidase expression and activity / H. Steinbrenner, E. Bilgic et al. *Free Radical Research.* 2006. Vol. 40. No. 9. P. 936–943. <https://doi.org/10.1080/10715760600806248>.

319. Selenium and vitamin E ameliorate lead acetate-induced hepatotoxicity in rats via suppression of oxidative stress, mRNA of heat shock proteins, and NF-κB production / N. M. Mesalam, M. A. Ibrahim, M. R. Mousa et al. *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements.* 2023. Vol. 79. P. 127256. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2023.127256>.

320. Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. S. Wassmann, M. Stumpf, K. Strehlow et al. *Circ. Res.* 2004. Vol. 94. P. 534–541.

321. Guarner V., Rubio-Ruiz M. E. Low-grade systemic inflammation connects aging, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Interdisciplinary topics in gerontology.* 2015. Vol. 40. P. 99–106. <https://doi.org/10.1159/000364934>.

322. The interleukin-6 and noradrenaline mediated inflammation-stress feedback mechanism is dysregulated in metabolic syndrome: effect of exercise. L.

Martín-Cordero, J. J. García, M. D. Hinchado, E. Ortega. *Cardiovasc. Diabetol.* 2011. Vol. 20. No.10. P. 42. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-10-42>.

323. The interleukin (IL)-1 cytokine family-balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. J. Palomo, D. Dietrich, P. Martin et al. *Cytokine*. 2015. Vol. 76 (1). P. 25–37. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.06.017>.

324. Sarbijani H. M, Khoshnia M., Marjani A. The association between metabolic syndrome and serum levels of lipid peroxidation and interleukin-6 in Gorgan. *Diabetes Metab. Syndr.* 2016. Vol. 10. P. 86–89. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2015.09.024>.

325. Calder P. C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem. Soc. Trans.* 2017. Vol. 45 (5). P. 1105–1115. <https://doi.org/10.1042/BST20160474>.

326. Park K. S., Lim J. W., Kim H. Inhibitory mechanism of omega-3 fatty acids in pancreatic inflammation and apoptosis. *Ann. N. Y. Acad Sci.* 2009. Vol. 1171. P. 421–427. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04887.x>.

327. Potential of omega-3 and conjugated fatty acids to control microglia inflammatory imbalance elicited by obesogenic nutrients / A. S. Salsinha, R. Socodato, A. Rodrigues et al. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell. Biol. Lipids.* 2023. Vol. 1868 (7). P. 159331. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2023.159331>.

328. Serhan C. N., Chiang, N. Resolution phase lipid mediators of inflammation: agonists of resolution. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013. Vol. 13. P. 632–640. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.05.012>.

329. Miles E. A., Calder P. C. Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *Br. J. Nutr.* 2012. Vol. 107. P. S171–S184. <https://doi.org/10.1017/S0007114512001560>.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

1. Effect of complex pharmaceutical composition at the histostructure of the pancreas under the conditions of experimental metabolic syndrome in rats / Dukhnich N. Yu., Mishchenko O. Ya., Larianovska Yu. B., Kalko K. O. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 2. P. 1192-1202. (Scopus)

https://pharmacologyonline.silae.it/front/archives_2021_2 (Особистий внесок – проведення експериментальних досліджень, написання та оформлення статті до друку).

2. The effect of a complex pharmaceutical composition at lipid metabolism and liver status of rats under conditions of experimental metabolic syndrome / Mishchenko O. Ya., Dukhnich N. Yu., Larianovska Yu. B., Kalko K. O., Berezniakov A. V. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 1705-1716.

https://pharmacologyonline.silae.it/front/archives_2021_3 (Scopus) (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка даних, аналіз результатів, написання та оформлення статті до друку).

3. Kalko K., Dukhnich N., Mishchenko O., Khomenko V., Toziuk O. Prospects of complex pharmaceutical composition application for pharmacological correction of metabolic syndrome. *Čes. slov. farm.* 2023, 72(6): 287-295. DOI: 10.5817/CSF2023-6-28738346906. https://csfarmacie.cz/en/artkey/csf-202306-0004_prospects-of-x441-omplex-pharmaceutical-composition-application-for-pharmacological-correction-of-metabolic-s.php (Scopus)

(Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка даних, аналіз результатів, написання та оформлення статті до друку).

4. Духніч Н. Ю., Калько К. О., Міщенко О. Я. Вплив полівітамінного

комплексу на стан підшлункової залози хом'яків за умов експериментального метаболічного синдрому. *Медична та клінічна хімія*. 2023. Т. 25. № 3. С. 72-81. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/MCC/article/view/14132> (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка даних, аналіз результатів, написання та оформлення статті до друку, Міщенко О. Я. – формулювання цілей та задач дослідження, допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів; Калько К. О. – допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів).

5. Міщенко О. Я., Духніч Н. Ю., Калько К. О., Березняков А. В. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на структуру тканини печінки хом'яків за умов експериментального метаболічного синдрому. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 3. С. 198-207 <https://doi.org/10.33250/17.03.198> <https://pharma-j.org.ua/index.php/pharmtox-j/issue/view/63> (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка даних, аналіз результатів, написання та оформлення статті до друку; Міщенко О. Я. – формулювання цілей та задач дослідження, допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів; Калько К. О. – допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів).

6. Калько К. О., Духніч Н. Ю. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники системи ПОЛ-АОЗ печінки за умов експериментального метаболічного синдрому в хом'яків. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 4. С. 261-269. <https://doi.org/10.33250/17.04.261> <https://pharma-j.org.ua/index.php/pharmtox-j/issue/view/64> (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка даних, аналіз результатів, написання та оформлення статті до друку; Калько К. О. – допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів).

7. Калько К. О., Духніч Н. Ю. Дослідження протизапальних властивостей комплексної фармацевтичної композиції. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17, № 5. С. 308-317. <https://doi.org/10.33250/17.04.308>
<https://pharma-j.org.ua/index.php/pharmtox-j/issue/view/65> (Особистий внесок здобувача – аналіз літературних джерел, проведення експериментальних досліджень, статистична обробка даних, аналіз результатів, написання та оформлення статті до друку, Калько К. О. – допомога в проведенні дослідження та аналізі результатів).

8. Міщенко О. Я., Духніч Н. Ю., Калько К. О. Комплексна фармацевтична композиція антиоксидантної дії для фармакокорекції метаболічного синдрому. *Ліки - людині. Сучасні проблеми фармакотерапії та призначення лікарських засобів*: матеріали V Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 11-12 березня 2021 р.). Х., 2021. С. 570-571.

9. Міщенко О. Я., Духніч Н. Ю., Калько К. О. Обґрунтування складу комплексної фармацевтичної композиції для лікування метаболічного синдрому. *Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку*: матер. III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, (м. Харків, 15-16 квіт. 2021 р.). Харків, 2021. С. 334.

10. Духніч Н. Ю., Міщенко О. Я., Калько К. О. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники глюкозного гомеостазу за умов експериментальної інсулінорезистентності. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи*: мат. науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю НФаУ (м. Харків, 10 вересня 2021 р.). Харків: НФаУ, 2021. С. 563-564.

11. Духніч Н. Ю., Міщенко О. Я., Лар'яновська Ю. Б., Калько К. О. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на стан гістоструктури підшлункової залози за умов експериментального метаболічного синдрому у щурів. *Topical issues of pharmacology, clinical pharmacology and clinical pharmacy*: матер. наук.-

практ. internet-конф. з міжнар. участю, присвяченої десятиріччю кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ (м. Харків, 20-21 жовт. 2021 р.). Харків, 2021. С. 124-126.

12. Міщенко О. Я., Духніч Н. Ю., Калько К. О. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники процесів вільнорадикального окиснення та системи антиоксидантного захисту за умов експериментального метаболічного синдрому. *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки*: мат. І наук.-практ. інтернет-конф. з міжн. уч., яка присвячена до 90-ї річниці з дня народження професора Л. Т. Киричок, ХНМУ (м. Харків, 17 лист. 2022 р.). Харків : ХНМУ, 2022. С. 142.

13. Духніч Н. Ю., Міщенко О. Я., Лар'яновська Ю. Б., Калько К. О. Зміни гістоструктури печінки щурів під впливом комплексної фармацевтичної композиції за умов експериментального метаболічного синдрому у щурів. *Хімія природних сполук*: мат. VI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжн. уч. (м. Тернопіль, 27-28 жовтня 2022 р.). Тернопіль: ТНМУ, 2022. С. 111-112.

14. Духніч Н. Ю., Калько К. О., Міщенко О. Я. Вплив полівітамінного препарату на стан оксидативного стресу у печінці за умов метаболічного синдрому у сирійських хом'яків. *Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації = Topical issues of clinical pharmacology and clinical pharmacy*: матеріали науково-практичної Internet -конференції з міжнародною участю 25-26 жовтня 2023 року м. Харків / ред. : О.Ф. Пімінова та ін. – Х.: НФаУ, 2023. - С. 226-227.

Продовж. дод. А

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

V Міжнародній науково-практичній конференції (Харків, 11-12 березня 2021 р., форма участі – публікація тез);

III науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю (Харків, 15-16 квіт. 2021 р., форма участі – публікація тез);

Науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю НФаУ (Харків, 10 вересня 2021 р., форма участі – публікація тез);

Науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю, присвяченої десятиріччю кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ (Харків, 20-21 жовт. 2021 р., форма участі – публікація тез);

I науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю, яка присвячена до 90-ї річниці з дня народження професора Л. Т. Киричок (Харків, 17 лист. 2022 р., форма участі – публікація тез);

VI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю (Тернопіль, 27-28 жовтня 2022 р., форма участі – публікація тез);

Науково-практичній Internet-конференції з міжнародною участю (Харків, 25-26 жовтня 2023 р., форма участі – публікація тез).

Додаток Б



УКРАЇНА

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КОМІСІЯ З ПИТАНЬ БІОЕТИКИ

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, тел. (057) 706-35-81, факс (057) 706-15-03
 E-mail: mail@nuph.edu.ua, Web: nuph.edu.ua

ВИТЯГ
з протоколу № 5 засідання Комісії з питань біоетики НФаУ
від "25" червня 2021 р.

Слухали:

Повідомлення експерта з біоетики завідувача кафедри ветеринарної медицини та фармації НФаУ Морозенко Д.В. про проведення етичної експертизи матеріалів доклінічного дослідження «Фармакологічне обґрунтування застосування полікомпонентної фармацевтичної композиції для корекції метаболічного синдрому», виконавцем якого є здобувач кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ Духніч Надія Юріївна, які включено до дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії зі спеціальності 226 – «Фармація, промислова фармація», галузь знань 22 – «Охорона здоров'я»

В обговоренні взяли участь: проф. Кіресв І.В., проф. Владимірова І.М., проф. Міщенко О.Я., здобувач Духніч Надія Юріївна.

Ухвалили:

Матеріали доклінічного дослідження за темою «Фармакологічне обґрунтування застосування полікомпонентної фармацевтичної композиції для корекції метаболічного синдрому» здобувача кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ Духніч Н.Ю. відповідають сучасними науковими стандартами та етичним принципам, експерименти виконано з урахуванням вимог Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 р. №3447-IV та Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей, Страсбург, 18 березня 1986 р.

Голова Комісії
 докт. фарм. наук, проф.,
 проректор з науково-педагогічної роботи НФаУ

Інна ВЛАДИМИРОВА

Секретар Комісії,
 Завідувачка Навчально-наукової лабораторії
 медико-біологічних досліджень ННПФ

Карина ЦЕМЕНКО



Додаток В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Тернопільського національного медичного
університету ім. І. Я. Горбачевського
Заслужений діяч науки і техніки України,
доктор біологічних наук,
професор І. М. Клиш

«15» вересня 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Застосування комплексної фармацевтичної композиції з метою фармакокорекції метаболічного синдрому.
- 2. Установа, її адреса, виконавці:** кафедра клінічної фармакології ПІКСФ Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, аспірант Духніч Надія Юріївна.
- 3. Джерела інформації:**
 1. Effect of complex pharmaceutical composition at the histostructure of the pancreas under the conditions of experimental metabolic syndrome in rats / Dukhnich N. Yu., Mishchenko O. Ya., Larianovska Yu. B., Kalko K. O. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 2. P. 1192-1202 (Scopus).
 2. The effect of a complex pharmaceutical composition at lipid metabolism and liver status of rats under conditions of experimental metabolic syndrome / Mishchenko O. Ya., Dukhnich N. Yu., Larianovska Yu. B., Kalko K. O., Bereznikov A. V. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 1705-1716 (Scopus).
 3. Міщенко О. Я., Духніч Н. Ю., Калько К. О. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники процесів вільнорадикального окиснення та системи антиоксидантного захисту за умов експериментального метаболічного синдрому. *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки*: мат. І наук.-практ. інтернет-конф. з міжн. уч., яка присвячена до 90-ї річниці з дня народження професора Л. Т. Киричок, ХНМУ, м. Харків, 17 лист. 2022 р., м. Харків : ХНМУ, 2022. С. 142.
- 4. Де і коли впроваджено:** в науково-педагогічний процес кафедри фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського з «12» вересня 2023 р.
- 5. Результат впровадження:** Встановлені антиоксидантні, ліпідокорегувальні, панкрео- та гепатопротекторні властивості комплексної фармацевтичної композиції (КФК) за умов експериментального метаболічного синдрому та обґрунтовано доцільність проведення подальших клінічних досліджень ефективності КФК в фармакотерапії метаболічного синдрому.
- 6. Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, протокол № 10 від «12» вересня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри фармакології
з клінічною фармакологією
Тернопільського національного
медичного університету ім. І. Я. Горбачевського,
д. мед. н., професор

О. О. /

О. М. Олещук

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Дніпровського державного

медичного університету,

д. мед. н., професор

Олександр ГУДАР'ЯН



[Signature]
«23» жовтня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Застосування комплексної фармацевтичної композиції з метою фармакокорекції метаболічного синдрому.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра клінічної фармакології ІПКСФ Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, аспірант Духніч Надія Юріївна.
3. **Джерела інформації:**
 1. Effect of complex pharmaceutical composition at the histostructure of the pancreas under the conditions of experimental metabolic syndrome in rats / Dukhnich N. Yu., Mishchenko O. Ya., Larianovska Yu. B., Kalko K. O. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 2. P. 1192-1202 (Scopus).
 2. The effect of a complex pharmaceutical composition at lipid metabolism and liver status of rats under conditions of experimental metabolic syndrome / Mishchenko O. Ya., Dukhnich N. Yu., Larianovska Yu. B., Kalko K. O., Bereznikov A. V. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 1705-1716 (Scopus).
 3. Міщенко О. Я., Духніч Н. Ю., Калько К. О. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники процесів вільнорадикального окиснення та системи антиоксидантного захисту за умов експериментального метаболічного синдрому. *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки*: мат. І наук.-практ. інтернет-конф. з міжн. уч., яка присвячена до 90-ї річниці з дня народження професора Л. Т. Киричок, ХНМУ, м. Харків, 17 лист. 2022 р., м. Харків : ХНМУ, 2022. С. 142.
4. **Де і коли впроваджено:** в науково-педагогічний процес кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету з «23» жовтня 2024 р.
5. **Результат впровадження:** Встановлені антиоксидантні, ліпідокорегувальні, панкрео- та гепатопротекторні властивості комплексної фармацевтичної композиції (КФК) за умов експериментального метаболічного синдрому та обґрунтовано доцільність проведення подальших клінічних досліджень ефективності КФК в фармакотерапії метаболічного синдрому.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету, протокол №5 від «23» жовтня 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри фармакології,
загальної та клінічної фармації
Дніпровського державного
медичного університету,
к.фарм.н., доцент

[Signature]

Антон ЛЄВИХ

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
Полтавського державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор
Валентин ДВОРНИК

«29» жовтня 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Застосування комплексної фармацевтичної композиції з метою фармакокорекції метаболічного синдрому.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра клінічної фармакології ІПКСФ Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53, аспірант Духніч Надія Юріївна.
3. **Джерела інформації:**
 1. Effect of complex pharmaceutical composition at the histostructure of the pancreas under the conditions of experimental metabolic syndrome in rats / Dukhnych N. Yu., Mishchenko O. Ya., Larianovska Yu. B., Kalko K. O. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 2. P. 1192-1202 (Scopus).
 2. The effect of a complex pharmaceutical composition at lipid metabolism and liver status of rats under conditions of experimental metabolic syndrome / Mishchenko O. Ya., Dukhnych N. Yu., Larianovska Yu. B., Kalko K. O., Berezniakov A. V. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 1705-1716 (Scopus).
 3. Міщенко О. Я., Духніч Н. Ю., Калько К. О. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники процесів вільнорадикального окиснення та системи антиоксидантного захисту за умов експериментального метаболічного синдрому. *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки*: мат. І наук.-практ. інтернет-конф. з міжн. уч., яка присвячена до 90-ї річниці з дня народження професора Л. Т. Киричок, ХНМУ, м. Харків, 17 лист. 2022 р., м. Харків : ХНМУ, 2022. С. 142.
4. **Де і коли впроваджено:** в науково-педагогічний процес кафедри фармакології з клінічною Полтавського державного медичного університету з «29» жовтня 2024 р.
5. **Результат впровадження:** Встановлені антиоксидантні, ліпідокорегувальні, панкрео- та гепатопротекторні властивості комплексної фармацевтичної композиції за умов експериментального метаболічного синдрому та обґрунтовано доцільність проведення подальших клінічних досліджень ефективності комплексної фармацевтичної композиції в фармакотерапії метаболічного синдрому.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології Полтавського державного медичного університету, протокол №4 від «29» жовтня 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри фармакології
Полтавського державного
медичного університету,
д. мед. н., проф.

Р. В. Луценко

Продовж. дод. В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної
роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету
д. мед. н., професор

ІРИНА ФЕДЯК
«04» листопада 2024 р.

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Застосування комплексної фармацевтичної композиції з метою фармакокорекції метаболічного синдрому.
2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра клінічної фармакології ІПКСФ Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, Григорія Сковороди (Пушкінська), 53, аспірант Духніч Надія Юріївна.
3. **Джерела інформації:**
 1. Effect of complex pharmaceutical composition at the histostucture of the pancreas under the conditions of experimental metabolic syndrome in rats / Dukhnich N. Yu., Mishchenko O. Ya., Larianovska Yu. B., Kalko K. O. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 2. P. 1192-1202 (Scopus).
 2. The effect of a complex pharmaceutical composition at lipid metabolism and liver status of rats under conditions of experimental metabolic syndrome / Mishchenko O. Ya., Dukhnich N. Yu., Larianovska Yu. B., Kalko K. O., Berezniakov A. V. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 1705-1716 (Scopus).
 3. Міщенко О. Я., Духніч Н. Ю., Калько К. О. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники процесів вільнорадикального окиснення та системи антиоксидантного захисту за умов експериментального метаболічного синдрому. *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки*: мат. І наук.-практ. інтернет-конф. з міжн. уч., яка присвячена до 90-ї річниці з дня народження професора Л. Т. Киричок, ХНМУ, м. Харків, 17 лист. 2022 р., м. Харків : ХНМУ, 2022. С. 142.
4. **Де і коли впроваджено:** в науково-педагогічний процес в науково-педагогічний процес кафедри судової медицини, медичного та фармацевтичного права Івано-Франківського національного медичного університету з «04» листопада 2024 р.
5. **Результат впровадження:** Встановлені антиоксидантні, ліпідокорегувальні, панкрео- та гепатопротекторні властивості комплексної фармацевтичної композиції (КФК) за умов експериментального метаболічного синдрому та обґрунтовано доцільність проведення подальших клінічних досліджень ефективності КФК в фармакотерапії метаболічного синдрому.
6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
Обговорено та затверджено на засіданні кафедри судової медицини, медичного та фармацевтичного права Івано-Франківського національного медичного університету, протокол №4 від «04» листопада 2024 р.

Відповідальний за впровадження:

Доцент кафедри судової медицини, медичного та фармацевтичного права
Івано-Франківського національного
медичного університету,
декан фармацевтичного факультету
к. фарм. н., доцент

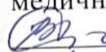


Ірина ФЕДЯК

Продовж. дод. В

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету

 Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ
« 12 » _____ 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Застосування комплексної фармацевтичної композиції з метою фармакокорекції метаболічного синдрому.
 2. **Установа, її адреса, виконавці:** кафедра клінічної фармакології ІПКСФ Національного фармацевтичного університету, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди (Пушкінська), 53, аспірант Духніч Надія Юріївна.
 3. **Джерела інформації:**
 1. Effect of complex pharmaceutical composition at the histostructure of the pancreas under the conditions of experimental metabolic syndrome in rats / Dukhnich N. Yu., Mishchenko O. Ya., Larianovska Yu. B., Kalko K. O. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 2. P. 1192-1202 (Scopus).
 2. The effect of a complex pharmaceutical composition at lipid metabolism and liver status of rats under conditions of experimental metabolic syndrome / Mishchenko O. Ya., Dukhnich N. Yu., Larianovska Yu. B., Kalko K. O., Bereznikov A. V. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 1705-1716 (Scopus).
 3. Міщенко О. Я., Духніч Н. Ю., Калько К. О. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники процесів вільнорадикального окиснення та системи антиоксидантного захисту за умов експериментального метаболічного синдрому. *Сучасні аспекти досягнень фундаментальних та прикладних медико-біологічних напрямків медичної та фармацевтичної освіти та науки: мат. І наук.-практ. інтернет-конф. з міжн. уч., яка присвячена до 90-ї річниці з дня народження професора Л. Т. Киричок*, ХНМУ, м. Харків, 17 лист. 2022 р., м. Харків : ХНМУ, 2022. С. 142.
 4. **Де і коли впроваджено:** в науково-педагогічний процес кафедри фармації Буковинського державного медичного університету, 2024-2025 н. р.
 5. **Результат впровадження:** Встановлені антиоксидантні, ліпідокорегувальні, панкрео- та гепатопротекторні властивості комплексної фармацевтичної композиції (КФК) за умов експериментального метаболічного синдрому та обґрунтовано доцільність проведення подальших клінічних досліджень ефективності КФК в фармакотерапії метаболічного синдрому.
 6. **Зауваження та пропозиції:** не вносилися.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 05 вересня 2024 р.)

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри фармації
Буковинського державного
медичного університету (м. Чернівці),
к. фарм. н., доцент



Олег ГЕРУШ

Продовж. дод. В



**ПРИВАТНЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
«КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД»
(АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД»)**

вул. Копилівська, 38, м. Київ, 04073. Код ЄДРПОУ 35251822
Банківський рахунок UA823253650000026007011089788
в АТ «КРЕДОБАНК». Тел.: (044) 461-03-08

Вих. № 12/3303
«12» 11 2024р.

Лист про співпрацю

Цим листом засвідчуємо, що результати експериментальних досліджень, що висвітлені у публікаціях:

1. Dukhnich N. Yu., Mishchenko O. Ya., Larianovska Yu. B., Kalko K. O. Effect of complex pharmaceutical composition at the histostructure of the pancreas under the conditions of experimental metabolic syndrome in rats. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 2. P. 1192-1202;
 2. Mishchenko O. Ya., Dukhnich N. Yu., Larianovska Yu. B., Kalko K. O., Bereznikov A. V. The effect of a complex pharmaceutical composition at lipid metabolism and liver status of rats under conditions of experimental metabolic syndrome. *Pharmacologyonline*. 2021. Vol. 3. P. 1705-1716;
 3. Калько К. О., Духніч Н. Ю. Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники системи ПОЛ-АОЗ печінки за умов експериментального метаболічного синдрому в хом'яків. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2023. Т. 17 (4). С. 261-269,
- і свідчать про антиоксидантні, ліпідокорегувальні, панкрео- та гепатопротекторні властивості комплексної фармацевтичної композиції Aevit premium (виробництва АТ «Київський вітамінний завод») за умов експериментального метаболічного синдрому, прийняті до уваги як обґрунтування доцільності проведення подальших досліджень ефективності цієї композиції для фармакотерапії метаболічного синдрому.

Заступник директора з питань маркетингу

Селезньов С.Р.

