

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ГОРДІЄНКО ЛЮДМИЛА ПЕТРІВНА



УДК: 616.316-056.5-092.9

**МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ЗМІН У СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ
ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖИРІННЯ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата
медичних наук

Запоріжжя – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Непорада Каріне Степанівна**, ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, завідувач кафедри медичної, біоорганічної та біологічної хімії.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Ганчева Ольга Вікторівна**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри патологічної фізіології;

- доктор медичних наук, професор **Клименко Микола Олексійович**, Чорноморський державний університет ім. Петра Могили МОН України, проректор з науково-педагогічної роботи, професор кафедри здоров'я людини та фізичної реабілітації.

Захист відбудеться «30» березня 2016 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.04 Запорізького державного медичного університету МОЗ України за адресою: 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України за адресою: 69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.

Автореферат розісланий «26» лютого 2016 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради



А.В. Євсєєв

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

В даний час ожиріння є одним з найбільш поширених хронічних захворювань і було визнано Всесвітньою організацією охорони здоров'я новою неінфекційною епідемією XXI сторіччя [Бурков С.Г. и др., 2010; Безпалько Л.Ю., 2011; Farooqi S.I., 2011; Phillips C.M. et al., 2012]. Епідеміологічні дослідження свідчать про стрімке зростання кількості хворих на ожиріння в усіх країнах. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я [WHO Fact sheet, 2015], 1,9 мільярда людей у віці 18 років і старше страждають на надмірну вагу, з них 600 мільйонів хворі на ожиріння. На сьогодні в Україні ожиріння чи надлишкову масу тіла мають 35–36% чоловіків, 41% жінок і 15–16% дітей, при цьому зберігається тенденція до зростання цих показників [Пасієшвілі Л.М. та ін., 2014]. В структурі захворюваності на ожиріння первинне аліментарно-конституційне ожиріння складає 95%, вторинне – лише 5% [Манская Е.Г., 2014].

Глобальні зміни в способі життя людства, обмеження фізичної активності, зростання в раціоні харчування рафінованих вуглеводів, жирів тваринного походження, хаотичний режим харчування, безконтрольне використання харчових добавок, насамперед глутамату натрію, призводять до пандемії ожиріння, що характеризується надмірним накопиченням у жировій тканині триацилгліцеролів [Біловол О.М. та ін., 2009; Фалалєєва Т.М., 2012; Insawang T. et al., 2012]. Зайва вага та ожиріння сприяють розвитку метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу, серцево-судинних захворювань, що можуть привезти до ранньої інвалідазації і значного зменшення тривалості життя [Боднар П.М. та ін., 2008; Безпалько Л.Ю., 2011; Кравченко Н.А. и др., 2012].

Відомо, що ожиріння супроводжується порушенням ліпідного та вуглеводного обмінів, розвитком оксидативного стресу та імунного дисбалансу [Чанадири Т., 2006; Чернышов В.А., 2010; Kluth O. et al., 2011; Aroor A.R. et al., 2014; Ruperez A.I. et al., 2014]. Дослідження останніх років свідчать про ендокринну функцію жирової тканини, що продукує цілий ряд адипокінів [Halberg N. et al., 2008; Бабак М.О. та ін., 2012; Амбросова Т.М., 2013; Сао Н., 2014]. Жирова тканина, як ендокринний орган, відіграє важливу роль не тільки в підтримці гомеостазу обміну речовин і маси тіла, але і в розвитку синдрому системної запальної відповіді при ожирінні, коагуляції і фібринолізі, інсулінорезистентності, ендотеліальній дисфункції та атеросклеротичному ураженні судинного русла тощо [Шварц В., 2009, Ярмыш Н.В. и др., 2010; Урбанович А.М., 2013].

Загальновідомо, що слинні залози є чутливими до метаболічних та функціональних змін в організмі, особливо в патологічних умовах [Тарасенко Л.М. и др., 2002; Myers E.N. et al., 2007; Ueda H. et al., 2013]. За даними багатьох дослідників, ожиріння та асоційовані з ним патологічні стани супроводжуються реактивно-дистрофічними змінами у слинних залозах з порушенням їх функції у вигляді зниження салівації, розвитку ксеростомії, підвищення в'язкості слини [Carda

C. et al., 2006; Mathus-Vliegen E.M.H. et al., 2007; Modeer T. et al., 2010; Ashwini R. et al., 2013]. Дисфункція слинних залоз при ожирінні призводить до розвитку карієсу, патологічних процесів слизової оболонки ротової порожнини і тканин пародонта, а також викликає порушення процесів травлення в інших відділах шлунково-кишкового тракту [Boesing F. et al., 2009; Mozaffari M.S. et al., 2011; Емельянова Н.Ю. и др., 2011; Ostberg A.L. et al., 2012; Guare R.O. et al., 2013]. Водночас, невирішеною проблемою сучасної медицини є вивчення патогенетичних механізмів ушкодження слинних залоз за умов ожиріння. Недостатньо досліджено вплив ожиріння на процеси вільнорадикального окиснення, NO-ергічну систему, білоксинтезуючу функцію, активність протеїназ та їх інгібіторів у тканинах слинних залоз. Експериментальне вирішення цього питання дозволить поглибити знання про механізми розвитку патологічних змін у слинних залозах та в подальшому дозволить удосконалити методи профілактики та корекції патологічних явищ у слинних залозах, обумовлених ожирінням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Дисертація виконана як самостійний фрагмент планових наукових робіт ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України «Роль біорегуляторів у механізмі розвитку патологічних змін органів системи травлення» (№ держреєстрації 0109U007982, 2009–2012 рр.) та «Механізми розвитку патологічних змін в органах порожнини рота за різних умов та їх корекція» (№ держреєстрації 0113U005913, 2013–2018 рр.). Здобувачка є співвиконавцем двох комплексних тем.

Мета і завдання дослідження. Вивчити механізми розвитку патологічних змін у слинних залозах щурів за умов абдомінального та глутамат-індукованого ожиріння.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання:

1. Дослідити показники білоксинтезуючої функції слинних залоз за умов експериментального абдомінального ожиріння та введення глутамату натрію шляхом визначення активності орнітиндекарбоксилази та α -амілази.
2. Проаналізувати стан NO-ергічної системи в тканинах слинних залоз за умов експериментального абдомінального ожиріння та введення глутамату натрію.
3. Дослідити протеїназно-інгібіторний потенціал слинних залоз щурів за умов експериментального абдомінального ожиріння та введення глутамату натрію.
4. Вивчити показники про- та антиоксидантної системи тканин слинних залоз щурів за умов експериментального абдомінального ожиріння та введення глутамату натрію шляхом визначення вмісту реактантів тіобарбітурової кислоти, окисно-модифікованих протеїнів, молекул середньої маси, дослідження активності супероксиддисмутази та каталази.
5. Дослідити патоморфологічні зміни в піднижньощелепних слинних залозах за умов експериментального абдомінального ожиріння та введення глутамату натрію.

Об'єкт дослідження – механізми розвитку патологічних змін у слинних залозах щурів.

Предмет дослідження – зміни активності ферментів, протеолітичної активності та вмісту нітрит-йонів, молекул середньої маси та окисно-модифікованих протеїнів, реактантів тіобарбітурової кислоти у тканинах слинних залоз за умов експериментального абдомінального та глутамат-індукованого ожиріння.

Методи дослідження: патофізіологічні, біохімічні (визначення у сироватці крові щурів вмісту адипонектину; у жировій тканині – вмісту лептину; в гомогенаті тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів – вмісту реактантів тіобарбітурової кислоти, молекул середньої маси, окисно-модифікованих протеїнів, активності ферментів супероксиддисмутази, каталази, орнітиндекарбоксилази, α -амілази, загальної протеолітичної активності, загальної антитриптичної активності, активності NO-синтази, вмісту нітрит-йонів), морфологічні, математико-статистичний.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше показано, що за умов довготривалого перебування на висококалорійній дієті та розвитку абдомінального ожиріння у тканинах слинних залоз щурів відбувається статистично достовірне пригнічення білоксинтезуючої функції, що виявляється у зниженні активності орнітиндекарбоксилази у 1,39 разу ($p < 0,05$) та α -амілази у 1,22 разу ($p < 0,05$), розвивається дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом, про що свідчить достовірне зростання загальної протеолітичної активності у 1,3 разу ($p < 0,05$) на тлі зниження активності інгібіторів протеїназ у 1,25 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем; підвищення загальної активності NO-синтази у 1,68 разу ($p < 0,05$) та вмісту нітрит-йонів у 1,53 ($p < 0,05$) разу порівняно з контролем.

Уперше показано, що за умов довготривалого перебування на висококалорійній дієті та розвитку абдомінального ожиріння у тканинах слинних залоз щурів розвивається оксидативний стрес, про що свідчить статистично достовірне зростання вмісту реактантів тіобарбітурової кислоти ($r = 0,69$; $p < 0,05$), окиснювально-модифікованих протеїнів ($r = 0,64$; $p < 0,05$), молекул середньої маси у 1,54 разу ($p < 0,05$) на фоні достовірного зниження активності каталази у 1,51 разу ($p < 0,05$) та супероксиддисмутази у 1,87 разу ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем.

Уточнено наукові дані про патоморфологічні зміни у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов абдомінального ожиріння, про що свідчать дистрофічні процеси в ацинусах та незначні дистрофічні зміни у внутрішньодолькових вставних відділах.

Уперше на моделі глутамат-індукованого ожиріння встановлені: зниження білоксинтезуючої функції слинних залоз, що характеризується статистично достовірним зниженням активності орнітиндекарбоксилази у 1,3 разу ($p < 0,05$) та α -амілази у 1,27 разу ($p < 0,05$); дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом тканин слинних залоз, про що свідчить достовірне

зростання загальної протеолітичної активності у 1,32 разу ($p < 0,05$) на тлі зниження загальної антитриптичної активності у 1,24 разу ($p < 0,05$); активація NO-ергічної системи слинних залоз, про що свідчить достовірне зростання загальної активності NO-синтази у 1,92 разу ($p < 0,05$) та вмісту нітрит-йонів у 1,53 ($p < 0,05$) разу, розвиток оксидативного стресу у тканинах слинних залоз щурів, про що свідчить достовірне вірогідне підвищення вмісту окиснювально-модифікованих протеїнів ($r = 0,67$; $p < 0,05$), реактантів тіобарбітурової кислоти ($r = 0,75$; $p < 0,05$) на тлі вірогідного зменшення активності каталази у 1,53 разу ($p < 0,05$) та супероксиддисмутази у 1,84 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Доповнено наукові дані про патоморфологічні зміни у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння, про що свідчить виявлена вакуольна дистрофія в ацинарному відділі піднижньощелепних слинних залоз, периваскулярний і перидуктальний набряк.

Практичне значення одержаних результатів. Результати досліджень доповнюють та розширюють уявлення про патогенез впливу експериментального абдомінального та глутамат-індукованого ожиріння на функціональну активність слинних залоз щурів.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрах патологічної фізіології ДЗ «Луганський державний медичний університет», біологічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, біологічної хімії Харківського національного медичного університету, біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Здобувачем особисто здійснено інформаційний та патентний пошук, реферування та аналіз літературних джерел з обраної теми, виконання експериментальних досліджень, збір матеріалу, проведення біохімічних методів дослідження, математико-статистичний аналіз одержаних даних, оформлення наукових статей до друку, що відображають основні наукові положення дослідження, написання всіх розділів дисертаційної роботи, представлення результатів дослідження на наукових з'їздах та конференціях.

Моделювання експериментального ожиріння здійснено на базі акредитованої науково-дослідної лабораторії навчально-наукового центру «Інституту біології» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка. Автор висловлює глибоку вдячність д.б.н., професору Береговій Т.В. та співробітникам науково-дослідної лабораторії за постійну консультативну допомогу.

Спільно із науковим керівником здійснено вибір теми дисертаційної роботи, її планування, постановку мети і завдань дослідження, планування експерименту, інтерпретацію одержаних результатів і формулювання висновків. Результати роботи

відображені в публікаціях, представлені на наукових конгресах і конференціях. У працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок: результати власних експериментальних досліджень, участь в аналізі та узагальненні отриманих даних, підготовлено статті до друку.

Морфологічні дослідження виконані на базі кафедри гістології, цитології та ембріології Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» в співпраці з д.мед.н., професором Г.А. Єрошенко.

Апробація результатів дисертації. Апробація дисертації проведена на спільному засіданні кафедр медичної, біологічної та біоорганічної хімії; нормальної фізіології; патологічної фізіології; мікробіології, вірусології та імунології, експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією та кафедри соціальної медицини, організації та економіки охорони здоров'я з біостатистикою та медичним правознавством ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» 27 жовтня 2015 року, протокол № 18.

Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на науково-практичній конференції молодих вчених «Медична наука – 2012» (Полтава, 2012), 7th Lviv Lublin Conference of Experimental and Clinical Biochemistry (Lviv, 2013), міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Биологически активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения» (Новий Світ, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю «VI Український гастроентерологічний тиждень», (Полтава, 2013), науково-практичній конференції молодих вчених «Медична наука – 2013» (Полтава, 2013), Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей (с международным участием): «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2014), XIII читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 2014), IV Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Сучасні можливості стоматології» (Луганськ, 2014), VI Пленумі наукового товариства патофізіологів України та науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології» (Вінниця, 2014), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2014), на засіданнях Полтавського відділення Українського біохімічного товариства (Полтава, 2012–2014).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових робіт (у тому числі 4 – без співавторів), серед них 12 статей, з яких 11 опубліковано у наукових фахових виданнях України, що внесені до міжнародних наукометричних баз, 1 стаття у закордонному періодичному виданні (США), 5 тез у матеріалах наукових конгресів та конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 141 сторінці комп'ютерного набору і складається зі вступу, огляду літератури, характеристики

об'єктів і методів дослідження, 2 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 223 джерела – 104 кирилицею та 119 латиницею. Дисертація ілюстрована 5 рисунками та 26 таблицями, що займають 14 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи досліджень. Дослідження виконані на 121 щурах обох статей лінії Вістар різних вікових періодів (від новонародженості до статевозрілого періоду 6-12 місяців) з дотриманням вимог “Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях” (Страсбург, 1986). Комісія з питань біоетики ВДНЗ України “Українська медична стоматологічна академія” (протокол № 122 від 12.05.2015 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявила.

У роботі застосовані дві експериментальні моделі ожиріння, а саме абдомінальне ожиріння шляхом гіперкалорійної 20-тижневої дієти у статевозрілих щурів та глутамат-індуковане ожиріння у 4-х місячних щурів шляхом одноразового введення глутамату натрію в періоді новонародженості.

Для моделювання абдомінального ожиріння дослідження проводили на щурах віком 6-8 місяців з початковою масою (200-215) г. Упродовж першого тижня всі тварини отримували стандартну їжу «Purina rodent chow» і воду *ad libitum*. На 8-й день щурів рандомізовано було поділено на дві репрезентативні групи. Тварини 1-ї (контрольної) групи протягом наступних 20 тижнів отримували стандартне харчування, що містило 20,6% жирів, 32,4% білків, 47% вуглеводів, і воду *ad libitum*. Щури II групи протягом наступних 20 тижнів перебували на висококалорійній дієті (ВКД), яка складалась із стандартної їжі (47%), солодкого концентрованого молока (44%), кукурудзяної олії (8%), рослинного крохмалю (1%) (дієта С 11024) і води *ad libitum* [West D.V. et al., 1992]. Щоденно контролювали споживання корму, раз на тиждень щурів зважували. Через 3, 10, 12, 15 та 20 тижнів експерименту від групи дослідних тварин рандомізовано відбирали щурів для отримання біологічного матеріалу, який використовували у подальших дослідженнях. В кінці експерименту у щурів визначали індекс маси тіла (ІМТ) (відношення маси тіла (г) щурів до квадрату довжини тіла (см²)) [Nowelli E. et al., 2007], видаляли вісцеральний жир [Lee H.J. et al., 2002], що включав мезентеріальний, ретроперитонеальний та епідидимальний жир. Потім видалений вісцеральний жир зважували [Lee H.J. et al., 2002].

Для моделювання глутамат-індукованого ожиріння на початку експерименту новонароджені щури були розділені на дві репрезентативні групи: 1 – контроль; 2 – експериментальна група з глутамат-індукованим ожирінням. Новонародженим щурам 1 групи вводили ізотонічний розчин хлориду натрію об'ємом 8 мкл/г підшкірно на 2, 4, 6, 8, 10 день життя. Новонародженим щурам 2 групи вводили

глутамат натрію у дозі 4 мг/г підшкірно у верхню частину спини на 2, 4, 6, 8, 10 день життя [Miskowiak B. et al., 1993]. Через 4 місяці у піддослідних тварин визначали масу, ІМТ [Nowellі E. et al, 2007], видаляли та зважували вісцеральний жир [Lee H.J. et al., 2002] і піднижньощелепні слинні залози.

У тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів оцінювали стан NO-ергічної системи (загальну активність NO-синтаз та вміст нітрит-йонів) (Nevel J.M. et al., 1991), загальну протеолітичну активність (Уголев А.М., 1969), загальну антитриптичну активність (Веремеенко К.Н., 1988), процеси вільнорадикального окиснення: вміст окисно-модифікованих протеїнів (Дубинина Е.Е., 1995), вміст реактантів тіобарбітурової кислоти (І.Д. Стальна, Т.Г. Гарішвілі, 1977), активність каталази (Королюк М.А., 1988), активність супероксиддисмутази (Кайдашев І.П., 2003), ступінь ендотоксикозу (вміст молекул середньої маси), (Габриелян, 1983), активність α -амілази (Меньшиков В.В., 1987) та активність орнітиндекарбоксилази (Храмов В.А., 1997). У сироватці крові щурів визначали вміст адипонектину. У жировій тканині визначали вміст лептину. Вміст лептину та адипонектину були визначені за допомогою імуноферментного аналізу з використанням наборів «Bio Vendor» (Leptin Mouse/Rat Elisa, Adiponectin HMW Mouse/Rat Elisa) (Чехія).

Для морфологічного дослідження піднижньощелепних слинних залоз щурів використали метод світлової мікроскопії. Для проведення морфологічного дослідження тканини піднижньощелепних слинних залоз фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну, після фіксації матеріал промивали, зневоднювали шляхом відповідного проведення через спирти зростаючої концентрації, проводили через хлороформ та хлороформо-парафінову суміш і заливали у парафінові блоки. Готували серійні зрізи товщиною 5-6 мкм. Для загальної оцінки стану досліджуваних тканин оглядові препарати забарвлювали гематоксиліном і еозином.

Отримані результати експериментальних досліджень проаналізовані з використанням методів варіаційної статистики. Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Вілка. Якщо дані відповідали нормальному розподілу, то вірогідність їх різниці при порівнянні середньоарифметичних величин визначали за допомогою t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок; вірогідними даними вважали ті, що відповідають $p < 0,05$. Якщо ряди даних не підлягали нормальному розподілу, статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод – тест Манна-Уїтні. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили на ПК «Intel Pentium 4» із застосуванням програми «Microsoft Excel» для «Windows Professional», яка містила визначення середніх значень параметрів (M) і середньої похибки ($\pm m$). Для оцінки ступеня взаємозв'язку досліджуваних показників розраховували кореляційні матриці за методом Пірсона (для значень, що відповідають нормальному розподілу).

Результати досліджень та їх обговорення. Перебування на ВКД статевозрілих щурів експериментальної групи протягом 20 тижнів призводило до достовірного збільшення маси вісцерального жиру у 1,93 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем (рис. 1) без вірогідних змін, наприкінці експерименту, ІМТ (рис. 1). Таким чином, тривале перебування на ВКД щурів зрілого віку протягом 20 тижнів призводить до накопичення вісцерального жиру та характеризується розвитком абдомінального ожиріння.

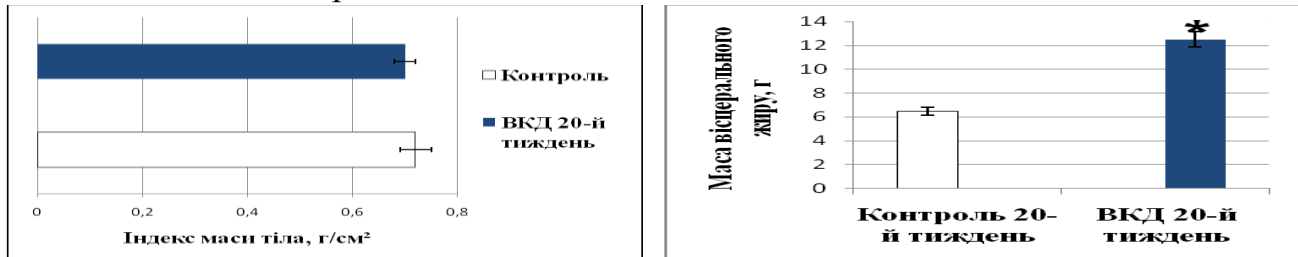


Рис. 1. Індекс маси тіла та маса вісцерального жиру у щурів за умов висококалорійної дієти, ($M \pm m$)

Примітка. Тут і далі: * - $p < 0,05$ порівняно з контролем

Результати вивчення активності орнітиндекарбоксилази (ОДК) у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов абдомінального ожиріння свідчили про пригнічення синтезу регуляторних поліамінів (рис. 2). За умов довготривалого перебування на ВКД протягом 20 тижнів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів спочатку підвищувалась активність ОДК на 10-й тиждень ВКД у 1,15 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем, а у подальшому її активність вірогідно знижувалась. На 20-й тиждень вживання ВКД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз активність ОДК залишалась достовірно зниженою у 1,39 разу ($p < 0,05$) порівняно з контрольними тваринами.

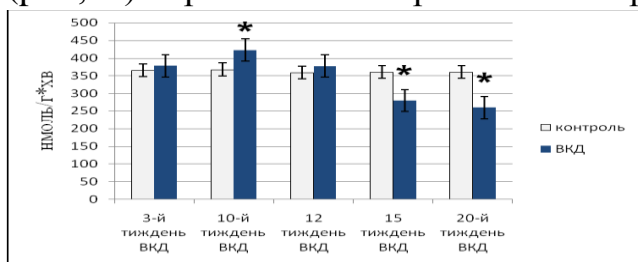


Рис. 2. Активність орнітиндекарбоксилази в тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов висококалорійної дієти, ($M \pm m$).

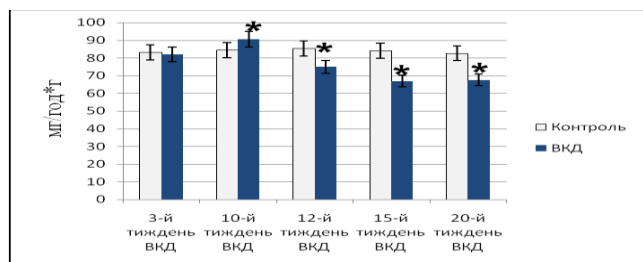


Рис 3. Активність α -амілази в тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов висококалорійної дієти, ($M \pm m$).

З метою дослідження білоксинтезуючої функції слинних залоз за умов абдомінального ожиріння було вивчено активність α -амілази у їх тканинах (рис. 3). Встановлено, що тривале перебування на ВКД, починаючи з 12-го тижня, призводить до достовірного зниження активності α -амілази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз порівняно з контролем. На 20 тиждень

експерименту у тканинах піднижньощелепних слинних залоз активність α -амілази залишалась достовірно зниженою у 1,22 разу ($p < 0,05$) порівняно з контрольними тваринами.

Отже, за умов абдомінального ожиріння у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів відбувається пригнічення білоксинтезуючої функції, про що свідчить достовірне зменшення активності ОДК та α -амілази порівняно з контролем.

Досліджуючи протеїназно-інгібіторний баланс у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов абдомінального ожиріння, одержали наступні результати: загальна протеолітична активність у тканинах піднижньощелепних слинних залоз підвищувалась, починаючи з 10-го тижня ВКД у 1,25 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем. На 20-й тиждень ВКД загальна протеолітична активність вірогідно зростала у 1,3 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем (рис. 4). В той же час на 10-й тиждень перебування на ВКД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів вірогідно підвищувалась у 1,19 разу ($p < 0,05$) загальна антитриптична активність порівняно з контролем та залишалась вірогідно підвищеною у 1,21 разу ($p < 0,05$) на 12-й тиждень експерименту. На 15-й тиждень ВКД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів спостерігалось вірогідне зменшення у 1,21 разу ($p < 0,05$) досліджуваного показника порівняно з контролем і залишалось вірогідно зниженим у 1,25 разу ($p < 0,05$) до кінця експерименту (рис. 5).

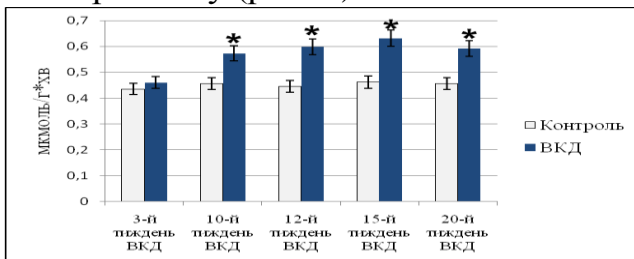


Рис 4. Загальна протеолітична активність у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов висококалорійної дієти, ($M \pm m$)

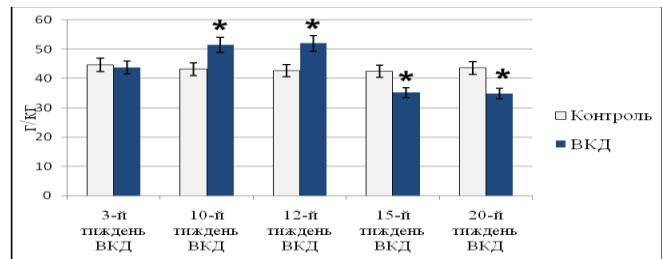


Рис 5. Загальна антитриптична активність у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов висококалорійної дієти, ($M \pm m$)

Отже, за умов абдомінального ожиріння у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів виникає дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу спочатку за компенсаторним, а потім - за декомпенсаторним типом.

Досліджуючи стан NO-ергічної системи у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов абдомінального ожиріння, одержали наступні результати: загальна активність NO-синтази вірогідно підвищувалась, починаючи з 10-го тижня ВКД у 1,81 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем, і залишалась вірогідно підвищеною у 1,68 разу ($p < 0,05$) до кінця експерименту (рис 6). За цих умов вміст нітрит-йонів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз достовірно підвищувався, починаючи з

з 10-го тижня ВКД у 1,51 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем та залишався достовірно вищим у 1,53 разу ($p < 0,05$) до кінця експерименту (рис. 7).

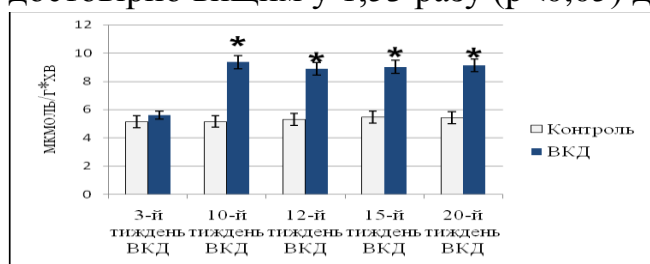


Рис 6. Загальна активність NO-синтази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов висококалорійної дієти, ($M \pm m$)

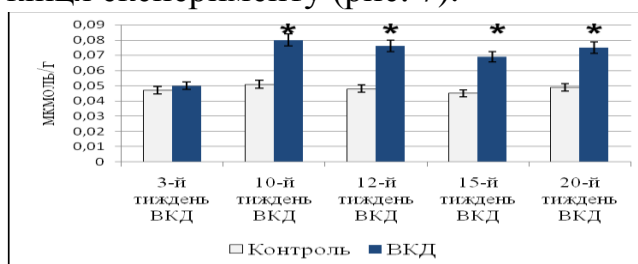


Рис 7. Вміст нітрит-йонів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов висококалорійної дієти, ($M \pm m$)

Досліджуючи інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов абдомінального ожиріння, визначали вміст окисно-модифікованих протеїнів (ОМП) та вміст реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактантів). Вміст останніх у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів протягом 20 тижнів вживання ВКД збільшувався з досягненням максимуму на 10-му тижні ВКД (у 2,09 разу вище ($p < 0,05$) ніж у контрольних щурів). На 20 тижень перебування на ВКД вміст ТБК-реактантів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз вірогідно збільшився в 1,69 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем (рис. 8). При цьому зафіксовано кореляційний зв'язок між масою вісцерального жиру та вмістом ТБК реактантів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів ($r = 0,69$; $p < 0,05$). Вміст ОМП у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів протягом 20 тижнів вживання ВКД збільшувався з досягненням максимуму на 10 тижні ВКД (в 1,83 разу вище ($p < 0,05$) ніж у контрольних щурів). На 20 тижень перебування на ВКД вміст ОМП у тканинах слинних залоз вірогідно збільшувався в 1,71 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем (рис. 9). Виявлено вірогідний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,64$; $p = 0,01$) між масою вісцерального жиру у щурів і вмістом ОМП у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів.

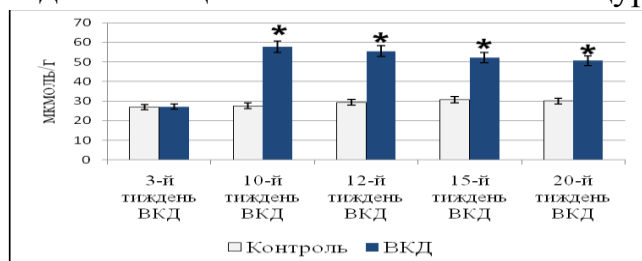


Рис 8. Вміст ТБК-реактантів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов висококалорійної дієти, ($M \pm m$)

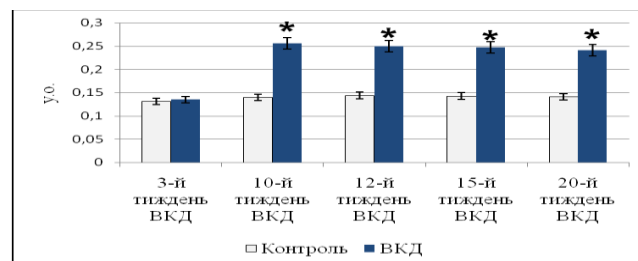


Рис 9. Вміст ОМП у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов висококалорійної дієти, ($M \pm m$)

За умов вживання ВКД, починаючи з 10 тижня експерименту вірогідно підвищився у 1,49 разу ($p < 0,05$) вміст МСМ порівняно з контролем та залишався вірогідно підвищеним до кінця експерименту, що вірогідно свідчить про розвиток ендотоксикозу (рис. 10).

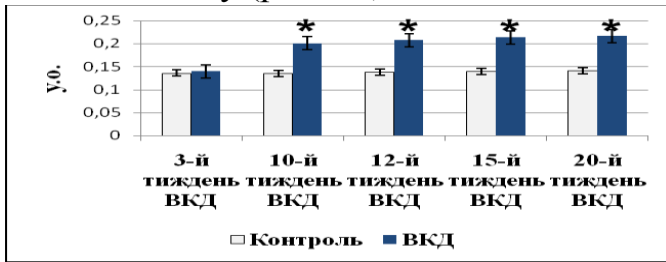


Рис. 10. Вміст молекул середньої маси у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов висококалорійної дієти, ($M \pm m$)

Досліджуючи стан антиоксидантної системи у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів, визначали активність каталази та СОД. Встановлено, що тривале перебування на ВКД, починаючи з 15-го тижня, призводить у тканинах піднижньощелепних слинних залоз до достовірного зниження активності СОД у 1,48 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем. На 20-й тиждень ВКД активність СОД залишалась достовірно зниженою у 1,87 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем (рис. 11).

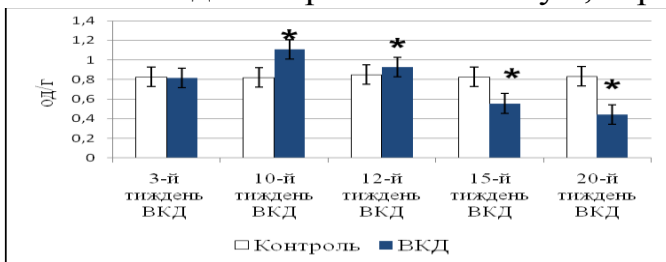


Рис 11. Активність СОД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов висококалорійної дієти, ($M \pm m$)

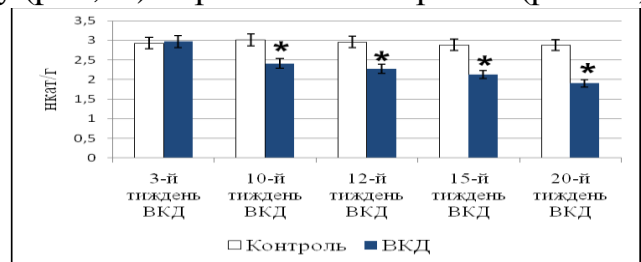


Рис 12. Активність каталази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов висококалорійної дієти, ($M \pm m$)

За цих умов, активність каталази достовірно знижувалась у тканинах піднижньощелепних слинних залоз, починаючи з 10-го тижня перебування на ВКД у 1,25 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем. На 20 тиждень перебування на ВКД активність каталази достовірно знижувалась у 1,51 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем (рис. 12).

Отримані дані вказують на те, що за умов ВКД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів порушується окисно-антиоксидантна рівновага, про що свідчать накопичення вмісту ОМП та ТБК-реактантів на фоні зниження ферментів антиоксидантного захисту СОД та каталази. Таким чином, абдомінальне ожиріння призводить до розвитку оксидативного стресу у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів, що супроводжується ендотоксикозом.

Досліджуючи патологічні зміни у слинних залозах за умов абдомінального ожиріння, виконали морфологічні дослідження через 20 тижнів експерименту. Встановлено, що морфологічні зміни переважно відмічаються в ацинусах

піднижньощелепних слинних залоз за умов абдомінального ожиріння. Дистрофічні процеси в ацинусах характеризуються переходом зернистої дистрофії у гіаліново-краплинну дистрофію. Крім деструктивних змін в ацинарному відділі, з'являються незначні дистрофічні зміни у внутрішньодолькових вставних відділах. При цьому просвіти цих протоків заповнені частково або повністю слизовими пробками. Одночасно в цих протоках, представлених циліндричними епітеліоцитами, зустрічаються поодинокі фігури мітозів, що свідчить про збережену регенеративну властивість внутрішньодолькових протоків.

Таким чином, абдомінальне ожиріння призводить до патологічних змін у тканинах слинних залоз щурів із переважанням деструктивно-дистрофічних процесів у ацинарному відділі на фоні збереженої регенеративної властивості внутрішньодолькових протоків.

Проведення другого модельного експерименту – глутамат-індукованого ожиріння – дозволило встановити, що введення новонародженим щурам глутамату натрію призводить до розвитку ожиріння у 4-х місячному віці, про що свідчило вірогідне збільшення в них загальної маси, ІМТ та маси вісцерального жиру порівняно з контролем (табл. 1).

Таблиця 1

Маса щурів, індекс маси тіла та маса вісцерального жиру у щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння, (M±m)

Групи тварин	Маса щурів, г	ІМТ, г/см ²	Маса вісцерального жиру, г
1. Контроль (n=9)	251,11 ± 6,31	0,57 ± 0,02	2,73 ± 0,23
2. Ожиріння (n=11)	279,55 ± 5,79*	0,69 ± 0,03*	15,71 ± 1,16*

За даними інших дослідників, введення глутамату натрію новонародженим щурам призводить до руйнування вентромедіального і аркуатних ядер гіпоталамуса, порушує передачу лептинового та інсулінового сигналів у цій ділянці, призводячи до гіперлептинемії та гіперінсулінемії [Lorden J.F. et al., 1986; Fernandes G.S. et al., 2012]. За фізіологічних умов, лептин, впливаючи на гіпоталамус, викликає зменшення споживання їжі, і відповідно маси тіла. Встановлено наявність рецепторів до лептину в аркуатних ядрах гіпоталамусу [Косыгина А.В. и др., 2009]. У дорослих 4-х місячних щурів розвивається ожиріння з порушенням контролю між споживанням їжі і витратами енергії [Lorden J.F., 1986; Фалалеева Т.М., 2012].

За нашими даними та даними наших співавторів [Фалалеева Т.М., 2014], вміст лептину у жировій тканині та адипонектину у сироватці крові контрольних щурів становив (22,66±3,89) нг/г та (6,25±0,65) мкг/мл, відповідно, тоді як у щурів із глутамат-індукованим ожирінням – (35,09±4,76) нг/г та (4,27±0,93) мкг/мл, відповідно. Вміст лептину у жировій тканині щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння вірогідно підвищився у 1,55 разу (p<0,05), при цьому рівень адипонектину

у сироватці крові знижувався у 1,46 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Таким чином, за умов глутамат-індукованого ожиріння у щурів спостерігається дисбаланс продукції жировою тканиною таких адипокінів як лептин і адипонектин.

За нашими даними, моделювання глутамат-індукованого ожиріння призводить до вірогідного зниження активності ОДК у 1,3 разу ($p < 0,05$) та α -амілази у 1,27 разу ($p < 0,05$) у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів порівняно з контролем (табл. 2).

Таблиця 2

Метаболічні зміни у тканинах піднижньощелепних слинних залозах за умов глутамат-індукованого ожиріння, ($M \pm m$)

Показники	Групи тварин	Контроль, (n=9)	Ожиріння, (n=11)
Активність орнітиндекарбоксилази, нмоль/г \times хв		369,75 \pm 12,36	283,89 \pm 6,51*
Активність α -амілази, мг/год \times г		83,90 \pm 1,36	66,12 \pm 0,76*
Загальна протеолітична активність, мкмоль/г \times хв		0,47 \pm 0,01	0,62 \pm 0,01*
Загальна антитриптична активність, г/кг		42,87 \pm 0,77	34,62 \pm 0,64*
Активність NO-синтази, мкмоль NO ₂ ⁻ /(г \times хв.)		5,18 \pm 0,56	9,93 \pm 0,53*
Вміст [NO ₂ ⁻], мкмоль/г		0,047 \pm 0,001	0,072 \pm 0,002*
Вміст ТБК-реактантів, мкмоль/г		30,45 \pm 1,13	54,42 \pm 1,14*
Вміст окисно-модифікованих протеїнів, у.о.		0,16 \pm 0,01	0,23 \pm 0,01*
Вміст молекул середньої маси, у.о.		0,17 \pm 0,01	0,24 \pm 0,01*
Активність супероксиддисмутази, од/г		0,79 \pm 0,01	0,43 \pm 0,01*
Активність каталази, нкат/г		2,68 \pm 0,09	1,76 \pm 0,05*

Отже, глутамат-індуковане ожиріння здійснює катаболічний вплив на обмін білків у тканинах піднижньощелепних слинних залоз.

Досліджуючи протеїназно-інгібіторний потенціал у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння, отримали наступні результати: достовірне підвищення загальної протеолітичної активності у 1,32 разу ($p < 0,05$) і достовірне зниження загальної антитриптичної активності у 1,24 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем (табл. 2). Таким чином, за умов глутамат-індукованого ожиріння активуються протеолітичні процеси в тканинах слинних залоз на фоні зниження рівня інгібіторів протеаз та розвивається дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом.

Досліджуючи NO-ергічну систему піднижньощелепних слинних залоз за умов глутамат-індукованого ожиріння, були отримані наступні результати: загальна активність NO-синтази статистично значуще підвищувалась у 1,92 разу ($p < 0,05$)

порівняно з контролем, а вміст нітрит-йонів вірогідно збільшувався у 1,53 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем (табл. 2).

Вивчаючи процеси вільнорадикального окиснення у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння, визначали рівень ТБК-реактивних та вміст ОМП. Встановлено достовірне підвищення у 1,79 разу ($p < 0,05$) вмісту ТБК-реактивних та статистично значуще підвищення у 1,44 разу ($p < 0,05$) вмісту ОМП у тканинах піднижньощелепних слинних залоз дослідних щурів порівняно з контролем (табл. 2).

При оцінці ступеня взаємозв'язку між ІМТ та вмістом ТБК-реактивних за методом Пірсона встановлено наявність сильного кореляційного зв'язку між ними у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів ($r = 0,75$; $p < 0,05$). При кореляційному аналізі виявлений достовірний зв'язок між ІМТ та вмістом ОМП у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів ($r = 0,67$; $p < 0,05$).

Отже, за умов моделювання глутамат-індукованого ожиріння у тканинах слинних залоз щурів виникає активація вільнорадикальних процесів.

Вміст МСМ у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів також збільшувався у 1,41 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем, що свідчить про розвиток ендотоксикозу (табл. 2).

Досліджуючи антиоксидантну ланку прооксидантно-антиоксидантної системи тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів, отримали наступні результати: активність СОД вірогідно зменшувалась у 1,84 разу ($p < 0,05$), а активність каталази вірогідно знижувалась у 1,53 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем (табл. 2).

Таким чином, глутамат-індуковане ожиріння призводить до патологічних змін у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів, а саме: дисбалансу про- та антиоксидантної систем та розвитку оксидативного стресу, що супроводжується ендотоксикозом.

Отримані дані біохімічних досліджень підтверджуються морфологічними дослідженнями піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння. Встановлено значні розлади кровообігу, а також некробіотичні процеси. Так, артеріоли були спазмовані із звуженим просвітом, навколо них відзначався виражений периваскулярний набряк сполучної тканини, який розповсюджувався навіть на перидуктальну тканину. Завдяки цьому вставні протоки також мали звужений простір і нечітко виражену базальну мембрану. В ацинарному відділі піднижньощелепних слинних залоз визначалась вакуольна дистрофія з наявністю дрібних вакуолей навколо ядер, за рахунок цього зменшувався об'єм ядер, а на деяких ділянках відмічались незворотні некротичні процеси по типу каріоцитолізу.

Таким чином, глутамат-індуковане ожиріння призводить до патологічних змін у тканинах слинних залоз щурів, які характеризуються дистрофічними процесами в ацинарному відділі, периваскулярним і перидуктальним набряком.

ВИСНОВКИ

Проблема ожиріння є однією з актуальних проблем сучасної медицини, оскільки надмірна вага викликає виражені зміни в різних органах, зокрема, порожнини рота. В даний час залишається не до кінця вивченим питання патогенезу даних змін, що обґрунтовує медико-соціальну значимість проблеми. Ці невирішені питання потребують нових досліджень встановлення механізмів розвитку патологічних змін у слинних залозах за умов ожиріння.

1. Абдомінальне ожиріння у піднижньощелепних слинних залозах щурів пригнічує білоксинтезуючу функцію, про що свідчить вірогідне зниження активності α -амілази у 1,22 разу ($p < 0,05$) та орнітиндекарбоксілази у 1,39 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

2. Експериментальна модель абдомінального ожиріння призводить до розвитку дисбалансу протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом, про що свідчить вірогідне зростання загальної протеолітичної активності у 1,3 разу ($p < 0,05$) на тлі зниження активності інгібіторів протеїназ у 1,25 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем, вірогідного підвищення загальної активності NO-синтази у 1,68 разу ($p < 0,05$) і вмісту нітрит-йонів у 1,53 разу ($p < 0,05$) у тканинах слинних залоз щурів порівняно з контролем.

3. За умов абдомінального ожиріння у тканинах слинних залоз щурів відбувається розвиток оксидативного стресу, про що свідчить статистично достовірне зростання вмісту ТБК-реактивних (r=0,69; $p < 0,05$), окиснювально-модифікованих протеїнів (r=0,64; $p < 0,05$), молекул середньої маси у 1,54 разу ($p < 0,05$) на фоні вірогідного зниження активності каталази у 1,51 разу ($p < 0,05$) та супероксиддисмутази у 1,87 разу ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем.

4. Встановлено, що за умов глютаMAT-індукованого ожиріння у піднижньощелепних слинних залозах відбувається пригнічення білоксинтезуючої функції, про що свідчить достовірне зниження активності α -амілази у 1,27 разу ($p < 0,05$) та орнітиндекарбоксілази у 1,3 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем, розвивається дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу: вірогідне зростання загальної протеолітичної активності у 1,32 разу ($p < 0,05$) на тлі зниження активності інгібіторів протеїназ у 1,24 разу ($p < 0,05$) в порівнянні з контролем.

5. Доведено розвиток нітрозативного та оксидативного стресу у піднижньощелепних слинних залозах за умов глютаMAT-індукованого ожиріння: достовірне підвищення загальної активності NO-синтази у 1,92 разу ($p < 0,05$) та вмісту нітрит-йонів у 1,53 разу ($p < 0,05$); вмісту окиснювально-модифікованих протеїнів (r=0,67; $p < 0,05$), ТБК-реактивних (r=0,75; $p < 0,05$) на тлі достовірного зменшення активності каталази у 1,53 разу ($p < 0,05$) та супероксиддисмутази у 1,84 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

6. Морфологічні дослідження піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глютаMAT-індукованого ожиріння підтверджують розвиток патологічних змін,

про що свідчать виявлена вакуольна дистрофія в ацинарному відділі, периваскулярний і перидуктальний набряк; за умов абдомінального ожиріння дистрофічні процеси виявлені в ацинусах та незначні дистрофічні зміни у внутрішньодолькових вставних відділах.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гордієнко Л.П. Вплив метаболічного синдрому на розвиток оксидативного стресу в тканинах слинних залоз щурів / Л.П. Гордієнко, М.М. Кондро // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2012. – Т. 12, вип. 4 (40). – С. 124–126. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

2. Гордієнко Л.П. Протеїназно-інгібіторний потенціал, активність орнітиндекарбоксилази та α -амілази у тканинах слинних залоз щурів за умов аліментарного ожиріння / Л.П. Гордієнко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2013. – Т. 13, вип. 2 (42). – С. 192–194.

3. Гордієнко Л.П. Протеїназно-інгібіторний потенціал та вільно-радикальні процеси у тканинах слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння / Л.П. Гордієнко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2013. – Т. 13, вип. 4 (44), (Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука - 2013», м. Полтава, 22 листопада 2013 р.). – С. 82–84.

4. Активність орнітиндекарбоксилази та α -амілази у тканинах слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння / Л.П. Гордієнко, Т.М. Фалалєєва, Т.В. Берегова, К.С. Непорада // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 1, вип. 3 (102), (Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «VI Український гастроентерологічний тиждень», м. Полтава, 18-19 вересня 2013 р.). – С. 55–57. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

5. Гордієнко Л.П. Оксидативний стрес – провідний механізм розвитку патологічних змін в слинних залозах за умов експериментального ожиріння / Л.П. Гордієнко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2014. – Т. 14, вип. 4 (48), (Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я», Полтава, 2014 р.). – С. 183–186.

6. Вплив глутамат-індукованого ожиріння на стан NO-ергічної системи в тканинах слинних залоз щурів / Л.П. Гордієнко, К.С. Непорада, Т.В. Берегова, Т.М. Фалалєєва // Український медичний альманах. – 2014. – Т. 17, № 2, (Матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів та молодих вчених «Сучасні можливості стоматології», 17-18 квітня 2014 р., м. Луганськ). – С. 26–27. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

7. Гордієнко Л.П. Зміни адипоцитокінів у щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння / Л.П. Гордієнко, Т.М. Фалалєєва // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2014. – Т. 13, вип. 2 (46). – С. 130–132. *(Особистий внесок здобувача полягає у підготовці матеріалу до друку).*

8. Розвиток оксидативного стресу в тканинах слинних залоз щурів за умов глутаматіндукованого ожиріння / Л.П. Гордієнко, Т.В. Берегова, К.С. Непорада, Т.М. Фалалєєва // Фізіологічний журнал. – 2014. – Т. 60, № 4. – С. 105–107. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

9. Metabolic changes in salivary glands of rats under glutamate-induced obesity / T.V. Beregova, T.M. Falalyeyeva, K.S. Neporada, L.P. Gordienko // J. Dent. Oral Disord. Ther. – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 1–4. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

10. Гордієнко Л.П. Метаболічні зміни у тканинах слинних залоз щурів за умов висококалорійної дієти / Л.П. Гордієнко, К.С. Непорада // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2015. – Т. 15, вип. 1 (49). – С. 163–167. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

11. Гордієнко Л.П. Особливості морфологічних змін в слинних залозах щурів за умов глутаматіндукованого ожиріння / Л.П. Гордієнко, Г.А. Єрошенко, К.С. Непорада // Світ медицини та біології. – 2015. – Т. 2, № 49. – С. 93–95. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

12. Гордієнко Л.П. Морфологічні зміни в слинних залозах щурів за умов дієт-індукованого ожиріння / Л.П. Гордієнко, Г.А. Єрошенко, К.С. Непорада // Світ медицини та біології. – 2015. – Т. 4, № 53. – С. 108–110. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні експериментальних досліджень, підготовці матеріалу до друку).*

13. Гордиенко Л.П. Состояние антиоксидантной системы в слюнных железах крыс при алиментарном ожирении / Л.П. Гордиенко // Тезисы XVII Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей (с международным участием): «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье». – СПб., 2014. – С.116–117.

14. Gordienko L.P. Effect of diet-induced obesity on the NO-ergic system in tissues of rat's salivary glands / L.P. Gordienko, M.M. Kondro, K.S.Neporada // Abstracts of the 7th Lviv-Lublin conference of Experimental and Clinical Biochemistry. – Lviv, Ukraine. – 23–24 May, 2013. – P. 50. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці тез до друку).*

15. Гордієнко Л.П. Протеїназно-інгібіторний потенціал у тканинах слинних залоз щурів за умов аліментарного ожиріння / Л.П. Гордієнко, М.М. Кондро,

К.С. Непорада // Матеріали міжнародної міждисциплінарної науково-практичної конференції «Биологически активные вещества и материалы: фундаментальные и прикладные вопросы получения и применения». – Новий Світ, Україна. – 27 травня – 1 червня, 2013. - Т. 2. – С. 133–134. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці тез до друку).*

16. Гордієнко Л.П. Вільно-радикальні процеси у слинних залозах щурів за умов висококалорійної дієти / Л.П. Гордієнко, К.С. Непорада // XIII–е читання В.В. Подвысоцкого: Бюллетень матеріалів наукової конференції. – Одеса: УкрНИИ медицини транспорту, 2014. – С. 85–86. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці тез до друку).*

17. Гордієнко Л.П. Стан антиоксидантної системи у слинних залозах щурів за умов висококалорійної дієти / Л.П. Гордієнко, К.С. Непорада // Матеріали VI Пленуму наукового товариства патофізіологів України та науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології». – Вінниця, 2014. – С. 14–15. *(Особистий внесок здобувача полягає у проведенні біохімічних досліджень, підготовці тез до друку).*

АНОТАЦІЯ

Гордієнко Л.П. Механізми розвитку патологічних змін у слинних залозах щурів за умов експериментального ожиріння. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2016.

Дисертаційна робота присвячена встановленню механізмів розвитку патологічних змін у слинних залозах за умов експериментального ожиріння шляхом моделювання абдомінального ожиріння та введення глутамату натрію.

Обґрунтовано положення про те, що провідну роль у розвитку патологічних змін у тканинах слинних залоз за умов абдомінального та глутамат-індукованого ожиріння відіграють пригнічення синтезу білків, декомпенсація протеїназно-інгібіторного потенціалу, дисбаланс NO-ергічної системи, активація оксидативного стресу, розвиток ендотоксикозу, пригнічення антиоксидантних систем. Морфологічні дослідження піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння підтверджують розвиток патологічних змін, про що свідчать виявлена вакуольна дистрофія в ацинарному відділі, периваскулярний і перидуктальний набряк; за умов абдомінального ожиріння дистрофічні процеси виявлені в ацинусах та незначні дистрофічні зміни у внутрішньодолькових вставних відділах.

Ключові слова: слинні залози, ожиріння, висококалорійна дієта, глутамат натрію.

АННОТАЦИЯ

Гордиенко Л.П. Механизмы развития патологических изменений в слюнных железах крыс в условиях экспериментального ожирения. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2016.

Диссертационная работа посвящена установлению механизмов развития патологических изменений в слюнных железах в условиях экспериментального ожирения путем моделирования абдоминального ожирения и глутамат-индуцированного ожирения.

На 121 белых крысах изучены изменения синтеза регуляторных полиаминов и белков, протеиназно-ингибиторного потенциала, NO-ергической системы, свободнорадикальных процессов, антиоксидантной системы тканей слюнных желез в условиях экспериментального ожирения путем моделирования абдоминального ожирения и введения глутамата натрия.

Экспериментально доказано, что ведущую роль в развитии патологических изменений в условиях абдоминального ожирения играют угнетение синтеза белков, декомпенсация протеиназно-ингибиторного потенциала, дисбаланс NO-эргической системы, активация оксидативного стресса, развитие эндотоксикоза, угнетение антиоксидантных систем.

Через 20 недель воспроизведения экспериментального абдоминального ожирения в тканях поднижнечелюстных слюнных желез крыс наблюдалось угнетение белоксинтезирующей функции, о чем свидетельствует достоверное снижение активности α -амилазы в 1,22 раза ($p < 0,05$) и орнитиндекарбоксилазы в 1,39 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Также в условиях абдоминального ожирения в тканях поднижнечелюстных слюнных желез достоверно повышалось содержание ТБК-реактантов, окислительно-модифицированных белков и молекул средней массы, как маркера эндогенной интоксикации. Содержание ТБК-реактантов возросло в 1,69 раза ($p < 0,05$), окислительно-модифицированных белков – в 1,71 раза ($p < 0,05$), молекул средней массы – в 1,54 раза ($p < 0,05$). При этом активность ферментов антиоксидантной системы снижалась: активность каталазы в 1,51 раза ($p < 0,05$), а супероксиддисмутаза в 1,87 раза ($p < 0,05$). Исследуя протеиназно-ингибиторный потенциал поднижнечелюстных слюнных желез в условиях абдоминального ожирения, получили следующие результаты: достоверное повышение общей протеолитической активности в 1,3 раза ($p < 0,05$) и достоверное снижение активности ингибиторов протеиназ в 1,25 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Эти показатели свидетельствуют о том, что в условиях абдоминального ожирения в тканях поднижнечелюстных слюнных желез крыс развивается

оксидативный стресс, дисбаланс протеиназно-ингибиторного потенциала по декомпенсаторному типу.

Через 20 недель воспроизведения экспериментального абдоминального ожирения в тканях поднижнечелюстных слюнных желез крыс повышалась общая активность NO-синтазы в 1,68 раза ($p < 0,05$) и содержание нитрит-анионов в 1,53 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Анализируя морфологические исследования поднижнечелюстных слюнных желез крыс через 20 недель воспроизведения абдоминального ожирения, нами выявлены дистрофические процессы в ацинусах и незначительные дистрофические изменения в внутريدольковых вставочных отделах поднижнечелюстных слюнных желез крыс.

Установлено, что в условиях глутамат-индуцированного ожирения в поднижнечелюстных слюнных железах происходит угнетение белоксинтезирующей функции, о чем свидетельствует достоверное снижение активности α -амилазы в 1,27 раза ($p < 0,05$) и орнитиндекарбоксилазы в 1,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, развивается дисбаланс протеиназно-ингибиторного потенциала: достоверное повышение общей протеолитической активности в 1,32 раза ($p < 0,05$) на фоне снижения активности ингибиторов протеиназ в 1,24 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Доказано развитие нитрозативного и оксидативного стресса в поднижнечелюстных слюнных железах в условиях глутамат-индуцированного ожирения: достоверное повышение общей активности NO-синтазы в 1,92 раза ($p < 0,05$) и содержания нитрит-ионов в 1,53 раза ($p < 0,05$); содержания окислительно-модифицированных белков в 1,44 раза ($p < 0,05$), ТБК-реактантов в 1,79 раза ($p < 0,05$) на фоне достоверного уменьшения активности каталазы в 1,53 раза ($p < 0,05$) и супероксиддисмутазы в 1,84 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

Морфологические исследования поднижнечелюстных слюнных желез крыс в условиях глутамат-индуцированного ожирения подтверждают развитие патологических изменений, о чем свидетельствуют выявленная вакуольная дистрофия в ацинарном отделе, периваскулярный и перидуктальный отек.

Ключевые слова: слюнные железы, ожирение, высококалорийная диета, глутамат натрия.

ANNOTATION

Gordienko L.P. The mechanisms of pathological changes in the salivary glands of rats under experimental obesity. – As manuscript.

The dissertation for the degree of candidate of medical sciences in speciality 14.03.04 – pathological physiology. Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Public Health of Ukraine. – Zaporizhzhia, 2016.

The thesis is devoted to the mechanisms of pathological changes in the salivary glands under the experimental obesity by modeling abdominal obesity and the introduction of monosodium glutamate.

The point has been proved that the leading role in the development of pathological changes in tissues of salivary glands under abdominal and glutamate-induced obesity play disturbances in synthesis of proteins, decompensation of proteinase-inhibitory potential, disbalance of NO-ergic system, activation of oxidative stress, development of endotoxycosis, oppression of antioxidant systems.

Morphological study of submandibular salivary glands of rats under glutamate-induced obesity confirms the development of pathological changes, as evidenced by vacuolar degeneration of acini sections, perivascular and periductal edema. It has been shown that under abdominal obesity there are degenerative processes in the acini and slight degenerative changes in the intralobular intercalated segments of rats' submandibular salivary glands.

Key words: salivary glands, obesity, high calorie diet, monosodium glutamate.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВКД – висококалорійна дієта

ІМТ – індекс маси тіла

МСМ– молекули середньої маси

ОДК – орнітиндекарбоксилаза

ОМП – окисно-модифіковані протеїни

СОД – супероксиддисмутаза

ТБК – тіобарбітурова кислота

Підписано до друку 25.02.2016. Гарнітура Times New Roman
Папір друкарський. Формат 60×90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,9.

Наклад – 100 прим. Замовлення № 6769.

Надруковано з оригінал-макету в типографії
Запорізького державного медичного університету
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26