

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
«УКРАЇНСЬКА МЕДИЧНА СТОМАТОЛОГІЧНА АКАДЕМІЯ»

На правах рукопису

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

Дисертація
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:
Непорада Каріне Степанівна
доктор медичних наук, професор

Полтава – 2015

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ВПЛИВ ОЖИРІННЯ НА ОРГАНІЗМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	14
1.1. Сучасні погляди на ожиріння як прояв дисадаптозу.....	14
1.2. Зміни в органах і тканинах порожнини рота за умов ожиріння.....	25
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	36
2.1. Експериментальні моделі ожиріння.....	36
2.2. Біохімічні методи дослідження.....	38
2.3. Морфологічні методи дослідження.....	42
2.4. Математико-статистичні методи.....	42
РОЗДІЛ 3. ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АБДОМІНАЛЬНОГО ОЖИРІННЯ НА ТКАНИНИ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ.....	44
3.1. Вплив висококалорійної дієти на масу тварин, масу вісцерального жиру у щурів.....	44
3.2. Зміни білоксинтезуючої функції піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов висококалорійної дієти	46
3.3. Протеїназно-інгібіторний потенціал тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов висококалорійної дієти	52
3.4. Зміни NO-ергічної системи тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов висококалорійної дієти	56

3.5. Вплив висококалорійної дієти на розвиток оксидативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів.....	60
РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ ГЛУТАМАТ-ІНДУКОВАНОГО ОЖИРІННЯ НА ТКАНИНИ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ.....	74
4.1. Зміни маси тварин, індексу маси тіла та маси вісцерального жиру у щурів з глютаMAT-індукованим ожирінням.....	74
4.2. Зміни білоксинтезуючої функції піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глютаMAT-індукованого ожиріння.....	76
4.3. Протеїназно-інгібіторний потенціал тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глютаMAT-індукованого ожиріння.....	78
4.4. Зміни NO-ергічної системи тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глютаMAT-індукованого ожиріння.....	80
4.5. Вплив глютаMAT-індукованого ожиріння на розвиток оксидативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів.....	82
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	92
ВИСНОВКИ.....	115
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	117

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АФК – активні форми кисню
ВЖК – вільні жирні кислоти
ВКД – висококалорійна дієта
ВРО – вільнорадикальне окиснення
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
РНК – рибонуклеїнова кислота
ІР – інсулінорезистентність
ІМТ – індекс маси тіла
МСМ – молекули середньої маси
СОД – супероксиддисмутаза
ТГ - тригліцериди
ТБК-реактанти – реактанти тіобарбітурової кислоти
ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів
ОДК - орнітиндекарбоксилаза
ОМП – окисно-модифіковані протеїни
ОС – обвод стегон
ОТ – обвод талії
ЦД – цукровий діабет
ЦНС – центральна нервова система
ФРЕ – фактор росту епідермісу
ФРН – фактор росту нервів
ІЛ – інтерлейкін
IRS – субстрат інсулінового рецептору
NF-κB – транскрипційний ядерний фактор κB
NO₂⁻ - нітрит-йони
NOS – NO-синтаза
nNOS – нейрональна NO-синтаза

eNOS – ендотеліальна NO-синтаза

iNOS – індукцiбельна NO-синтаза

NO – оксид азоту

TNF – фактор некрозу пухлини

PAI – інгібітор активатора плазміногену

ВСТУП

Актуальність теми. В даний час ожиріння є одним з найбільш поширених хронічних захворювань і було визнано Всесвітньою організацією охорони здоров'я новою неінфекційною епідемією XXI сторіччя [19, 14, 138, 179].

Епідеміологічні дослідження свідчать про стрімке зростання кількості хворих на ожиріння у всіх країнах. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я 1,9 мільярда людей у віці 18 років і старше страждають на надмірну вагу, з них 600 мільйонів хворі на ожиріння [220]. 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 [65]. В структурі захворюваності на ожиріння первинне аліментарно-конституційне ожиріння складає 95 %, вторинне лише 5 % [55].

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 [62, 92, 154].

Зайва вага та ожиріння сприяють розвитку метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу, серцево-судинних захворювань, що можуть привезти до ранньої інвалідизації і значного зменшення тривалості життя [16, 14, 49].

Відомо, що ожиріння супроводжується порушенням ліпідного та вуглеводного обмінів, розвитком оксидативного стресу та імунного дисбалансу [98, 99, 131, 110, 194]. Дослідження останніх років свідчать про ендокринну функцію жирової тканини, що продукує цілий ряд адипокінів

[143, 12, 5, 122]. 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 [100, 103, 89].

Загальновідомо, що слинні залози є чутливими до метаболічних та функціональних змін в організмі, особливо в патологічних умовах [81, 173, 211]. 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 саливації, розвитку ксеростомії, підвищення в'язкості слини [207, 167, 113, 111]. 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 [117, 208, 37, 181, 142]. 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 глютамат-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 імені Тараса Шевченка. Автор висловлює глибоку вдячність д.біол.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», м. Полтава від 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.

РОЗДІЛ 1

ВПЛИВ ОЖИРІННЯ НА ОРГАНІЗМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні погляди на ожиріння як прояв дисадаптозу

Ожиріння - це хронічне гетерогенне захворювання, пов'язане з низкою генетичних і психогенних чинників, стилем життя і харчової поведінки, зміною функції ендокринної системи, порушенням енергетичного балансу. При ожирінні відбувається надлишкове накопичення жиру в організмі, як в місцях його фізіологічної локалізації, так і в інших органах і тканинах, що супроводжується збільшенням загальної маси жирової тканини [31, 217, 75, 123]. В останні десятиліття поширеність ожиріння збільшується стрімкими темпами, досягнувши масштабів пандемії, і стає важким соціальним та економічним тягарем для сучасного суспільства [203, 138, 24, 42].

Загальновідомо, що ожиріння, спричиняючи глибокі метаболічно-гормональні зміни, створює патогенетичну основу розвитку метаболічного синдрому, цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, захворювань системи травлення, нервових та церебральних розладів, порушень репродуктивної функції, деструктивних змін опорно-рухового апарату, онкологічних захворювань тощо. Тим самим ожиріння суттєво погіршує якість та зменшує тривалість життя людей [62, 5, 54].

У клінічній практиці основний відсоток хворих становлять пацієнти з екзогенно-конституціональним ожирінням (Е 66.0 за МКХ-10) [42]. Причинами надлишкової маси тіла в цьому випадку є особливості способу життя і харчової поведінки, а саме: надмірна калорійність їжі з переважанням у раціоні жирів при порушеному добовому режимі

харчування, недостатність щоденної фізичної активності по відношенню до споживаної їжі, а також широке і безконтрольне використання харчових добавок, насамперед глутамату натрію [158, 91, 154, 67].

Глутамінова кислота є однією з розповсюджених в природі замінних амінокислот. Глутамат натрію (E 621) - відома харчова добавка, що надає стравам «м'ясний» смак [197, 25, 35]. Властивості глутамату натрію викликати розвиток ожиріння вивчалися протягом десятиліть [144, 219, 164].

За даними досліджень Не К. та співавторів [114], споживання глутамату натрію може бути пов'язано з підвищеним ризиком надмірної ваги, незалежно від фізичної активності та споживання енергії в організмі людини.

За даними Фалалєєвої Т.М. та співавторів [23], збільшення маси тіла під впливом глутамату натрію можна пояснити тим, що ця речовина є основним збуджуючим медіатором в ЦНС, а також у центрі насичення, стимуляція якого призводить до посилення засвоєння поживних речовин. Відомо, що глутамат натрію збільшує чутливість смакових сосочків, що призводить до залежності, аналогічній наркотичній, внаслідок чого формується залежність від їжі, багатой на цю харчову добавку [219, 25].

Вторинне (симптоматичне) ожиріння складає не більше 5% у структурі захворюваності на ожиріння. Вторинне (симптоматичне) ожиріння розвивається внаслідок генетичних аномалій (моногенні форми ожиріння і синдроми, асоційовані з ожирінням) ендокринних захворювань, нейроінфекцій, травм або пухлин мозку, деяких соматичних захворювань. Ожиріння може бути ятрогенним, наприклад, на фоні прийому комбінованих оральних контрацептивів, антипсихотичних препаратів, антидепресантів, гіпоглікемічних препаратів тощо [31, 13, 42].

Для кількісного оцінювання жирового депо в організмі використовують індекс маси тіла (ІМТ). Він розраховується за формулою: маса тіла людини в кг, яку ділять на величину росту,

виражену в метрах у квадраті. Показник ІМТ від 18,5 до 24,9 вважають нормальним; від 25,0 до 29,9 відображає надлишкову масу тіла, більше 30,0 – ожиріння (від 30,0 до 34,9 ожиріння I ступеню; 35,0-39,9 ожиріння II ступеню; показник більше 40 - ожиріння III ступеню) [31, 188, 16, 62, 15]. Принципове значення має також характер розподілу жиру. Виділяють гіноїдне (жіночий тип) і андроїдне (центральне, абдомінальне, вісцеральне) ожиріння. Для гіноїдного ожиріння характерно відкладання жиру переважно підшкірно, в ділянці стегон. Для андроїдного типу ожиріння характерна локалізація жиру в області живота. Для оцінки типу відкладення жиру використовують визначення обводу талії (ОТ) та співвідношення ОТ до обводу стегон (ОС). ОТ у жінок не повинен перевищувати 80 см, а у чоловіків – 94 см. Ризик розвитку ускладнень істотно зростає при ОТ у чоловіків більше 102 см, а у жінок - більше 88 см. Коефіцієнт ОТ / ОБ у чоловіків більше 1,0, у жінок більше 0,85 свідчить про накопичення жирової тканини в абдомінальній області. Численними дослідженнями підтверджено, що при однаковому показнику ІМТ абдомінальне ожиріння супроводжується більш високим ризиком розвитку ЦД 2-го типу, серцево-судинних захворювань, атеросклерозу, ніж периферичне ожиріння [126, 62, 19, 72, 99].

Ожиріння характеризують як хронічний стан позитивного енергетичного балансу, при цьому надмірне накопичення не окислених довголанцюгових жирних кислот в певний момент може перевищити місткість жирової тканини, в результаті чого ліпіди «перетікають» у не жирові тканини, такі як печінка, м'язи, серце і підшлункова залоза. Надмірне накопичення жиру запускає орган-специфічні реакції, які можуть призвести до клітинної дисрегуляції і погіршення функціонального потенціалу тканини. Згубний вплив феномена ектопічної надмірної акумуляції реактивних форм ліпідів у не жировій тканині відносять до поняття ліпотоксичність [43, 75]. Адипоцити вісцеральної жирової тканини мають високу щільність β -адренорецепторів, особливо β_3 -типу, і

відносно низьку щільність α -адренорецепторів і рецепторів до інсуліну. Активація ліполізу у вісцеральних адипоцитах призводить до надмірного вивільнення вільних жирних кислот (ВЖК) у порталну систему і печінку, де ВЖК інгібують проксимальні рівні інсулінового сигналу, такі як фосфорилування тирозинових залишків інсулінових рецепторів та субстратів інсулінових рецепторів [213, 115]. Розвивається інсулінорезистентність (ІР) у печінці, що призводить до пригнічення супресорної дії інсуліну на глікогеногенез, і виникає системна гіперінсулінемія, що сприяє розвитку периферичної ІР. Потрапляючи в системний кровотік, ВЖК порушують поглинання глюкози та її утилізацію у м'язовій тканині через цикл Randle, що посилює периферичну ІР. В умовах надлишку ВЖК змінюється активність ліпопротеїнази та печінкової ліпази. В печінці посилюється синтез тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів дуже низької щільності і розвивається атерогенна дисліпідемія. У більшості людей з надмірною вагою підвищений вміст ВЖК в плазмі крові [31, 121, 99].

В фізіологічних умовах ВЖК піддаються мітохондріальному β -окисленню, але при ожирінні вони є джерелом продукції активних форм кисню (АФК) і в подальшому сприяють пошкодженню клітин. Відомо, що в надлишку ВЖК інгібують транслокатор нуклеотиду аденозина, і, таким чином, сприяють зменшенню аденозиндифосфату у мітохондріях, що призводить до посиленого утворення АФК. Встановлено також, що ВЖК здійснюють прямий токсичний вплив на β -клітини підшлункової залози [80, 43, 12].

Згідно з сучасними уявленнями, ожиріння супроводжується хронічним запаленням у жировій тканині з розвитком ендокринної дисфункції адипоцитів і ІР [51, 221, 103, 101]. Загальновідомо, що жирова тканина синтезує і секретує велику кількість біологічно-активних пептидів, так званих адипокінів (або адипоцитокінів), які володіють локальними (аутокринними, паракринними) і центральними ефектами [89, 122]. Зараз

вже відомо більше сотні адипокінів, до яких відносяться: лептин; резистин; фактор некрозу пухлин - α (TNF- α); адипонектин; вісфатин; апелін та багато інших. Прогресування ожиріння супроводжується не тільки збільшенням розмірів і кількості адипоцитів (гіпертрофічна / гіперпластична експансія жирової тканини), але і зміною їх функціональної активності, що сприяє розвитку асоційованих з ожирінням метаболічних змін [47, 122]. При ожирінні секреція адипокінів, що підвищують чутливість тканин до інсуліну, знижується (зокрема, адипонектину), навпаки, секреція адипокінів, що знижують чутливість тканин до інсуліну, підвищується (наприклад, резистину, вістафіну та ін.) [43, 5].

Лептин – один із перших ідентифікованих адипокінів. Лептину відведена ключова роль у регуляції споживання їжі, витраті енергії, багатьох нейроендокринних та імунних функціях. Рецептори до лептину знаходяться переважно в нейронах гіпоталамуса, де розташовуються центри голоду, насичення і терморегуляції. Лептинові рецептори були також виявлені в периферичних тканинах: печінці, підшлунковій залозі, яєчниках, ендометрії [11, 201, 66]. Лептин, інтегрований в систему зворотного зв'язку з гіпоталамічними нейропептидами, в першу чергу з нейропептидом Y, є важливим фактором, що приймає участь у системі регуляції енергетичного обміну. В гіпоталамусі лептин діє на центри голоду та насичення [200], зв'язується з рецепторами та викликає активацію сигналів, які інгібують споживання їжі та підвищують витрату енергії. Лептин пригнічує активність нейропептиду Y, володіє багатьма ендокринними та нейроендокринними функціями, модулюючи активність тиреотропної, соматотропної, кортикотропної та гонадотропної систем, змінює чутливість до інсуліну в скелетних м'язах та печінці. Встановлено, що при ожирінні рівень лептину підвищений і прямо корелює з масою жирової тканини. За умов ожиріння його фізіологічні ефекти не проявляються, що пов'язано з розвитком лептинорезистентності, яка може

бути результатом дефекту в рецепторі до лептину або його транспорту через гематоенцефалічний бар'єр. В результаті лептинорезистентності розвивається гіперінсулінемія та ІР [100, 89, 54].

В нормі при надлишку надходження ВЖК у тканинах активуються ферменти окисного фосфорилування, а невитрачена енергія за допомогою роз'єднуючих білків термогенінів виділяється у вигляді тепла, таким чином, включається компенсаторна окислювальна система. Цю систему активує PPAR- γ , який збільшує експресію відповідних ферментів. Ця компенсаторна система регулюється лептином. В умовах лептинорезистентності не відбувається компенсаторного окислення ВЖК, посилюється синтез ТГ і активується неокислювальний шлях метаболізму (пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) і накопичення керамідів). Накопичення неокислених метаболітів ВЖК і керамідів призводить до розвитку ліпотоксичних порушень [31, 107, 62].

Адипонектин – адипокін, що секретується виключно жировою тканиною. За даними наукових праць, рівень адипонектину в плазмі негативно корелює з ІМТ. Зниження секреції адипонектину розглядають як ключовий фактор розвитку при ожирінні ІР [151, 143, 11]. Адипонектин відіграє важливу роль у метаболізмі глюкози та ліпідів у скелетних м'язах і печінці, підвищуючи чутливість до інсуліну. Адипонектин є ключовим аутокринним регулятором секреторної функції адипоцитів, основна роль якого полягає в зниженні вивільнення ІЛ-6, ІЛ-8, регуляторів росту, хемоатрактантного білка моноцитів MCP-1, запальних білків MIP-1 α , MIP-1 β і тканинних інгібіторів металопротеїназ - TIMP-1 і TIMP-2. Знижуючи рівень тканинних інгібіторів металопротеїназ, адипонектин запобігає гіпертрофії адипоцитів, акумуляції жиру і відповідає за ремоделювання жирової тканини [47, 203, 12].

При ожирінні значно збільшується експресія і секреція жировою тканиною численних запальних цитокінів і білків гострої фази, включаючи

TNF- α , моноцит-хемоаттрактантних білків, IL-6, а також інгібітору активатора плазміногену 1 (PAI-1). Встановлено, що підвищення в крові концентрацій прозапальних факторів є прогностичним фактором розвитку IP та інших метаболічних ускладнень ожиріння [51, 149, 118]. Жирова тканина розглядається як одне з основних джерел синтезу TNF – α . Крім адипоцитів його продукують макрофаги, лімфоцити, пінисті клітини, ендотеліоцити тощо. З сучасних позицій, TNF- α - важливий медіатор IP, регулятор енергетичного метаболізму в організмі. Рівень експресії TNF- α характеризується чіткою позитивною кореляцією зі ступенем ожиріння (ІМТ), індексом ОТ / ОБ і ступенем гіперінсулінемії, а також - негативною кореляцією з активністю ліпопротеїнліпази в жировій тканині [213, 100, 6]. При ожирінні TNF- α відіграє провідну роль у підвищенні експресії PAI-1 і порушенні функції адипоцитів бурої жирової тканини. Основний механізм впливу TNF- α на процеси IP полягає в пригніченні трансдукції інсулінового сигналу через зниження активності тирозинкінази рецептора інсуліну і фосфорилування серину в субстраті інсулінового рецептора-1 (IRS-1) [47, 62]. Важливе значення у розвитку хронічного запалення при ожирінні має інфільтрація жирової тканини макрофагами. За даними досліджень, більша частина прозапальних факторів, що секретується жировою тканиною, в основному, експресуються макрофагами в жировій тканині [192, 180, 212]. Більш того, при ожирінні не тільки збільшується кількість макрофагів, проте макрофаги в жировій тканині пацієнтів з ожирінням виявляють більш виражені запальні властивості. Ці макрофаги утворюються в кістковому мозку, і їх кількість в жировій тканині сильно корелює з масою тіла, ІМТ і загальною кількістю жиру в організмі. Макрофаги, що активізувалися під час збільшення ваги, відрізняються від резидентних макрофагів жирової тканини. Резидентні макрофаги в жировій тканині струнких людей виробляють відносно низькі рівні запальних молекул, включаючи TNF- α , PAI-1, а також IL-6.

Навпаки, макрофаги, що стали активними в жировій тканині, експресують високі рівні запальних молекул, які підсилюють системне запалення, активують сімейство мітогенактивованих протеїнкіназ (C-Jun N-термінальна кіназа, кіназа b інгібітору ядерного фактора транскрипції каппа B (NF-κB) і фосфатидилінозитол-3-кіназа), викликаючи дефосфорилування фактора NF-κB і зміну конформації IRS-1 і IRS-2, що призводить до інгібування GLUT 4 і зниження чутливості клітин до інсуліну. NF-κB підвищує продукцію прозапальних цитокінів, хемоатрактуючих молекул і хемоатрактуючих рецепторів, які призводять до розвитку IP. Підвищена експресія хемоатрактуючих рецепторів стимулює міграцію макрофагів у жирову тканину, які у свою чергу індукують розвиток локального запалення і повторне підвищення вмісту цитокінів [187, 51, 129, 149, 44].

Крім гіпертрофії адипоцитів, при ожирінні спостерігається збільшення некрозу і апоптозу адипоцитів, що також може відіграти роль в додатковій посиленій інфільтрації жирової тканини макрофагами, та стає додатковим джерелом цитокінів та АФК. Інтенсивне утворення АФК в активованих макрофагах викликано підвищенням в останніх експресії та активності NADPH-оксидази [80, 151].

Зростання надмірної ваги і прогресування ожиріння супроводжується змінами в системі гемостазу. Фібринолітична активність регулюється балансом між активаторами та інгібіторами плазміногену. Підвищення вмісту PAI-1 у плазмі крові призводить до зниження фібринолізу і збільшує ризик серцево-судинних захворювань. Основним джерелом PAI-1 є гепатоцити і ендотеліальні клітини. Певний внесок у його продукцію вносять тромбоцити і клітини гладкої мускулатури. Адипоцити також здатні самостійно продукувати PAI-1. При ожирінні має

місце підвищення експресії гена PAI-1 і збільшення плазмових концентрацій PAI-1 [31, 128, 203].

Провідну роль у патогенезі ожиріння належить оксидативному стресу, що супроводжується інтенсифікацією вільнорадикального окислення (ВРО) і зниженням активності антиоксидантного захисту [80, 184, 190, 199]. В даний час ВРО розглядається як універсальний механізм регуляції мембранозалежних процесів, і відповідно, функцій клітини, а з іншої сторони як неспецифічний механізм ушкодження клітинних структур, біомолекул з порушенням метаболізму клітини, що призводить до апоптозу або некрозу [85, 139, 82].

Дисбаланс продукції адипокінів і прозапальних цитокінів є однією з причин розвитку оксидативного стресу при ожирінні. Адипоцити є джерелом прозапальних цитокінів, у тому числі TNF- α , IL-1 і IL-6, що є сильними стимуляторами продукції АФК макрофагами і моноцитами [80, 118, 199]. Оксидативний стрес при ожирінні призводить до окисної модифікації білків, ліпідів, дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), і, в кінцевому підсумку, до змін у модуляції експресії генів і сигнальних шляхів [190, 148]. Ці зміни клітинних і тканинних компонентів сприяють хронічному запаленню, і, таким чином, призводять до розвитку захворювань, таких як ожиріння і ІР. Оксидативний стрес може бути однією з причин розвитку ожиріння, стимулюючи відкладення білої жирової тканини і змінюючи споживання їжі: За даними досліджень, окислювальний стрес збільшує проліферацію преадипоцитів, диференціювання адипоцитів і розмір зрілих адипоцитів [159, 189, 130, 199].

Надмірне харчування є насамперед механічним стресом для клітини і її органел. При переїданні інтенсивність процесів ліпогенезу і протеїногенезу значно зростає, тому ендоплазматична сітка не встигає в достатній мірі виконувати свої функції. Постійне

підвищення активності ендоплазматичного ретикулулу призводить до його виснаження. У відповідь запускаються стресові реакції. Стрес у ендоплазматичній сітці супроводжується розвитком оксидативного стресу з накопиченням вільних радикалів та АФК у клітині [51, 169]. Оксидативний стрес є одним з патогенетичних ланок атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, неалкогольного стеатозу (або стеатогепатиту) печінки. За даними досліджень, окисна модифікація ліпідів сприяє накопиченню ліпопротеїнів, акумуляції ефірів холестерину в макрофагах. Порушується функція ендотеліальних клітин і тромбоцитів [62, 138].

Таким чином, модифікація ліпопротеїнів призводить до накопичення атерогенних ліпідів в артеріальній стінці і сприяє атерогенезу [151, 110].

Важливе значення у розвитку ендотеліальної дисфункції при ожирінні має зниження біодоступного оксиду азоту (NO) в результаті пригнічення активності ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і посиленого руйнування NO. Залежно від типу клітин, утворення NO каталізується однією з трьох ізоформ NO-синтази (NOS): нейрональною (nNOS), eNOS та індукцибельною (iNOS). NO – важливий біорегулятор багатьох фізіологічних і патофізіологічних процесів, таких як вазодилатація, нейротрансмісія, запалення і метаболізм. Активність iNOS підвищується під впливом прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-1, IL-2 і інтерферону γ . Встановлено, що джерелом NO може бути жирова тканина. В преадипоцитах і адипоцитах експресуються гени eNOS і iNOS, але не кодується nNOS. Макрофаги в жировій тканині є джерелом iNOS. При підвищенні продукції NO внаслідок активації iNOS, його дія продовжується десятки секунд. Надмірна продукція оксиду азоту призводить до утворення пероксинітриту, що характеризується високою

цитотоксичністю і викликає пошкодження білків, ліпідів і ДНК [64, 178, 202, 205].

Таким чином, дисфункція жирової тканини, оксидативний стрес, а також ліпотоксичність відіграють важливу роль у формуванні хронічного запалення, що є субстратною основою розвитку ІР, асоційованої з ожирінням.

Патогенез ІР при ожирінні має гетерогенний характер і обумовлений взаємодією генетичних, гормональних, вікових та факторів зовнішнього середовища. Тривалість і тип ожиріння, надмірне споживання насичених жирів є найважливішими чинниками розвитку ІР, яка сприяє розвитку ЦД 2 типу, артеріальної гіпертензії і дисліпідемії. Вважається, що збільшення хворих на ЦД 2 типу, серцево-судинну патологію, атеросклероз безпосередньо пов'язане з поширеністю ожиріння і ІР [128, 75]. ІР при ожирінні розвивається поступово, в першу чергу, в м'язах і печінці. При накопиченні великої кількості ліпідів в адипоцитах, збільшенні їх розмірів виникає стан ІР у жировій тканині, що призводить до збільшення продукції інсуліну β -клітинами підшлункової залози за принципом зворотного зв'язку. Розвивається компенсаторна гіперінсулінемія, яка підтримує нормальний рівень глюкози в крові. Гіперінсулінемія активує симпато-адреналову та ренін-ангіотензинову системи, підвищує реабсорбцію іонів натрію в ниркових каналцях, сприяє проліферації і спазму гладком'язових клітин артерій [120, 213, 12]. Тривала ІР призводить до розвитку гіперглікемії з компенсованим глюконеогенезом, який збільшує продукцію глюкози печінкою, посилюючи тим самим гіперглікемію, викликану самою ж ІР [115, 221, 138, 131].

Таким чином, при ожирінні відбувається порушення функцій всіх органів. Ожиріння викликає порушення вуглеводного і жирового обміну, системи фібринолізу і чинників гемостазу, функції ендотелію,

прооксидантно-антиоксидатного балансу. Дисфункція жирової тканини призводить до формування багатьох патологічних станів та їх ускладнень, провокує метаболічні порушення, імунозапальні реакції, розвиток ІР, ЦД 2-го типу [31, 16, 22, 122].

Отже, вищевказане обумовлює необхідність постійного розширення обсягу досліджень, присвячених визначенню причин та встановленню механізмів розвитку патологічних змін за умов ожиріння.

1.2. Зміни в органах і тканинах порожнини рота за умов ожиріння

Вивчення коморбідності захворювань органів і тканин порожнини рота і соматичної патології все більше привертає увагу вчених. Відомо, що всі патологічні процеси, що протікають в організмі людини, супроводжуються імунними, нейрогуморальними, метаболічними змінами і не можуть не впливати на стан органів і тканин порожнини рота [37, 111, 209].

Останнім часом актуальним стало вивчення змін у органах і тканинах порожнини рота за умов ожиріння, що пов'язано з тенденцією до збільшення кількості людей з даною патологією, оскільки надмірна вага та ожиріння не тільки значно знижують якість життя, але і є фактором ризику у розвитку основних хронічних захворювань. Здоров'я порожнини рота є залежним від харчування і відображає системний прозапальний стан, пов'язаний з ожирінням [117, 196, 136].

За даними багатьох досліджень, ожиріння супроводжується розвитком гіпосалівації, карієсу, захворювань тканин пародонта, що призводить до втрати зубів і, таким чином, впливає на вибір продуктів харчування і в подальшому призводить до прогресування ожиріння. За

даними епідеміологічних досліджень, беззубі чоловіки і жінки мають, в середньому, вищий ІМТ і вісцеральне ожиріння, порівняно з тими, хто має зуби [167, 185, 108, 181, 211].

Метаболічні порушення в організмі при ожирінні можуть стати причиною розвитку захворювань пародонта [37, 52, 193]. Було встановлено, що збільшення ІМТ, рівня сироваткових ліпідів, рівня глюкози в крові пов'язано з ризиком розвитку запальних змін у тканинах пародонта. Пародонтит можна розглядати як дистрофічно-запальний процес, який виникає в результаті поєднаної дії різних екзо- та ендогенних факторів. Це поліетіологічний процес, в основі якого лежить комплекс патологічних процесів у ротовій порожнині, пов'язаних зі змінами мікробіоценозу ротової порожнини та імунної системи [53]. Одним із важливих факторів розвитку захворювань пародонта є постійне збільшення соматичних захворювань, таких як ожиріння, цукровий діабет, атеросклероз, метаболічний синдром, які сприяють змінам метаболічних процесів у організмі і знижують кровопостачання тканин пародонта, що в кінцевому етапі призводить до їх деструкції. Бактерії, які утворюють зубну бляшку, стимулюють локальну продукцію медіаторів, які викликають запальні реакції в тканинах пародонта. Запальні цитокіни, що продукуються в жировій тканині, можуть посилювати інтенсивність запалення у відповідь на синтез місцевих медіаторів [167, 37].

В дослідженні NHANES III (the Third National Health and Nutrition Examination Survey) було виявлено позитивну кореляцію ІМТ з пародонтитом серед молодих людей у віці від 18 до 34 років [117]. У дослідженні, присвяченому вивченню взаємозв'язку ожиріння, пародонтиту і ІР з рівнем TNF- α в плазмі крові, також спостерігалась асоціація ожиріння з пародонтитом, при цьому авторами висловлено припущення про те, що даний взаємозв'язок опосередкований станом ІР [111].

З іншого боку, у ряді досліджень висловлено припущення про те, що взаємозв'язок ожиріння і пародонтиту може бути двонаправленим, тобто запалення тканин пародонта може бути чинником, що сприяє розвитку ожиріння. Коли пародонтит призводить до втрати зубів і неможливості повноцінного пережовування їжі, відбувається зміна раціону харчування з переважанням продуктів, які не потребують ретельного пережовування, до яких відносять жири та прості вуглеводи, що в свою чергу сприяє збільшенню маси тіла. У дослідженні було встановлено, що люди без зубів мали менш збалансоване харчування, що призводило до ожиріння, порівняно з тими, у кого було не менше 25 зубів [117, 209].

За даними наукових праць, існує кореляційний зв'язок між ІМТ і розвитком карієсу. Зміни в способі життя і звичках харчування, що спостерігалися з середини 1990-х років, таких як підвищене споживання багатих вуглеводами і висококалорійних продуктів, сприяли збільшенню поширеності карієсу та ожиріння в останні роки [135, 208, 142].

Вплив ожиріння на стан слинних залоз до кінця не з'ясований. Слинні залози суттєво впливають на стан органів ротової порожнини, відділів системи травлення і цілого організму, а також самі знаходяться під їх впливом [81, 9, 10]. Основною функцією слинних залоз є синтез та секреція слини, яка продукується трьома парами великих слинних залоз: привушних, піднижньощелепних і під'язикових, а також численними дрібними залозами, які містяться на поверхні язика та слизової оболонки піднебіння, щік, губ. Крім того, слинні залози виконують такі важливі функції як травну, захисну, трофічну, видільну, мінералізуючу, регуляторну, буферну [32, 20].

Травна функція забезпечується механічним подрібненням та зволоженням їжі, полегшенням ковтання, розчиненням солей, цукрів, розщепленням складних компонентів їжі за участю гідролітичних

ферментів слини: α -амілази, мальтази, трипсиноподібних ферментів, пепсиногену, калікреїноподібної ліпази, нуклеази та інших [81].

Слинна α -амілаза є органоспецифічним ферментом і характеризує процеси білкового синтезу в слинних залозах. Фермент α -амілаза, діючи на α -1,4-глікозидні зв'язки амілози, амілопектину, глікогену, розщеплює їх до декстринів, мальтози, ізомальтози і, таким чином, є першою ланкою в процесі травлення гомополісахаридів [170, 97, 223, 163, 156].

Крім того, повідомляється про взаємозв'язок між рівнем слинної α -амілази у ротовій рідині і формуванням зубної бляшки та карієсу. Слинна α -амілаза має здатність зв'язуватися з певними видами стрептококів, що містяться в ротовій порожнині, сприяє адгезії бактерій у ротовій рідині та перешкоджає їх адгезії до поверхні зубів. Слинна α -амілаза містить схожі за будовою активні центри як для розщеплення полісахаридів, так і для зв'язування бактерій, що зберігає її ферментативну активність. Також встановлено, що α -амілаза є в складі зубної пелікули, приймає участь в адгезії мікроорганізмів до поверхні зубів та гідролізі бактеріями крохмалю з утворенням органічних кислот, що призводить до карієсу [97].

За даними досліджень Mojarad F. et al. [133], низький рівень слинної α -амілази у ротовій рідині може сприяти розвитку карієсу. З іншої сторони, карієс може згодом призвести до зниження рівня слинної α -амілази. Це замкнене коло може сприяти, а потім і прискорити формування карієсу серед сприйнятливих людей з низьким рівнем слинної α -амілази [223].

У дослідженнях Falchi M. et al. [163] встановлено стійкий зворотний зв'язок між кількістю копій гена AMY 1 у людини, що кодує фермент слинну α -амілазу, і індивідуальною схильністю до ожиріння.

Захисна функція слини полягає в здатності очищати порожнину рота, виділяти захисні ферменти, систему секреторного імуноглобуліну А, муцин та інгібітори протеїназ, а також фактори згортання крові [32].

Регуляторна функція – це здатність слини підтримувати гомеостаз порожнини рота внаслідок виділення біорегуляторів (гормонів, пептидів),

які відзначаються високою біологічною активністю, контролюють метаболізм та процеси мінералізації органів порожнини рота (кортизол, естрогени, прогестерон, тестостерон, паротин, фактор росту нервів (ФРН), фактор росту епітелію (ФРЕ), білки, що виявляють спорідненість до кальцію та інші) [173, 172, 165].

Мінералізуюча функція визначається участю у формуванні твердих тканин зуба та підтриманні їхнього хімічного складу. Слина насичена мінеральними компонентами та біорегуляторами, які забезпечують процеси мінералізації твердих тканин зуба та обумовлюють резистентність емалі до карієсу. Крім того, секрет слинних залоз здійснює вплив на метаболізм вуглеводів, ліпідів і білків, тонус і проникність судин всього організму [20].

Видільна функція пов'язана з екскрецією кінцевих продуктів азотистого обміну, метаболітів, гормонів, мінеральних солей, ліків та токсинів. Сечовина та інші кінцеві продукти азотистого обміну виділяються великими слинними залозами [10].

Буферна функція обумовлена наявністю в слині бікарбонатного, фосфатного буферів та білків. Вони забезпечують слаболужну реакцію слини. Підтримання сталості рН у ротовій порожнині має важливе значення для мінералізації, ремінералізації емалі, а також для оптимальної дії ферментів [20].

Якісний і кількісний склад слини визначається рядом факторів, серед яких велике значення мають регуляторні, генотипні, онтогенетичні та аліментарні. Зниження рівня секреції слини та зміни складу слини є несприятливим фактором розвитку патологічних процесів слизової оболонки ротової порожнини, зубів та інших відділів шлунково-кишкового тракту [81, 20, 10].

За даними Trembley M. et al. [212], існує кореляційний зв'язок між ІМТ, що перевищує 25, і гіпосалівацією у дорослих і дітей з ожирінням. Проте взаємозв'язок гіпосалівації з ожирінням є не

достатньо дослідженим. Існують літературні дані, що за умов ожиріння у слинних залозах відбуваються зміни, аналогічні змінам у підшлунковій залозі. Участь слини у регуляції вуглеводного обміну обумовлена взаємодією з інсулярним апаратом підшлункової залози. У панкреатичних острівках сіалектомованих тварин відбуваються дистрофічні зміни β -клітин. При зменшенні надходження слини в травний тракт виникає гіпоінсулінемія внаслідок пригнічення ендокринної функції підшлункової залози. Гіпосалівація призводить до порушення ритму моторної і секреторної діяльності травного тракту і порушення білкового, вуглеводного, ліпідного і електролітного обмінів в організмі. Наслідки тривалої гіпосалівації визначаються послабленням фізіологічної ролі слини. Погано подрібнена їжа при гіпосекреції слинних залоз травмує слизову оболонку стравоходу і шлунка, що сприяє виникненню езофагіту та гастриту. Під впливом гіпосалівації відбуваються розлади рефлекторної регуляції шлункової і панкреатичної секреції [39, 185, 212].

Порушення мінералізуючої функції слини виявляється в зниженні ремінералізації зубів і кісткової тканини пародонта, що призводить до розвитку карієсу, гінгівіту та пародонтиту [173, 208]. Недостатність захисної функції слини послаблює місцевий імунітет ротової порожнини, що сприяє виникненню запалення слизової оболонки, розвитку карієсу зубів, який частіше має множинний характер, а також ураженню тканин пародонту з утворенням патологічних зубоясенних кишень і остеолізом альвеол.

Суттєву роль в механізмі виникнення остеолізу при гіпосалівації відіграє недостатнє виділення зі слиною остеотропних факторів – паротину і калікреїну, які сприяють кальцифікації зубів і кісткової тканини пародонту. Порушення секреції нейропептидів – ФРЕ і ФРН – слинними залозами перешкоджає проліферації

епітелію ротової порожнини і знижує його бар'єрну функцію. ФРЕ також є потужним інгібітором диференціації адипоцитів *in vitro* і пригнічує розвиток жирової тканини *in vivo* [81, 172, 166].

За даними досліджень Serrero G. et al. [152], у огрядних мишей лінії ob/ob спостерігається зниження продукції ФРЕ слинними залозами. Наявні також дані про роль поліамінів, пов'язаних з орнітиндекарбоксилазою (ОДК), у механізмі дії ФРЕ. Поліаміни є обов'язковими компонентами живих клітин, що приймають участь у ключових процесах життєдіяльності, а саме: реплікації, транскрипції, трансляції, стабілізації і регуляції проникності мембран, стабілізації цитоскелету тощо. Встановлено, що ФРЕ підвищує активність ОДК та стимулює транспорт путресцину в фібробластах людини *in vitro* [87, 3].

ОДК – це фермент, що каталізує перетворення L-орнітину в путресцин. Це перша реакція, що лімітує швидкість біосинтезу поліамінів. Його активність відображає швидкість обміну поліамінів. Активність ОДК регулюється нейроендокринною системою і є досить чутливим індикатором функціонального стану органів, рівня проліферативної і метаболічної активності тканин [3, 166]. Обмін поліамінів є недостатньо вивченим у тканинах слинних залоз за умов ожиріння, що потребує проведення подальших досліджень.

У дослідженні Matison R.D. et al. [166] було встановлено кореляційний зв'язок між низьким плазмовим рівнем ФРН і зниженням видільної функції піднижньощелепних слинних залоз у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Важливе значення в регуляції слиновиділення мають гормональні фактори. Гормони гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи стимулюють активність ферментів слинних залоз. За даними літератури, за умов ожиріння спостерігаються зміни у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковій осі і в нейроендокринній регуляції слинних залоз [173, 113].

Нервова регуляція діяльності слинних залоз здійснюється за участю аферентного, центрального та еферентного ланцюгів трофічних впливів. Подразнення парасимпатичних волокон, що іннервують слинні залози, викликає секрецію великої кількості слини рідкої консистенції, в якій міститься багато мінеральних солей і порівняно мало органічних речовин. Подразнення симпатичних волокон призводить до виділення невеликої кількості в'язкої слини, багатой на органічні речовини і відносно небагато солей [112, 39, 81].

За даними клінічних досліджень, метаболічні і гормональні порушення за умов абдомінального ожиріння та асоційованого з ним метаболічного синдрому призводять до патологічних змін у слинних залозах, що протікають по типу дистрофічного ураження - сіаладенозу [174, 70, 83, 161]. Автори розглядають вказані зміни в якості єдиного патологічного процесу, спільним патогенетичним механізмом якого є IP [8]. Сіаладеноз характеризується гіпертрофією слинних залоз, спричиненою жировою інфільтрацією або гіпертрофією самих ацинарних клітин. Деякі вчені припускають співіснування обох модифікацій, в той час коли інші вчені заперечують таку можливість [39, 10].

На думку Carda C. et al. [207], розвиток реактивно-дистрофічних змін у слинних залозах обумовлений вегетативною дисрегуляцією, що призводить до функціональної недостатності міоепітеліальних клітин слинних залоз і до втрати механічної підтримки ацинусів слинних залоз. Це порушує механізм секреції, пов'язаний із стимуляцією альфа і бета-адренергічних рецепторів ацинарних клітин.

За даними досліджень Marosti A.R. et al. [137], у щурів, які утримувались на висококалорійному раціоні, розвинулось ожиріння, що супроводжувалось достовірним збільшенням ваги привушної залози на 20-

30%, хоча вага піднижньощелепної і під'язикової слинних залоз не були змінені. Проте патогенез даних змін до кінця не з'ясований.

Більш того, зниження швидкості виділення слини і підвищена сприйнятливість до карієсу були отримані при синдромі Прадера-Віллі, який є прикладом моногенного розладу, зумовленого відсутністю чи зміною семи генів у 15-й хромосомі, що в результаті відзначено ожирінням [208].

В останні роки досліджується функціональний взаємозв'язок між жировою тканиною і слинними залозами. Нещодавно було встановлено, що рівень у слині таких адипокінів як адипонектин, резистин і вісфатин корелює з циркулюючим рівнем цих адипокінів у плазмі крові [166, 222]. За даними Ueda H. et al. [211], лептин не тільки має важливе значення для регуляції апетиту, а й може впливати на секрецію слини. Було встановлено, що лептин синтезується і секретується слинними залозами, також експресується в слизовій оболонці ротової порожнини. Лептин може також модулювати відчуття солодкого смаку. За даними літератури, у мишей лінії db/db з порушеннями рецепторів лептину спостерігалось пригнічення солодкого смаку, що призвело до зниження споживання солодких розчинів. Нещодавно також було доведено фізіологічну роль лептину в якості фактора росту для проліферації кератиноцитів в ротовій порожнині [222].

У експериментальних дослідженнях Ding C. et al. [106] встановлено, що адипонектин і рецептори до адипонектину Adipo R1 та Adipo R2 експресуються у піднижньощелепних слинних залозах щурів. Автори висловили припущення про участь адипонектину у ролі промотора секреції слини [166].

За даними наукових публікацій, ожиріння викликає розлади в структурі піднижньощелепної слинної залози, пов'язані з підвищеною експресією NF-κB і його медіаторів. Хронічна незначна помірною активація прозапальної сигналізації NF-κB може негативно впливати на функцію

слинних залоз, тим самим підвищуючи схильність до розвитку карієсу [208].

У дослідженні Modeer et al. [113] повідомляється, що ожиріння у дітей призводить до зниження слиновиділення і карієсу, припускаючи, що медіатори запалення відіграють важливу роль у гіпофункції слинних залоз у огрядних осіб. Існує значна кореляція між параметрами демінералізації, глибиною ураження в експериментальному карієсі кореня і нестимульованою швидкістю слиновиділення. Розвиток каріозних уражень негативно пов'язаний з нестимульованою швидкістю слиновиділення [135].

Крім того, розвиток ІР при ожирінні і патологічний глікемічний статус можуть також сприяти схильності до карієсу. Дійсно, дослідження показали, що концентрація глюкози в привушній слині підвищена після прийому їжі у людей з порушенням толерантності до глюкози та ЦД. Це є важливим чинником, оскільки, за даними літератури, було встановлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією глюкози в слині і показниками каріозних поверхонь у дітей з ЦД 1 типу [125].

Враховуючи недоліки клінічних досліджень, вплив ожиріння на стан слинних залоз може бути краще встановлений з використанням відповідних моделей цього захворювання на тваринах.

Отже, ожиріння призводить до порушення функціонування слинних залоз у вигляді зниження салівації, розвитку ксеростомії [111, 113]. Дисфункція слинних залоз за умов ожиріння викликає порушення мінералізації звапнених тканин органів ротової порожнини, розвиток патологічних процесів слизової оболонки і тканин пародонта та інших відділів травного тракту [135, 167]. Усе вищевикладене дає можливість дійти висновку, що натепер немає достатньо чіткого уявлення про окремі ланки патогенезу розвитку патологічних змін у тканинах слинних залоз за умов ожиріння. Дані наукових досліджень з цього питання суперечливі і не завжди пов'язані між собою. Зокрема, не

висвітлені питання морфо-функціонального стану слинних залоз при ожирінні. Це ускладнює розробку нових методів профілактики та корекції патологічних явищ у слинних залозах, обумовлених ожирінням. Тому дослідження можливих механізмів патологічних змін у слинних залозах за умов ожиріння є актуальним питанням.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Експериментальні моделі ожиріння

Експерименти виконані на 121 білих щурах обох статей лінії Вістар різних вікових періодів (від новонародженості до статевозрілого періоду). Матеріалом для експериментальної роботи були тварини, піднижньощелепні слинні залози, кров.

Експериментальні дослідження проводили на базі лабораторії кафедри медичної, біоорганічної та біологічної хімії, кафедри гістології, цитології та ембріології Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», акредитованої науково-дослідної лабораторії Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Тварин утримували в умовах акредитованого віварію згідно зі «Стандартними правилами по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)». При роботі з тваринами дотримувалися вимог «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), основних правил належної лабораторної практики GLP (1981), закону України № 3447-IV від 21.02.2006 р. "Про захист тварин від жорстокого поводження" [41]. Проведені дослідження відповідають етичним та морально-правовим вимогам згідно з наказом МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Комісією з питань біоетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» (протокол № 122 від 12.05.2015 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

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 I-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* [127]. 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 ІМТ (відношення маси тіла (г) щурів до квадрату довжини тіла (см²)) [109], видаляли вісцеральний жир, що включав мезентеріальний, ретроперитонеальний та епідидимальний жир. Потім видалений вісцеральний жир зважували [159].

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 [168]. Через 4 місяці у піддослідних тварин визначали масу, ІМТ [109], видалляли та зважували вісцеральний жир [159] й піднижньощелепні слинні залози.

Розподіл тварин по групах наведено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Групи експериментальних тварин

№ серії	Експериментальна дія	Кількість щурів	Тривалість
1.	Контроль	10	3 тижні
2.	ВКД	10	3 тижні
3.	Контроль	10	10 тижнів
4.	ВКД	10	10 тижнів
5.	Контроль	10	12 тижнів
6.	ВКД	10	12 тижнів
7.	Контроль	10	15 тижнів
8.	ВКД	10	15 тижнів
9.	Контроль	8	20 тижнів
10.	ВКД	13	20 тижнів
11.	Контроль	9	4 місяці
12.	Глутамат-індуковане ожиріння	11	4 місяці

2.2. Біохімічні методи дослідження

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).

У тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов експериментального ожиріння, шляхом використання абдомінального ожиріння та введення глутамату натрію, визначали активність орнітиндекарбоксилази, α -амілази, супероксиддисмутази, каталази, NO-синтази, загальної протеолітичної активності, загальної антитриптичної активності, вміст нітритів, реактантів тіобарбітурової кислоти, молекул середньої маси та окисно-модифікованих протеїнів.

Для біохімічних досліджень використовували 10 % гомогенат. Після видалення піднижньощелепні слинні залози поміщали у чашку Петрі та подрібнювали ножицями. Робили наважку. Тканину гомогенізували у 10 мМ трис-НСІ буфері, рН 7,4 (1г тканини на 9 мл середовища) у гомогенізаторі протягом 30-40 секунд. Гомогенат фільтрували. Далі гомогенат центрифугували протягом 10 хвилин при 1000 g. Надосадову рідину використовували для біохімічних досліджень. Усі маніпуляції проводились при температурі від 0° до +4° С (на льодяній бані) [50].

2.2.1. Визначення активності орнітиндекарбоксилази [КФ 4.1.1.17]. Активність орнітиндекарбоксилази в тканинах піднижньощелепних слинних залоз визначали за зниженням вмісту орнітину в інкубаційному середовищі методом Chinard у модифікації В.А.Храмова [95]. Метод базується на нінгідриновій реакції при рН=1.0 і є специфічним, оскільки значне забарвлення дають тільки орнітин, пролін та цитрулін. Інтенсивність забарвлення розчину з продуктами взаємодії нінгідрину з амінокислотами пропорційна концентрації орнітину в досліджуваному розчині. Оптичну щільність визначали при $\lambda=490$ нм.

2.2.2. Визначення активності α -амілази [КФ 3.4.1.1]. Активність α -амілази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз визначали за допомогою набору реактивів ТОВ НВП «Філісист-Діагностика» (Україна, м. Дніпропетровськ) (методика Каравея). За наявності α -амілази крохмаль гідролізується до похідних, що не дають кольорової реакції з йодом. Зміна

інтенсивності забарвлення йод-крохмального комплексу пропорційна активності ферменту в досліджуваній пробі [50].

2.2.3. Визначення активності супероксиддисмутази [КФ 1.15.1.1].

Активність супероксиддисмутази визначали за методикою І.П. Кайдашева, 2003 [56], принцип якої ґрунтується на тому, що у присутності супероксиддисмутази швидкість автоокиснення адреналіну в лужному середовищі знижується. Порівняння швидкості окиснення адреналіну за наявності супероксиддисмутази та без неї дає змогу оцінити активність супероксиддисмутази у дослідному зразку матеріалу.

2.2.4. Визначення активності каталази [КФ 1.11.1.6].

Активність каталази в тканинах слинних залоз визначали за Королюк М. А. та співавт., 1988 [46]. Реакцію запускали додаванням 0,1 мл 10% гомогенату до 2 мл 0,003% розчину перекису водню. До контрольної проби замість гомогенату вносили 0,1 мл дистильованої води. Реакцію зупиняли внесенням 1 мл 4% розчину молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення розчину визначали при довжині хвилі 410 нм, виражали в нкат/г.

2.2.5. Визначення активності NO-синтази [КФ 1.14.13.19] та

вмісту нітритів. Сумарну активність NO-синтази визначали за різницею концентрації нітрит-йонів (NO_2^-) до та після інкубації гомогенату тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів у середовищі, що містить L-аргінін (субстрат NO-синтази) та НАДФ відновлений. Концентрацію NO_2^- визначали шляхом утворення діазосполук у реакції з сульфаніловою кислотою, а потім проводили реакцію з α -нафтилетилендіаміном, у результаті якої утворюються похідні червоного кольору (азобарвники). Інтенсивність забарвлення розчину при цьому буде пропорційна концентрації нітритів [145].

2.2.6. Визначення протеїназно-інгібіторного потенціалу тканин

слинних залоз. Протеїназно-інгібіторний потенціал у тканинах піднижньощелепних слинних залоз вивчали за показниками загальної

протеолітичної активності [88] та загальної антитриптичної активності [21].

Протеолітичну активність визначали за приростом вільного аміноазоту, який утворювався під час гідролітичного розщеплення білкових субстратів. Аміноазот у реакції з нінгідрином дає синє забарвлення, яке прямопропорційне вмісту вільних амінокислот. Стандартом виступав гліцин. Активність протеїназ виражали в мкмоль/г*хв.

Визначення антитриптичної активності базується на вимірюванні різниці між активністю досліджуваної проби, яка містить певну кількість трипсину, та активністю проби, в якій наявні сироваткові чи тканинні інгібітори ферменту. Загальну антитриптичну активність виражали в г/кг.

2.2.7. Визначення вмісту реактантів тіобарбітурової кислоти.

Вміст реактантів тіобарбітурової кислоти в тканинах слинних залоз визначали за методикою І.Д. Стальної та Т.Г. Гарішвілі, 1977 [84]. 2-тіобарбітурова кислота при нагріванні з альдегідами утворює триметиновий комплекс, що має максимум світлопоглинання при 532 нм. Інтенсивність забарвлення розчину при цьому буде пропорційна концентрації реактантів тіобарбітурової кислоти. Вміст реактантів тіобарбітурової кислоти виражали в мкмоль/г.

2.2.8. Визначення молекул середньої маси.

Вміст молекул середньої маси визначали за допомогою методики Габриэлян Н.И., 1983 шляхом спектрометрії депротейнізованого супернатанту, отриманого після осадження білків розчином трихлороцтової кислоти при довжині хвилі 254 нм [26]. Вміст молекул середньої маси виражали в умовних одиницях, що дорівнюють показникам екстинції.

2.2.9. Визначення окиснювальної модифікації протеїнів.

Окиснювальну модифікацію протеїнів визначали за методикою, принцип якої базується на спектрофотометричному аналізі карбонільних груп, які утворюються при взаємодії активних форм кисню із залишками

амінокислот, із використанням 2,4-динітрофенілгідразину. Вміст окисно-модифікованих протеїнів виражали в умовних одиницях [34].

2.3. Морфологічні методи дослідження

Для морфологічного дослідження слинних залоз щурів за умов експериментального ожиріння, шляхом використання абдомінального ожиріння та введення глутамату натрію, використовували 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 хлороформ-парафінову суміш і заливали у парафінові блоки. Після цього готували серійні зрізи товщиною 5-6 мкм. Для загальної оцінки стану досліджуваних тканин оглядові препарати забарвлювали гематоксиліном і еозином [78].

Вивчення мікропрепаратів проводилось за допомогою світлового мікроскопа фірми «Віогех 3». Фотозйомка мікропрепаратів відбувалась цифровою фотокамерою, поєднаною з даним мікроскопом «DCM 900» з адаптованими програмами.

2.4. Математико-статистичні методи

Отримані результати експериментальних досліджень проаналізовані з використанням методів варіаційної статистики [57, 17]. Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Вілка. Якщо дані відповідали нормальному розподілу, то достовірність їх різниці при порівнянні середньоарифметичних величин визначали за

допомогою t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок; вірогідними даними вважали ті, що відповідають $p < 0,05$ [71, 94].

У випадку, коли ряди даних не підлягали нормальному розподілу, статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод – тест Манна-Уїтні.

Статистична обробка отриманих результатів дослідження проводилась на ПК на Intel Pentium 4 із застосуванням програми Microsoft Excel для Windows Professional і містила в собі визначення середніх значень параметрів (M), середньої похибки ($\pm m$).

Для оцінки ступеня взаємозв'язку досліджуваних показників розраховували кореляційні матриці за методом Пірсона (для значень, що відповідають нормальному розподілу).

РОЗДІЛ 3

ВПЛИВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АБДОМІНАЛЬНОГО ОЖИРІННЯ НА ТКАНИНИ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ

Гіперкалорійне харчування, поряд з іншими зовнішніми чинниками та генетичною схильністю визначають появу метаболічних змін, що призводять до розвитку абдомінального ожиріння, та асоційованими з ним ускладненнями [62, 36, 102]. Механізми розвитку патологічних змін у слинних залозах за умов абдомінального ожиріння досі залишаються не з'ясованими, що робить дане дослідження актуальним.

3.1. Вплив висококалорійної дієти на масу тварин, масу вісцерального жиру у щурів

Встановлено вплив висококалорійної дієти на масу щурів. Отримані результати наведено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Маса щурів за умов висококалорійної дієти, (M±m)

Групи тварин	Маса щурів, г
1	2
1. Контроль 3 тижні (n=10)	219,2 ± 1,79
2. ВКД 3 тижні (n=10)	229,7 ± 3,28
3. Контроль 10 тижнів (n=10)	259,8 ± 6,28
4. ВКД 10 тижнів (n=10)	283,6 ± 3,03
5. Контроль 12 тижнів (n=10)	264,4 ± 4,91
6. ВКД 12 тижнів (n=10)	282,9 ± 3,57

1	2
7. Контроль 15 тижнів (n=10)	269,8 ± 3,29
8. ВКД 15 тижнів (n=10)	290,6 ± 9,32
9. Контроль 20 тижнів (n=8)	276,8 ± 6,44
10. ВКД 20 тижнів (n=13)	287,0 ± 6,51
Статистичний показник	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{5-6} < 0,05$ $p_{7-8} > 0,05$ $p_{9-10} > 0,05$

Примітка: n – кількість тварин.

Встановлено, що на 3-й тиждень вживання ВКД маса щурів залишалась на рівні значень контрольних щурів (таблиця 3.1). Однак, на 10-й тиждень перебування на ВКД маса щурів достовірно збільшилась у 1,09 разу ($p < 0,05$) порівняно з контрольними тваринами. Вживання ВКД протягом 12 тижнів призвело до достовірного збільшення маси щурів у 1,07 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Починаючи з 15-го тижня вживання ВКД, маса щурів не відрізнялась від значень контрольних щурів (таблиця 3.1).

Через 20 тижнів від початку експерименту у щурів визначали ІМТ та масу вісцерального жиру. ІМТ у щурів контрольної групи в кінці експерименту склав $(0,72 \pm 0,03)$ г/см², а у щурів дослідної групи $(0,70 \pm 0,02)$ г/см² (таблиця 3.2). За результатами дослідження, маса вісцерального жиру у щурів контрольної групи становила $(6,48 \pm 0,50)$ г (таблиця 3.2). Маса вісцерального жиру у щурів дослідної групи через 20 тижнів від початку експерименту достовірно збільшилась у 1,93 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем (таблиця 3.2).

Індекс маси тіла та маса вісцерального жиру у щурів за умов висококалорійної дієти, (M±m)

Групи тварин	Індекс маси тіла, г/см ²	Маса вісцерального жиру, г
1. Контроль 20 тижнів (n=8)	0,72 ± 0,03	6,48 ± 0,50
2. ВКД 20 тижнів (n=13)	0,70 ± 0,02	12,50 ± 1,21*

Примітка. *Статистично достовірна різниця (p < 0,05)

Отримані результати підтверджуються літературними, де повідомляється, що споживання їжі, незбалансованої за вмістом жирів і вуглеводів, призводить до розвитку абдомінального ожиріння [121, 160].

Саме характер розподілу жирової тканини в організмі визначає ризик розвитку супутніх ожирінню метаболічних ускладнень [99, 216, 179]. Результати вивчення взаємозв'язку топографії жирової тканини і метаболічних порушень дозволили розглядати надмірне накопичення вісцеральної жирової тканини як один з основних патогенетичних чинників формування синдрому ІР [126, 1].

Таким чином, тривале перебування на ВКД призводить до накопичення вісцерального жиру та розвитку абдомінального ожиріння.

3.2. Зміни білоксинтезуючої функції піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов висококалорійної дієти

Одним з перспективних напрямків сучасної медицини є вивчення поліамінів – сперміну, спермідину, путресцину – ендогенних фізіологічних регуляторів клітинного метаболізму і ферментів їх обміну, зокрема, ОДК, що каталізує перетворення L-орнітину в путресцин [116, 3]. Це перша

реакція, що лімітує швидкість біосинтезу поліамінів. Активність орнітиндекарбоксилази відображає швидкість обміну поліамінів, що приймають участь у ключових процесах життєдіяльності, а саме: реплікації, транскрипції, трансляції, стабілізації і регуляції проникності мембран, стабілізації цитоскелету тощо. Активність ОДК регулюється нейроендокринною системою і є досить чутливим індикатором функціонального стану органів, рівня проліферативної і метаболічної активності тканин [182, 124]. Активність ОДК у клітині є надзвичайно низькою, але під впливом фізіологічних проліферативних стимулів активність цього ферменту короточасно різко підвищується, що забезпечує перехід клітин із фази G_1 у фазу S клітинного циклу. На відміну від фізіологічних стимулів, канцерогени, промотори пухлинного росту та деякі онкогени викликають у клітині різке конститутивне підвищення активності ОДК, яка в цих умовах функціонує як онкоген [18]. Механізм конститутивної суперекспресії ОДК досліджений недостатньо, і залежить від впливу багатьох факторів. Не виключено, що активація транскрипції гена ОДК здійснюється під впливом транскрипційного фактора NF- κ B. Відомо, що білки сімейства NF- κ B приймають участь в контролі клітинної проліферації. Примітно, що у культурі клітин і активність NF- κ B, і експресія ОДК стимулюються вільними радикалами, а блокуються антиоксидантами [18, 206, 218].

Дослідження активності ОДК за умов висококалорійної дієти дасть нам можливість оцінити процеси проліферації клітин та синтезу білків у слинних залозах щурів.

Вивчаючи активність ОДК у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов ВКД, одержали наступні результати (таблиця 3.3). За умов вживання ВКД на 3-й тиждень від початку експерименту у піднижньощелепних слинних залозах щурів активність ОДК залишалась на рівні значень контролю (таблиця 3.3). Однак вже на 10-й тиждень

перебування на ВКД спостерігалось достовірне зростання у 1,15 разу ($p < 0,05$) активності ОДК порівняно з контролем.

Таблиця 3.3

Активність орнітиндекарбоксилази в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов висококалорійної дієти, ($M \pm m$)

Групи тварин	Активність орнітиндекарбоксилази, нмоль/г \times хв	
1. Контроль 3 тижні (n=10)	365,790 \pm 5,073	
2. ВКД 3 тижні (n=10)	378,070 \pm 7,216	
3. Контроль 10 тижнів (n=10)	367,543 \pm 7,333	
4. ВКД 10 тижнів (n=10)	422,807 \pm 7,257	
5. Контроль 12 тижнів (n=10)	358,772 \pm 7,675	
6. ВКД 12 тижнів (n=10)	377,193 \pm 8,474	
7. Контроль 15 тижнів (n=10)	360,526 \pm 8,002	
8. ВКД 15 тижнів (n=10)	279,825 \pm 8,419	
9. Контроль 20 тижнів (n=8)	360,746 \pm 7,118	
10. ВКД 20 тижнів (n=13)	259,109 \pm 7,922	
Статистичний показник	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{5-6} > 0,05$ $p_{7-8} < 0,05$ $p_{9-10} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{2-6} > 0,05$ $p_{2-8} < 0,05$	$p_{2-10} < 0,05$ $p_{4-6} < 0,05$ $p_{4-8} < 0,05$ $p_{4-10} < 0,05$ $p_{6-8} < 0,05$ $p_{6-10} < 0,05$ $p_{8-10} > 0,05$

Примітка: n – кількість тварин.

За умов ВКД на 12-й тиждень експерименту активність ОДК не відрізнялась від значень контрольних щурів. На 15 тиждень вживання ВКД активність ОДК достовірно знижувалась у 1,29 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем (таблиця 3.3). На 20 тиждень перебування на ВКД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз активність ОДК залишалась достовірно зниженою у 1,39 разу ($p < 0,05$) порівняно з контрольними тваринами (таблиця 3.3).

Ці результати свідчать про те, що за умов довготривалого перебування на ВКД протягом 20 тижнів у тканинах слинних залоз щурів спочатку підвищувалась активність ОДК, а у подальшому її активність достовірно знижувалась. Дані зміни можна пояснити накопиченням поліамінів у тканинах слинних залоз, які здійснювали гальмівний вплив на ОДК. Отримані результати узгоджуються з літературними даними [155, 183]. Так, за даними досліджень Codoner-Franch P. et al. [183], рівні поліамінів були значно вищими у дітей з ожирінням, що корелювали з маркерами оксидативного стресу. Автори припускають, що поліаміни, як нуклеофіли, можуть взаємодіяти з вільними радикалами і діяти як антиоксиданти. За даними досліджень Smirnova O.A. et al. [124], оксидативний стрес супроводжується збільшенням рівня поліамінів шляхом активації транскрипції ОДК.

Достовірно зростання активності ОДК на 10-й тиждень експерименту у тканинах слинних залоз можна також розглядати як компенсаторний механізм позитивної регуляції синтезу даного ферменту, пов'язаний з розвитком оксидативного стресу, про що свідчить достовірно зростання реактантів тіобарбітурової кислоти (ТБК-реактантів), окисно-модифікованих протеїнів (ОМП) та достовірно зниження супероксиддисмутази (СОД) та каталази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз. Подальше зниження активності ОДК можна пояснити розвитком протеїназно-інгібіторного дисбалансу у тканинах піднижньощелепних слинних залозах, про що свідчить достовірно

зростання загальної протеолітичної активності та достовірне зниження загальної антитриптичної активності.

Важливе значення для дослідження білоксинтезуючої функції слинних залоз є визначення активності α -амілази, що є органоспецифічним ферментом і відображає процеси білкового синтезу [81].

Встановлено, що за умов ВКД на 3-й тиждень від початку експерименту у слинних залозах щурів активність α -амілази залишалась на рівні значень контрольних тварин (таблиця 3.4). Однак, вже на 10-й тиждень перебування на ВКД спостерігалось достовірне зростання у 1,07 разу активності α -амілази порівняно з контролем ($p < 0,05$). За умов вживання ВКД на 12-й тиждень експерименту спостерігалось достовірне зменшення активності α -амілази у 1,14 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем (таблиця 3.4).

На 15 тиждень перебування на ВКД активність α -амілази достовірно знижувалась у 1,26 разу ($p < 0,05$) 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 (таблиця 3.4).

Таблиця 3.4

Активність α -амілази в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов висококалорійної дієти, ($M \pm m$)

Групи тварин	Активність α -амілази, мг / год \times г
1	2
1. Контроль 3 тижні (n=10)	83,122 \pm 0,683
2. ВКД 3 тижні (n=10)	81,951 \pm 0,951
3. Контроль 10 тижнів (n=10)	84,439 \pm 1,001
4. ВКД 10 тижнів (n=10)	90,585 \pm 0,911

1	2	
5. Контроль 12 тижнів (n=10)	85,317 ± 0,069	
6. ВКД 12 тижнів (n=10)	74,927 ± 1,287	
7. Контроль 15 тижнів (n=10)	84,146 ± 0,852	
8. ВКД 15 тижнів (n=10)	66,878 ± 1,235	
9. Контроль 20 тижнів (n=8)	82,683 ± 1,489	
10. ВКД 20 тижнів (n=13)	67,542 ± 2,127	
Статистичний показник	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{5-6} < 0,05$ $p_{7-8} < 0,05$ $p_{9-10} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{2-6} > 0,05$ $p_{2-8} < 0,05$	$p_{2-10} < 0,05$ $p_{4-6} < 0,05$ $p_{4-8} < 0,05$ $p_{4-10} < 0,05$ $p_{6-8} < 0,05$ $p_{6-10} < 0,05$ $p_{8-10} > 0,05$

Примітка: n – кількість тварин.

Показник активності слинної α -амілази є також маркером активності симпатичної нервової системи, що викликає секрецію слини з високою концентрацією α -амілази [175, 97].

За літературними даними, ожиріння, асоційоване з висококалорійним харчуванням, особливо з високим вмістом вуглеводів, призводить до активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі і активації симпатичної нервової системи [214, 156]. Можна припустити, що незначне підвищення активності α -амілази у тканинах піднижньощелепних залоз щурів на 10 тижні експерименту може бути наслідком активації компенсаторних механізмів у відповідь на вживання ВКД. Подальше зниження активності α -амілази пояснюється активацією вільнорадикальних та протеолітичних процесів у слинних залозах.

Отримані результати свідчать про те, що довготривале перебування на ВКД призводить до зниження функціональних резервів слинних залоз, що характеризується порушенням процесів біосинтезу білка.

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

3.3. Протеїназно-інгібіторний потенціал тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов висококалорійної дієти

Відомо, що активність системи протеолізу відіграє значну роль в регуляції більшості фізіологічних процесів, що відбуваються в організмі. Протеоліз представляє особливу форму біологічного контролю, включає протеолітичні ферменти, їх неактивні попередники, активатори та інгібітори, забезпечує гомеостаз в нормі і при розвитку адаптаційно-захисних реакцій організму. За фізіологічних умов існує рівновага між активністю протеолітичних ферментів та їхніми інгібіторами. При різних патологічних станах відбувається активація протеолізу, що є важливою патогенетичною ланкою в розвитку деструктивних і запальних змін, алергійних реакцій, порушення процесів гемостазу, а також є одним з факторів, що сприяє інвазії клітин злоякісних пухлин. Об'єктивна оцінка системи протеолізу можлива лише за умов урахування загальної протеолітичної активності досліджуваного субстрату та активності інгібіторів протеїназ, які гальмують протеолітичні ферменти. Їх співвідношення визначається як протеїназно-інгібіторний потенціал [21, 2].

Досліджуючи загальну протеолітичну активність тканин піднижньощелепних слинних залоз за умов висококалорійної дієти, одержали наступні результати (таблиця 3.5).

Таблиця 3.5

Загальна протеолітична активність тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов висококалорійної дієти, (M±m)

Групи тварин	Загальна протеолітична активність, мкмоль/Г × хв	
1. Контроль 3 тижні (n=10)	0,435 ± 0,012	
2. ВКД 3 тижні (n=10)	0,460 ± 0,010	
3. Контроль 10 тижнів (n=10)	0,457 ± 0,009	
4. ВКД 10 тижнів (n=10)	0,573 ± 0,011	
5. Контроль 12 тижнів (n=10)	0,446 ± 0,0012	
6. ВКД 12 тижнів (n=10)	0,598 ± 0,013	
7. Контроль 15 тижнів (n=10)	0,462 ± 0,010	
8. ВКД 15 тижнів (n=10)	0,631 ± 0,012	
9. Контроль 20 тижнів (n=8)	0,457 ± 0,012	
10. ВКД 20 тижнів (n=13)	0,592 ± 0,011	
Статистичний показник	<p>p₁₋₂ > 0,05</p> <p>p₃₋₄ < 0,05</p> <p>p₅₋₆ < 0,05</p> <p>p₇₋₈ < 0,05</p> <p>p₉₋₁₀ < 0,05</p> <p>p₂₋₄ < 0,05</p> <p>p₂₋₆ > 0,05</p> <p>p₂₋₈ < 0,05</p>	<p>p₂₋₁₀ < 0,05</p> <p>p₄₋₆ > 0,05</p> <p>p₄₋₈ < 0,05</p> <p>p₄₋₁₀ > 0,05</p> <p>p₆₋₈ < 0,05</p> <p>p₆₋₁₀ > 0,05</p> <p>p₈₋₁₀ > 0,05</p>

Примітка: n – кількість тварин.

На 3-й тиждень перебування на ВКД загальна протеолітична активність у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів залишалась на рівні значень контрольних щурів. Тоді як на 10-й тиждень перебування на ВКД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів вірогідно підвищувалась у 1,25 разу ($p < 0,05$) загальна протеолітична активність порівняно з контролем, на 12-й тиждень ВКД загальна протеолітична активність достовірно зростала у 1,34 разу ($p < 0,05$) по відношенню до контрольних щурів, на 15 тиждень ВКД – у 1,37 разу ($p < 0,05$), на 20 тиждень ВКД – у 1,3 разу ($p < 0,05$) відповідно.

Досліджуючи загальну антитриптичну активність тканин піднижньощелепних слинних залоз за умов ВКД, одержали наступні результати (таблиця 3.6). Встановлено, що на 3-й тиждень перебування на ВКД загальна антитриптична активність у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів не відрізнялась від значень контрольних щурів. Однак, на 10-й тиждень перебування на ВКД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів вірогідно підвищувалась у 1,19 ($p < 0,05$) разу загальна антитриптична активність порівняно з контролем та залишалась достовірно 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 достовірне зменшення у 1,21 разу ($p < 0,05$) досліджуваного показника порівняно з контролем і залишалось достовірно зниженим у 1,25 разу ($p < 0,05$) до кінця експерименту.

Отримані результати свідчать про те, що за умов абдомінального ожиріння у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів активуються протеолітичні процеси на тлі зниження інгібіторів протеаз.

Підвищення протеолізу за умов абдомінального ожиріння є біохімічною основою патологічних змін, які, ушкоджуючи інтегральні білки клітинних і внутрішньоклітинних мембран, здатні порушувати фундаментальні молекулярні процеси тканин слинних залоз і цілісного організму.

**Загальна антитриптична активність тканин піднижньощелепних
слинних залоз щурів за умов висококалорійної дієти, (M±m)**

Групи тварин	Загальна антитриптична активність, г/кг	
1. Контроль 3 тижні (n=10)	44,67 ± 0,71	
2. ВКД 3 тижні (n=10)	43,67 ± 0,71	
3. Контроль 10 тижнів (n=10)	43,17 ± 0,75	
4. ВКД 10 тижнів (n=10)	51,50 ± 0,62	
5. Контроль 12 тижнів (n=10)	42,67 ± 0,72	
6. ВКД 12 тижнів (n=10)	52,00 ± 0,61	
7. Контроль 15 тижнів (n=10)	42,50 ± 0,79	
8. ВКД 15 тижнів (n=10)	35,17 ± 0,71	
9. Контроль 20 тижнів (n=8)	43,54 ± 0,63	
10. ВКД 20 тижнів (n=13)	34,87 ± 0,70	
Статистичний показник	<p>p₁₋₂ > 0,05</p> <p>p₃₋₄ < 0,05</p> <p>p₅₋₆ < 0,05</p> <p>p₇₋₈ < 0,05</p> <p>p₉₋₁₀ < 0,05</p> <p>p₂₋₄ < 0,05</p> <p>p₂₋₆ > 0,05</p> <p>p₂₋₈ < 0,05</p>	<p>p₂₋₁₀ < 0,05</p> <p>p₄₋₆ > 0,05</p> <p>p₄₋₈ < 0,05</p> <p>p₄₋₁₀ < 0,05</p> <p>p₆₋₈ < 0,05</p> <p>p₆₋₁₀ < 0,05</p> <p>p₈₋₁₀ > 0,05</p>

Примітка: n – кількість тварин.

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

3.4. Зміни NO-ергічної системи тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов висококалорійної дієти

Оксид азоту відіграє роль біорегулятора нервової, імунної, серцево-судинної та травної систем, включаючи слинні залози [81]. За даними літератури, ожиріння супроводжується дисбалансом синтезу оксиду азоту [178, 202, 191, 198]. Слинні залози є чутливими до дефіциту або надлишку NO, який утворюється з амінокислоти аргініну і кисню під дією NO-синтаз. У тканинах слинних залоз виявлено усі три ізоформи NO-синтаз (eNOS, nNOS, iNOS) [204]. Оксид азоту регулює кровопостачання слинних залоз, нейротрансмісію, утворення гістогематичного та гемосаліваційного бар'єру, впливає на проліферацію та диференціацію клітин слинних залоз [204, 38, 146].

У останні роки підкреслюється провідна роль оксиду азоту у регуляції секреції слини слинними залозами [186]. Дисбаланс продукції оксиду азоту призводить до розвитку дисфункції слинних залоз [105]. Проте вплив абдомінального ожиріння на стан NO-ергічної системи слинних залоз остаточно не з'ясований.

Нами встановлено, що на 3-й тиждень перебування на ВКД загальна активність NO-синтази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів залишалась на рівні значень контрольних щурів (таблиця 3.7).

Тоді як на 10-й тиждень перебування на ВКД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів загальна активність NO-синтази вірогідно підвищувалась у 1,81 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем, на 12-й тиждень ВКД загальна активність NO-синтази достовірно зросла у 1,67 разу ($p < 0,05$) по відношенню до контрольних щурів, на 15 тиждень ВКД – у 1,65 разу ($p < 0,05$), на 20 тиждень ВКД – у 1,68 разу ($p < 0,05$) відповідно (таблиця 3.7).

Активність NO-синтази в тканинах піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов висококалорійної дієти, (M±m)

Групи тварин	Активність NO-синтази, мкмоль NO ₂ ⁻ /(г × хв.)	
1. Контроль 3 тижні (n=10)	5,137 ± 0,243	
2. ВКД 3 тижні (n=10)	5,596 ± 0,379	
3. Контроль 10 тижнів (n=10)	5,161 ± 0,181	
4. ВКД 10 тижнів (n=10)	9,361 ± 0,527	
5. Контроль 12 тижнів (n=10)	5,319 ± 0,134	
6. ВКД 12 тижнів (n=10)	8,900 ± 0,365	
7. Контроль 15 тижнів (n=10)	5,457 ± 0,198	
8. ВКД 15 тижнів (n=10)	9,032 ± 0,241	
9. Контроль 20 тижнів (n=8)	5,420 ± 0,396	
10. ВКД 20 тижнів (n=13)	9,125 ± 0,424	
Статистичний показник	<p>p₁₋₂ > 0,05</p> <p>p₃₋₄ < 0,05</p> <p>p₅₋₆ < 0,05</p> <p>p₇₋₈ < 0,05</p> <p>p₉₋₁₀ < 0,05</p> <p>p₂₋₄ < 0,05</p> <p>p₂₋₆ > 0,05</p> <p>p₂₋₈ < 0,05</p>	<p>p₂₋₁₀ < 0,05</p> <p>p₄₋₆ > 0,05</p> <p>p₄₋₈ > 0,05</p> <p>p₄₋₁₀ > 0,05</p> <p>p₆₋₈ > 0,05</p> <p>p₆₋₁₀ > 0,05</p> <p>p₈₋₁₀ > 0,05</p>

Примітка: n – кількість тварин.

Встановлено, що на 3-й тиждень вживання ВКД вміст NO₂⁻ у тканинах піднижньощелепних слинних залоз залишався на рівні значень контрольних щурів (таблиця 3.8). На 10-й тиждень перебування на ВКД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів вміст NO₂⁻ вірогідно

підвищувався у 1,51 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем та залишався достовірно вищим до кінця експерименту (таблиця 3.8).

Таблиця 3.8

Вміст нітрит-йонів в тканинах піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов висококалорійної дієти, ($M \pm m$)

Групи тварин	Вміст $[\text{NO}_2^-]$, мкмоль/г	
1. Контроль 3 тижні (n=10)	0,047 ± 0,001	
2. ВКД 3 тижні (n=10)	0,050 ± 0,001	
3. Контроль 10 тижнів (n=10)	0,051 ± 0,001	
4. ВКД 10 тижнів (n=10)	0,080 ± 0,001	
5. Контроль 12 тижнів (n=10)	0,048 ± 0,002	
6. ВКД 12 тижнів (n=10)	0,076 ± 0,002	
7. Контроль 15 тижнів (n=10)	0,045 ± 0,001	
8. ВКД 15 тижнів (n=10)	0,069 ± 0,002	
9. Контроль 20 тижнів (n=8)	0,049 ± 0,002	
10. ВКД 20 тижнів (n=13)	0,075 ± 0,002	
Статистичний показник	$p_{1-2} > 0.05$ $p_{3-4} < 0.05$ $p_{5-6} < 0.05$ $p_{7-8} < 0.05$ $p_{9-10} < 0.05$ $p_{2-4} < 0.05$ $p_{2-6} > 0.05$ $p_{2-8} < 0.05$	$p_{2-10} < 0.05$ $p_{4-6} > 0.05$ $p_{4-8} > 0.05$ $p_{4-10} > 0.05$ $p_{6-8} > 0.05$ $p_{6-10} > 0.05$ $p_{8-10} > 0.05$

Примітка: n – кількість тварин.

Таким чином, за умов абдомінального ожиріння відбулось підвищення активності NO-ергічної системи в тканинах

піднижньощелепних слинних залоз щурів. Одночасно з цим спостерігалось накопичення в слинних залозах NO_2^- , метаболіту циклічних перетворень оксиду азоту та можливого субстрату для синтезу NO за рахунок нітритредуктазних систем.

Максимальна активність NO-синтази спостерігалась на 10 тиждень перебування на ВКД, вміст NO_2^- досягав максимального значення на 12 тиждень ВКД. Це можна пояснити активацією протеолітичних процесів у слинних залозах за умов ВКД та накопиченням NO_2^- у слинних залозах, що у подальшому може бути субстратом для утворення NO за рахунок нітритредуктазних систем.

Оксид азоту активує продукцію СОД, посилюючи антиоксидантний захист клітин. При активації вільнорадикальних процесів і зниженні антиоксидантного захисту, пов'язаного із дефіцитом СОД, синтез оксиду азоту призводить до утворення пероксинітриту за рахунок конкурентного зв'язування цієї сполуки із супероксидними аніонами [73, 33]. Пероксинітрит є токсичною речовиною з високою агресивністю до внутрішньоклітинних структур: ядра, біологічних мембран, ферментних білків. За літературними даними, тривале надмірне утворення оксиду азоту і нітритів у слинних залозах призводить до пригнічення секреції слини слинними залозами і розвитку гіпофункції слинних залоз. Механізми, за якими NO проявляє інгібуючу дію на секрецію слини до кінця не з'ясовані. Проте автори припускають, що надлишок оксиду азоту призводить до нітрозилування рецепторів та інших білків, залучених у сигнальні шляхи секреції слини у слинних залозах [105, 177].

Можна припустити, що даний механізм цитотоксичного впливу оксиду азоту також може пояснити підвищений ризик розвитку гіпосалівації у слинних залозах за умов ожиріння.

3.5. Вплив висококалорійної дієти на розвиток оксидативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів

Загальновідомо, що АФК легко вступають в реакції з найрізноманітнішими класами речовин. Тому багато біологічно важливих компонентів живих тканин, таких як ліпіди, білки, нуклеїнові кислоти, вуглеводи, можуть легко піддаватися окислювальній модифікації. Висока реакційна здатність АФК може спричинити незворотнє пошкодження таких біологічно важливих молекул, як ДНК, рибонуклеїнової кислоти (РНК), білків, ліпідів, що призводить до порушення структури і функції біомембран, руйнування різних клітин і тканин [59, 4, 64]. Результати численних досліджень свідчать про те, що розвиток ожиріння супроводжується формуванням оксидативного стресу [140, 215, 190, 199]. Відсутні дані про стан показників ВРО та антиоксидантної системи у слинних залозах за умов абдомінального ожиріння.

Для оцінки інтенсивності вільнорадикальних процесів у тканинах слинних залоз щурів за умов абдомінального ожиріння визначали вміст ОМП, що є найбільш раннім маркером оксидативного стресу [61].

Результати вивчення вмісту ОМП у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов абдомінального ожиріння наведені в таблиці 3.9. Із наведених у таблиці 3.9. даних видно, що тривале перебування на ВКД призводить до підвищення вмісту ОМП у слинних залозах щурів. Вміст ОМП в піднижньощелепних слинних залозах щурів протягом 20 тижнів вживання ВКД збільшувався з досягненням максимуму на 10 тижні ВКД (у 1,83 рази вище ($p < 0,05$) ніж у контрольних щурів).

На 20 тиждень перебування на ВКД вміст ОМП у тканинах піднижньощелепних слинних залоз достовірно збільшувався в 1,71 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Виявлено достовірний 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.

Таблиця 3.9

**Вміст окисно-модифікованих протеїнів у тканинах
піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов висококалорійної
дієти, (M±m)**

Групи тварин	Окисно-модифіковані протеїни, у.о.	
1. Контроль 3 тижні (n=10)	0,131 ± 0,004	
2. ВКД 3 тижні (n=10)	0,135 ± 0,005	
3. Контроль 10 тижнів (n=10)	0,140 ± 0,005	
4. ВКД 10 тижнів (n=10)	0,256 ± 0,005	
5. Контроль 12 тижнів (n=10)	0,144 ± 0,006	
6. ВКД 12 тижнів (n=10)	0,250 ± 0,005	
7. Контроль 15 тижнів (n=10)	0,143 ± 0,004	
8. ВКД 15 тижнів (n=10)	0,247 ± 0,006	
9. Контроль 20 тижнів (n=8)	0,141 ± 0,005	
10. ВКД 20 тижнів (n=13)	0,241 ± 0,008	
Статистичний показник	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{5-6} < 0,05$ $p_{7-8} < 0,05$ $p_{9-10} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{2-6} > 0,05$ $p_{2-8} < 0,05$	$p_{2-10} < 0,05$ $p_{4-6} > 0,05$ $p_{4-8} > 0,05$ $p_{4-10} > 0,05$ $p_{6-8} > 0,05$ $p_{6-10} > 0,05$ $p_{8-10} > 0,05$

Примітка: n – кількість тварин.

Отримані результати можуть свідчити про активацію вільнорадикального окиснення у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов абдомінального ожиріння.

Для дослідження вільнорадикальних процесів також визначали вміст ТБК-реактантів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов абдомінального ожиріння. ТБК-реактанти утворюються в організмі при деградації поліненасичених жирних кислот активними формами кисню і є маркером ПОЛ та оксидативного стресу [64].

Встановлено, що за умов ВКД на 3-й тиждень від початку експерименту у піднижньощелепних слинних залозах щурів вміст ТБК-реактантів залишався на рівні значень контрольних тварин (таблиця 3.10). Однак, вже на 10-й тиждень вживання ВКД спостерігалось достовірне зростання у 2,09 разу ($p < 0,05$) вмісту ТБК-реактантів порівняно з контролем, на 12-й тиждень ВКД вміст ТБК-реактантів достовірно збільшувався у 1,98 разу ($p < 0,05$) по відношенню до контрольних щурів, на 15 тиждень ВКД – у 1,7 разу ($p < 0,05$), на 20 тиждень ВКД – у 1,69 разу ($p < 0,05$) відповідно (таблиця 3.10).

Таблиця 3.10

Вміст ТБК-реактантів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов висококалорійної дієти, (M±m)

Групи тварин	ТБК-реактанти, мкмоль/г
1	2
1. Контроль 3 тижні (n=10)	26,925 ± 1,001
2. ВКД 3 тижні (n=10)	27,165 ± 1,136
3. Контроль 10 тижнів (n=10)	27,646 ± 1,202
4. ВКД 10 тижнів (n=10)	57,696 ± 1,133
5. Контроль 12 тижнів (n=10)	29,329 ± 1,001
6. ВКД 12 тижнів (n=10)	55,532 ± 1,264

1	2	
7. Контроль 15 тижнів (n=10)	30,771 ± 1,122	
8. ВКД 15 тижнів (n=10)	52,167 ± 1,343	
9. Контроль 20 тижнів (n=8)	30,050 ± 1,016	
10. ВКД 20 тижнів (n=13)	50,669 ± 1,346	
Статистичний показник	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{5-6} < 0,05$ $p_{7-8} < 0,05$ $p_{9-10} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{2-6} > 0,05$ $p_{2-8} < 0,05$	$p_{2-10} < 0,05$ $p_{4-6} > 0,05$ $p_{4-8} > 0,05$ $p_{4-10} > 0,05$ $p_{6-8} > 0,05$ $p_{6-10} > 0,05$ $p_{8-10} > 0,05$

Примітка: n – кількість тварин.

При цьому зафіксовано кореляційний зв'язок між масою вісцерального жиру та вмістом ТБК-реактивів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів ($r=0,69$; $p=0,005$). Це свідчить про активацію ПОЛ у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов абдомінального ожиріння.

Посилення процесів вільнорадикального окиснення супроводжується розвитком ендогенної інтоксикації [28, 40]. Чи не найважливішою складовою різноманітних за хімічною природою компонентів ендогенної інтоксикації є молекули середньої маси (МСМ), які є продуктами деградації білків та їхніх комплексів і відіграють роль ендотоксинів. МСМ здатні з'єднуватися і інгібувати рецептори клітин, негативно впливаючи на їх метаболізм. Багато авторів розглядають саме МСМ універсальним біохімічним маркером, що відображає рівень патологічного білкового

метаболізму і корелює з основними клінічними і лабораторними критеріями метаболічних порушень [45, 61].

Встановлено, що на 3-й тиждень вживання ВКД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів вміст МСМ залишався на рівні контрольних значень (таблиця 3.11).

Таблиця 3.11

Вміст молекул середньої маси у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов висококалорійної дієти, (M±m)

Групи тварин	Молекули середньої маси, у. о.	
1. Контроль 3 тижні (n=10)	0,136 ± 0,005	
2. ВКД 3 тижні (n=10)	0,140 ± 0,005	
3. Контроль 10 тижнів (n=10)	0,135 ± 0,005	
4. ВКД 10 тижнів (n=10)	0,201 ± 0,005	
5. Контроль 12 тижнів (n=10)	0,138 ± 0,006	
6. ВКД 12 тижнів (n=10)	0,208 ± 0,005	
7. Контроль 15 тижнів (n=10)	0,140 ± 0,007	
8. ВКД 15 тижнів (n=10)	0,214 ± 0,007	
9. Контроль 20 тижнів (n=8)	0,141 ± 0,005	
10. ВКД 20 тижнів (n=13)	0,217 ± 0,006	
Статистичний показник	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{5-6} < 0,05$ $p_{7-8} < 0,05$ $p_{9-10} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{2-6} > 0,05$ $p_{2-8} < 0,05$	$p_{2-10} < 0,05$ $p_{4-6} > 0,05$ $p_{4-8} > 0,05$ $p_{4-10} > 0,05$ $p_{6-8} > 0,05$ $p_{6-10} > 0,05$ $p_{8-10} > 0,05$

Примітка: n – кількість тварин.

Однак на 10 тиждень перебування на ВКД достовірно підвищувався у 1,49 разу ($p < 0,05$) вміст МСМ порівняно з контролем, на 12-й тиждень ВКД вміст МСМ достовірно збільшувався у 1,51 разу ($p < 0,05$) по відношенню до контрольних щурів, на 15 тиждень ВКД – у 1,53 разу ($p < 0,05$), на 20 тиждень ВКД – у 1,54 разу ($p < 0,05$) відповідно (таблиця 3.11).

Отже, за умов абдомінального ожиріння у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів отримано достовірне збільшення вмісту МСМ, що вірогідно свідчить про розвиток ендотоксикозу.

Для оцінки стану антиоксидантної системи у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів досліджували активність СОД та каталази. СОД – ключовий фермент антиоксидантної системи, що каталізує реакцію диспропорціонування аніон-радикалів кисню [215, 33]. Каталаза – фермент класу оксидоредуктаз, що розкладає перекис водню з утворенням води і молекулярного кисню [59].

Встановлено, що на 3-й тиждень вживання ВКД показники активності СОД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів не відрізнялися від значень контрольних щурів (таблиця 3.12).

Таблиця 3.12

Активність супероксиддисмутази в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов висококалорійної дієти, ($M \pm m$)

Групи тварин	Активність супероксиддисмутази, од/г
1	2
1. Контроль 3 тижні (n=10)	0,827 ± 0,015
2. ВКД 3 тижні (n=10)	0,815 ± 0,015
3. Контроль 10 тижнів (n=10)	0,820 ± 0,016
4. ВКД 10 тижнів (n=10)	1,107 ± 0,007

1	2	
5. контроль 12 тижнів (n=10)	0,850 ± 0,014	
6. ВКД 12 тижнів (n=10)	0,926± 0,010	
7. Контроль 15 тижнів (n=10)	0,828 ± 0,013	
8. ВКД 15 тижнів (n=10)	0,556± 0,028	
9. Контроль 20 тижнів (n=8)	0,834 ± 0,016	
10. ВКД 20 тижнів (n=13)	0,442 ± 0,013	
Статистичний показник	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{5-6} < 0,05$ $p_{7-8} < 0,05$ $p_{9-10} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{2-6} > 0,05$ $p_{2-8} < 0,05$	$p_{2-10} < 0,05$ $p_{4-6} < 0,05$ $p_{4-8} < 0,05$ $p_{4-10} < 0,05$ $p_{6-8} < 0,05$ $p_{6-10} < 0,05$ $p_{8-10} < 0,05$

Примітка: n – кількість тварин.

Тоді як на 10-й тиждень перебування на ВКД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів активність СОД достовірно збільшувалась у 1,35 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем (таблиця 3.12). На 12-й тиждень експерименту у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів активність СОД залишалась достовірно збільшеною у 1,09 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем (таблиця 3.12).

На 15-й тиждень ВКД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів спостерігалось достовірне зменшення у 1,48 разу ($p < 0,05$) цього показника порівняно з контролем і залишалось достовірно зниженим у 1,87 разу ($p < 0,05$) на 20 тиждень вживання ВКД (таблиця 3.12).

За умов ВКД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів на 3-й тиждень експерименту активність каталази не відрізнялась від значень контрольних щурів (таблиця 3.13).

Таблиця 3.13

Активність каталази в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов висококалорійної дієти, (M±m)

Групи тварин	Активність каталази, нкат/г	
1. Контроль 3 тижні (n=10)	2,930 ± 0,063	
2. ВКД 3 тижні (n=10)	2,970 ± 0,080	
3. Контроль 10 тижнів (n=10)	3,010 ± 0,087	
4. ВКД 10 тижнів (n=10)	2,411 ± 0,058	
5. контроль 12 тижнів (n=10)	2,957 ± 0,055	
6. ВКД 12 тижнів (n=10)	2,278 ± 0,058	
7. Контроль 15 тижнів (n=10)	2,890 ± 0,066	
8. ВКД 15 тижнів (n=10)	2,131 ± 0,063	
9. Контроль 20 тижнів (n=8)	2,880 ± 0,097	
10. ВКД 20 тижнів (n=13)	1,906 ± 0,059	
Статистичний показник	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{5-6} < 0,05$ $p_{7-8} < 0,05$ $p_{9-10} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$ $p_{2-6} > 0,05$ $p_{2-8} < 0,05$	$p_{2-10} < 0,05$ $p_{4-6} > 0,05$ $p_{4-8} > 0,05$ $p_{4-10} > 0,05$ $p_{6-8} > 0,05$ $p_{6-10} < 0,05$ $p_{8-10} > 0,05$

Примітка: n – кількість тварин.

На 10-й тиждень експерименту у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів активність каталази достовірно знижувалась у 1,25 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Активність каталази залишалась достовірно зниженою порівняно зі значеннями активності цього ферменту у контрольних щурів протягом усього експерименту (таблиця 3.13).

Отримані дані свідчать про порушення механізмів антиоксидантного захисту тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів на фоні активації вільнорадикальних процесів, про що свідчить достовірне збільшення вмісту ОМП та ТБК-реактивів.

Збільшення активності СОД на 10 та 12 тиждень вживання ВКД у тканинах слинних залоз щурів на фоні зниженої активності каталази, може бути джерелом гідроксильного радикалу, що утворюється з пероксиду водню. Гідроксильний радикал має найвищу реакційну здатність серед активних кисневих метаболітів, що посилює процеси ВРО біомолекул, викликає накопичення токсичних продуктів та пошкодження молекул, мембран, тканин. Утворений гідроксильний радикал атакує саму білкову молекулу СОД, призводячи до її фрагментації і втрати активності [59], що пояснює подальше зниження активності СОД у тканинах слинних залоз на 15 та 20 тиждень ВКД.

Отримані дані дозволяють нам стверджувати, що за умов ВКД у тканинах слинних залоз щурів порушується окисно-антиоксидантна рівновага, про що свідчить накопичення вмісту ОМП та ТБК-реактивів 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.

Отже тривале перебування на ВКД протягом 20 тижнів призводить до достовірного накопичення вісцерального жиру у щурів та розвитку абдомінального ожиріння, і, як наслідок, до патологічних змін у тканинах слинних залоз, а саме: пригнічення процесів синтезу регуляторних

поліамінів та α -амілази, розвитку дисбалансу протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом, підвищення загальної активності NO-синтази та накопичення NO_2^- , активації вільнорадикальних процесів на фоні виснаження ферментних антиоксидантних систем. Ці зміни свідчать про розвиток оксидативного стресу з подальшим протеолізом пошкоджених структур тканин, розвитком ендотоксикозу, пригніченням білоксинтезуючої функції слинних залоз внаслідок зниження синтезу регуляторних поліамінів та α -амілази, активації NO-ергічної системи в тканинах слинних залоз щурів. Одночасно з цим відбулось накопичення в слинних залозах NO_2^- , метаболіту циклічних перетворень оксиду азоту та можливого субстрату для синтезу NO за рахунок нітритредуктазних систем.

Для дослідження патологічних змін у слинних залозах за умов абдомінального ожиріння виконали морфологічні дослідження через 20 тижнів перебування на ВКД.

Встановлено, що морфологічні зміни переважно відмічаються в ацинусах піднижньощелепних слинних залоз за умов ВКД (рис. 3.1). При цьому набряк міжацинарної сполучної тканини виражений слабніше, ніж за умов глутамат-індукованого ожиріння. Дистрофічні процеси в ацинусах характеризуються переходом зернистої дистрофії у гіаліно-краплинну дистрофію.

На відміну від зернистої дистрофії, гіаліно-краплинна проявляється наявністю дрібних еозинофільних зерен. Гіаліно-краплинна дистрофія є наслідком зернистої дистрофії і є незворотною, яка завершується некрозом клітин. 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 (рис. 3.2).

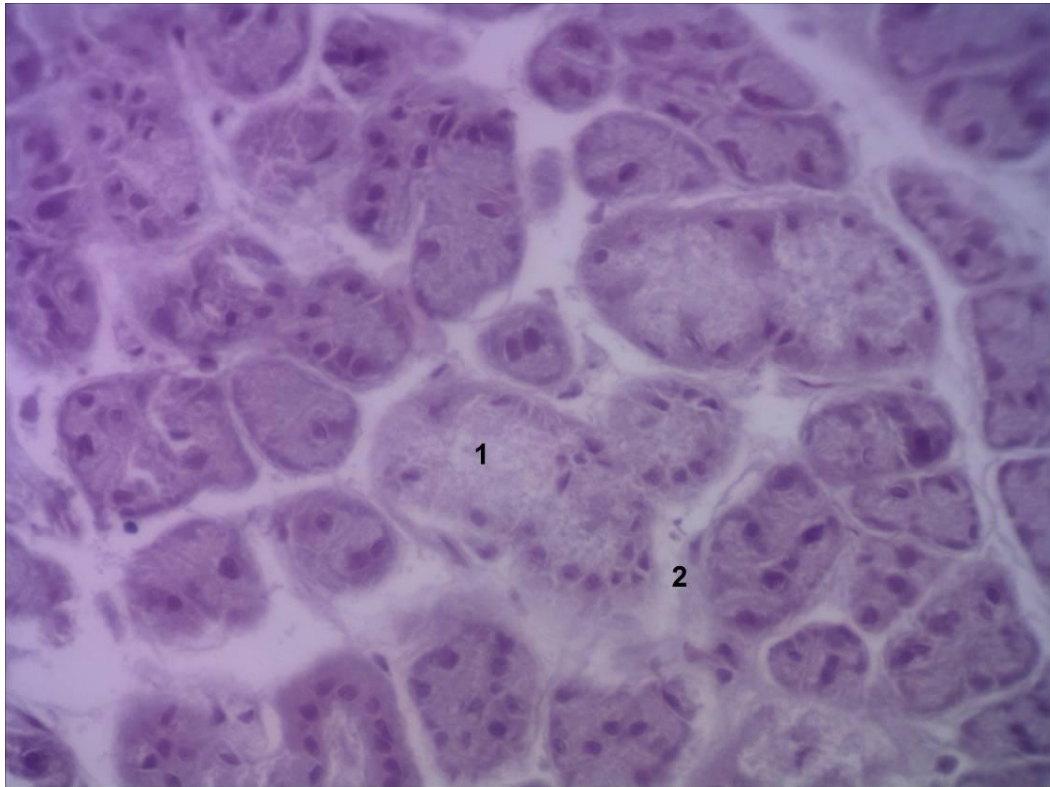


Рис. 3.1. Часточки піднижньощелепної слинної залози щура через 20 тижнів перебування на висококалорійній дієті. Зabarвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення: x 200:

- 1 – зерниста та гіаліно-краплинна дистрофія епітеліоцитів ацинусів;
- 2 – сполучна тканина навколо ацинусів.

Одночасно в цих протоках, представлених циліндричними епітеліоцитами, зустрічаються поодинокі фігури мітозів, що свідчить про збережену регенеративну властивість внутрішньодолькових протоків.

Таким чином, довготривале перебування на ВКД викликає патологічні зміни у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів, що підтверджені морфологічними дослідженнями, а саме: дистрофічними процесами в ацинусах та незначними дистрофічними змінами у внутрішньодолькових вставних відділах.

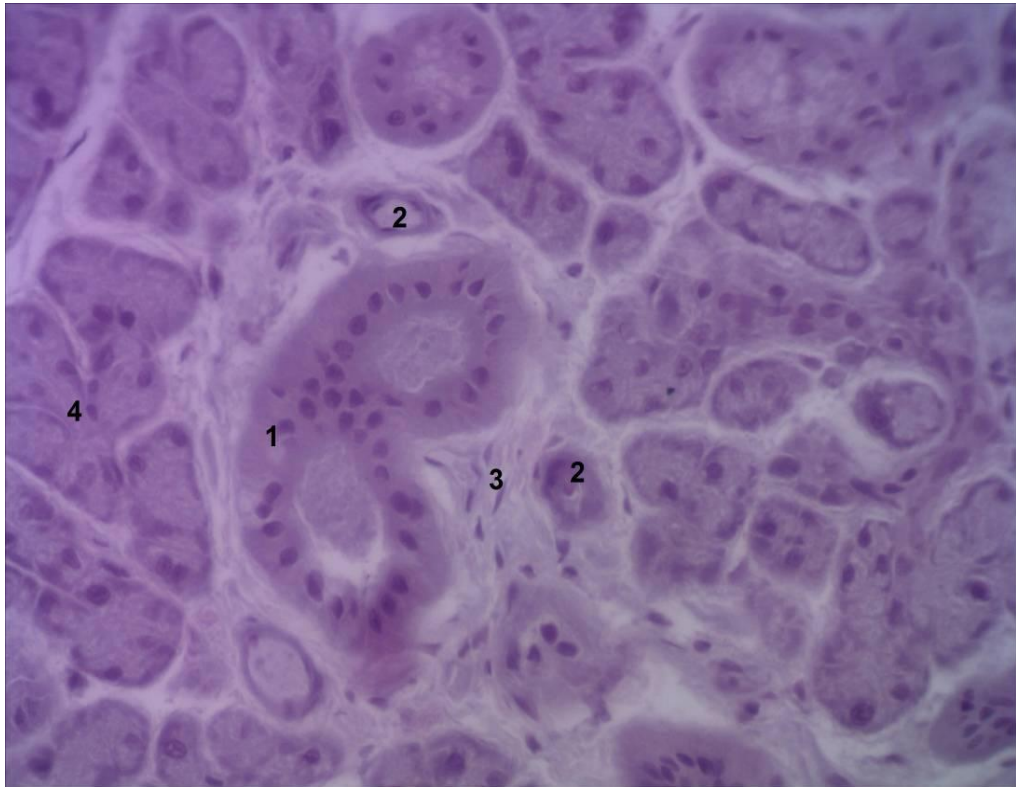


Рис. 3.2. Часточки піднижньощелепної слинної залози щура через 20 тижнів перебування на висококалорійній дієті. Зabarвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення: x 200:

1. міждолькова протока з наявністю слизових пробок;
2. артеріоли;
3. периваскулярна сполучна тканина з незначним набряком;
4. зерниста дистрофія епітеліоцитів ацинусів.

Матеріали цього розділу оприлюдненні в статтях і тезах:

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.

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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

8. 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.

9. 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 научної конференції. – Одеса. – 19-20 июня, 2014. – С. 85-86.

10. 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.

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ ГЛУТАМАТ-ІНДУКОВАНОГО ОЖИРІННЯ НА ТКАНИНИ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ

Натепер вплив глутамат-індукованого ожиріння на органи травного тракту, зокрема, на слинні залози вивчений недостатньо, а дані літератури з цієї проблеми майже відсутні. Тому метою цього розділу було вивчення метаболічних змін у тканинах слинних залоз за умов глутамат-індукованого ожиріння.

4.1. Зміни маси тварин, індексу маси тіла та маси вісцерального жиру у щурів з глутамат-індукованим ожирінням

Встановлено, що введення новонародженим щурам глутамату натрія призводить до розвитку ожиріння у 4-х місячному віці. Виявлено, що маса контрольних щурів становила $(251,11 \pm 6,31)$ г (таблиця 4.1).

Маса у щурів II групи, яким вводили глутамат натрію, достовірно збільшилася у 1,11 разу ($p < 0,05$) порівняно з тваринами контрольної групи (таблиця 4.1).

Встановлено, що ІМТ у контрольних щурів – $(0,57 \pm 0,02)$ г/см² (таблиця 4.1). У щурів II групи, яким вводили глутамат натрію, ІМТ достовірно підвищився у 1,21 ($p < 0,05$) разу порівняно з тваринами контрольної групи (таблиця 4.1).

Маса вісцерального жиру у контрольних щурів становила $(2,73 \pm 0,23)$ г (таблиця 4.1). Маса вісцерального жиру у щурів II групи, яким вводили глутамат натрію, достовірно збільшилася у 5,75 разу ($p < 0,05$) порівняно з тваринами контрольної групи (таблиця 4.1). Це свідчить про розвиток ожиріння.

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

Групи тварин	Маса щурів, г	Індекс маси тіла, 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*

Примітка. Тут і далі: *статистично достовірна різниця (p < 0,05)

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 [162, 141]. За фізіологічних умов, лептин, впливаючи на гіпоталамус, викликає зменшення споживання їжі, і відповідно маси тіла. Встановлено наявність рецепторів до лептину в аркуатних ядрах гіпоталамусу [47]. У дорослих 4-х місячних щурів розвивається ожиріння з порушенням контролю між споживанням їжі і витратами енергії [119, 162, 92].

Таким чином, одержані результати говорять про те, що глутамат натрію може бути однією з причин розвитку ожиріння.

За нашими даними та даними наших співавторів [27], вміст лептину у жировій тканині контрольних щурів становив (22,66±3,89) нг/г. Вміст лептину у жировій тканині щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння становив (35,09±4,76) нг/г. Вміст лептину у жировій тканині щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння вірогідно підвищився у 1,55 разу порівняно з контролем (p<0,05).

За нашими даними та даними наших співавторів [27], рівень адипонектину у сироватці крові контрольних щурів становив $(6,25 \pm 0,65)$ мкг/мл. Рівень адипонектину у сироватці крові щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння становив $(4,27 \pm 0,93)$ мкг / мл. У сироватці крові щурів вірогідно знижувався у 1,46 разу ($p < 0,05$) рівень адипонектину порівняно із щурами, яким не моделювали глутамат-індуковане ожиріння.

Отримані дані узгоджуються з літературними, згідно з якими підвищення маси тіла супроводжується підвищенням секреції лептину та зниженням продукції адипонектину [201, 11, 66].

Таким чином, за умов глутамат-індукованого ожиріння у щурів спостерігається дисбаланс продукції жировою тканиною таких адипокінів як лептин і адипонектин.

4.2. Зміни білоксинтезуючої функції піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння

Для дослідження процесів проліферації клітин та синтезу білків у піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння визначали активність ОДК.

За результатами дослідження, у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин активність ОДК становила $(369,75 \pm 12,36)$ нмоль/г \times хв (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2

Активність орнітиндекарбоксилази в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння, (M \pm m)

Групи тварин	Активність орнітиндекарбоксилази, нмоль/г \times хв.
1. Контроль (n=9)	$369,75 \pm 12,36$
2. Ожиріння (n=11)	$283,89 \pm 6,51^*$

Нами встановлено, за умов глутамат-індукованого ожиріння у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів достовірно зменшувалась активність ОДК у 1,3 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем (таблиця 4.2).

Для визначення функціональних можливостей слинних залоз досліджували активність α -амілази в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння.

За результатами дослідження, у тканинах піднижньощелепних слинних залозах контрольних щурів активність α -амілази становила ($83,90 \pm 1,36$) мг/год \times г (таблиця 4.3).

Таблиця 4.3

Активність α -амілази в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння, (M \pm m)

Групи тварин	Активність α -амілази, мг / год \times г
1. Контроль (n=9)	83,90 \pm 1,36
2. Ожиріння (n=11)	66,12 \pm 0,76*

За умов глутамат-індукованого ожиріння активність α -амілази в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів вірогідно знижувалась у 1,27 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

За літературними даними, автономна нервова система регулює секрецію α -амілази слинними залозами [108]. Подразнення парасимпатичних нервів викликає виділення великої кількості рідкої слини, в якій міститься багато мінеральних солей і порівняно мало органічних речовин. Домінування симпатичної іннервації слинних залоз призводить до секреції слини, багатої на органічні речовини і білки [112, 39]. За даними наукових праць, моделювання глутамат-індукованого ожиріння у щурів супроводжується зниженням активності симпатичної

нервової системи [119, 147, 164], що може бути однією з причин зниження активності α -амілази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов ожиріння, викликаного дією глутамату натрію.

Отже, за умов глутамат-індукованого ожиріння у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів відбувається пригнічення синтезу регуляторних поліамінів, нуклеїнових кислот та білків, про що свідчить достовірне зниження активності ОДК та α -амілази.

Таким чином, ожиріння, викликане дією глутамату натрію, здійснює катаболічний вплив на обмін білків у тканинах піднижньощелепних слинних залоз. Зниження активності орнітиндекарбоксилази та α -амілази можна також пояснити активацією протеолітичних процесів, про що свідчить достовірне зростання протеїназ на тлі зниження антитриптичної активності.

4.3. Протеїназно-інгібіторний потенціал тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння

Протеоліз - гідролітичне розщеплення пептидних зв'язків у білках і пептидах - являє собою одну з найскладніших систем організму, що включає велику кількість різноманітних протеолітичних ферментів і безліч факторів, які регулюють їх активність. До особливостей, що ускладнюють розуміння ролі протеолітичної деградації білків слід віднести не тільки величезну кількість різних білків і пептидів, які піддаються протеолізу, але і різну ступінь деградації їх молекул. У результаті пострасляційного протеолізу молекул білків, з них можуть генеруватися фрагменти різної величини, що володіють різними біологічними властивостями. У цьому зв'язку важливо підкреслити, що протеїнази функціонують як для створення біологічно активних молекул білків і пептидів, так і для їх руйнування. Разом з синтезом білка, процес його деградації є необхідним

для адаптації клітин до внутрішньоклітинних програм і сигналів, а також до постійно змінюваних умов [104, 2].

При некерованому протеолізі відбувається деструкція клітин, активація систем згортання, фібринолізу, комплементу і кініногенеза [21, 77].

Для дослідження протеїназно-інгібіторного потенціалу тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння визначали загальну протеолітичну та загальну антитриптичну активність у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів.

Встановлено, що у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних щурів загальна протеолітична активність становила $(0,47 \pm 0,01)$ мкмоль/г \times хв. (таблиця 4.4).

Таблиця 4.4

Загальна протеолітична активність тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння, (M \pm m)

Групи тварин	Загальна протеолітична активність, мкмоль/г \times хв
1. Контроль (n=9)	0,47 \pm 0,01
2. Ожиріння (n=11)	0,62 \pm 0,01*

За умов глутамат-індукованого ожиріння у тканинах слинних залоз щурів вірогідно підвищувалась у 1,32 разу ($p < 0,05$) загальна протеолітична активність порівняно з контролем (таблиця 4.4).

У тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних щурів загальна антитриптична активність становила $(42,87 \pm 0,77)$ г/кг (таблиця 4.5). За умов моделювання глутамат-індукованого ожиріння в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів вірогідно знижувалась загальна антитриптична активність в 1,24 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем (таблиця 4.5).

Загальна антитриптична активність тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння, (M±m)

Групи тварин	Загальна антитриптична активність, г/кг
1. Контроль (n=9)	42,87±0,77
2. Ожиріння (n=11)	34,62±0,64*

Ці показники свідчать про те, що за умов ожиріння, викликаного дією глутамату натрію, активуються протеолітичні процеси в тканинах слинних залоз на фоні зниження рівня інгібіторів протеаз.

Таким чином, за умов глутамат-індукованого ожиріння у піднижньощелепних слинних залозах щурів виникає дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом.

4.4. Зміни NO-ергічної системи тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння

Оксид азоту є одним з важливих регуляторів внутрішньо- та міжклітинних процесів у живих організмах [7, 33]. Важливе значення у розвитку патологічних змін при ожирінні має дисбаланс продукції оксиду азоту. За даними літератури, при ожирінні спостерігається надмірна продукція оксиду азоту під дією прозапальних цитокінів, що надмірно продукуються жировою тканиною [96, 178]. В останні роки слинні залози розглядаються як важливий орган, що відіграє провідну роль у механізмах ауторегуляції кількості оксиду азоту у органах системи травлення за фізіологічних умов [86, 146]. За даними Костенко В.О. та співавторів [76], дисрегуляторні розлади у функціонуванні циклу оксиду азоту виявляються під час розвитку ішемічних і запальних процесів у слинних залозах. За даними наукових праць, за умов утворення надлишкової кількості NO в організмі активність NO-синтази (головним чином за рахунок iNOS) у

тканинах слинних залоз значно підвищується, спричиняючи збільшення продукції супероксиданіон радикалу, активності ПОЛ, зниження антиоксидантного захисту [38]. Проте вплив ожиріння на NO-ергічну систему слинних остаточно не з'ясований.

Для дослідження стану NO-ергічної системи у тканинах слинних залоз щурів за умов ожиріння, викликаного дією глутамату натрію, досліджували сумарну активність NO-синтази та вміст нітрит-йонів.

Нами встановлено, що у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин активність NO-синтази становила $(5,18 \pm 0,56)$ мкмоль $\text{NO}_2^- / (\text{г} \times \text{хв.})$ (таблиця 4.6). За умов глутамат-індукованого ожиріння у тканинах слинних залоз щурів активність NO-синтази вірогідно підвищувалась у 1,92 раза ($p < 0,05$) порівняно з контролем (таблиця 4.6).

Таблиця 4.6

Активність NO-синтази в тканинах піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння, ($M \pm m$)

Групи тварин	Активність NO-синтази, мкмоль $\text{NO}_2^- / (\text{г} \times \text{хв.})$
1. Контроль (n=9)	$5,18 \pm 0,56$
2. Ожиріння (n=11)	$9,93 \pm 0,53^*$

За результатами дослідження, у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних тварин вміст NO_2^- становив $(0,047 \pm 0,001)$ мкмоль/г (таблиця 4.7). За умов глутамат-індукованого ожиріння у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів вміст NO_2^- достовірно збільшувався у 1,53 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем (таблиця 4.7).

Таким чином, за умов глутамат-індукованого ожиріння спостерігалось підвищення активності NO-ергічної системи в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів.

Вміст нітрит-йонів у тканинах піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння, (M±m)

Групи тварин	Вміст [NO ₂ ⁻], мкмоль/г
1. Контроль (n=9)	0,047±0,001
2. Ожиріння (n=11)	0,072±0,002*

Одночасно з цим відбувалось накопичення в слинних залозах NO₂⁻, метаболіту циклічних перетворень оксиду азоту та можливого субстрату для синтезу NO за рахунок нітритредуктазних систем.

4.5. Вплив глутамат-індукованого ожиріння на розвиток оксидативного стресу в тканинах піднижньощелепних слинних залозах щурів

Загальновідомо, що в патогенезі найбільш поширених захворювань людини (патологія серцево-судинної, ендокринної системи, дихання, злоякісних новоутворень) є чітко виражена вільно-радикальна фаза. Також встановлена провідна роль АФК як ініціаторів реакцій ВРО, які викликають окисну модифікацію ліпідів, білків, нуклеїнових кислот, що в ході розвитку патологічного процесу призводить до загибелі клітини за апоптотичним або некротичним механізмом [4, 74]. Прооксидантно-антиоксидантна рівновага є важливим механізмом гомеостазу в організмі. Активація процесів ВРО, виснаження антиоксидантного захисту призводять до оксидативного стресу [80, 85].

Враховуючи провідну роль оксидативного стресу в патогенезі ожиріння [140, 98, 194], доцільно проаналізувати стан прооксидантно-антиоксидантної системи у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння.

Для оцінки вільнорадикальних процесів досліджували рівень ТБК-реактантів в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів, які є маркером оксидативного стресу та ПОЛ [59].

За нашими даними, концентрація ТБК-реактантів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних щурів становив $(30,45 \pm 1,13)$ мкмоль/г (таблиця 4.8).

Встановлено, що у піднижньощелепних слинних залозах дослідних щурів достовірно підвищувався у 1,79 ($p < 0,05$) разу вміст ТБК-реактантів порівняно з контролем (таблиця 4.8), що свідчить про активацію процесів ПОЛ. Встановлено наявність сильного кореляційного зв'язку між ІМТ та вмістом ТБК-реактантів у тканинах піднижньощелепних слинних залозах щурів ($r=0,75$; $p=0,005$).

Таблиця 4.8

Вміст ТБК-реактантів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння, ($M \pm m$)

Групи тварин	ТБК-реактанти, мкмоль/г
1. Контроль (n=9)	$30,45 \pm 1,13$
2. Ожиріння (n=11)	$54,42 \pm 1,14^*$

Для дослідження оксидативного стресу визначали вміст ОМП у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння.

За нашими даними, вміст ОМП у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних щурів складав $(0,16 \pm 0,01)$ у.о. (таблиця 4.9). Встановлено, що у тканинах піднижньощелепних слинних залоз дослідних щурів достовірно підвищувався у 1,44 ($p < 0,05$) разу вміст ОМП порівняно з контролем (таблиця 4.9), що є найбільш раннім маркером оксидативного стресу.

**Вміст окисно-модифікованих протеїнів у тканинах
піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-
індукованого ожиріння, (M±m)**

Групи тварин	Окисно-модифіковані протеїни, у.о.
1. Контроль (n=9)	0,16±0,01
2. Ожиріння (n=11)	0,23±0,01*

При кореляційному аналізі виявлений достовірний зв'язок між ІМТ та вмістом ОМП у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів ($r=0,67$; $p<0,05$).

Найважливішим наслідком ОМП є інактивація ферментів, підвищена чутливість модифікованих білків до протеолізу [59, 60]. Отримані результати співпадають з літературними, де повідомляється, що при ожирінні спостерігається підвищення карбонілювання білків, при цьому рівень карбонілювання білків позитивно корелює з ІМТ [148].

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

Загальновідомо, що посилення ВРО супроводжується порушенням структури і функцій біомембран, наслідком якого є пошкодження мембран лізосом, вивільнення лізосомальних ферментів з наступним гідролізом біомолекул. Надмірна активація протеолітичних ферментів супроводжується збільшенням вмісту МСМ, що відображають ступінь метаболічної ендогенної інтоксикації [45, 60, 61].

Встановлено, що вміст МСМ у тканинах піднижньощелепних слинних залоз контрольних щурів складав $(0,17 \pm 0,01)$ у. о. (таблиця 4.10). За умов глутамат-індукованого ожиріння у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів достовірно збільшувався у 1,41 ($p<0,05$) разу вміст МСМ порівняно з контролем (таблиця 4.10), що свідчить про посилення

протеолітичних процесів і катаболізму білків у тканинах піднижньощелепних залоз.

Таблиця 4.10

Вміст молекул середньої маси у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння, (M±m)

Групи тварин	Молекули середньої маси, у. о.
1. Контроль (n=9)	0,17 ± 0,01
2. Ожиріння (n=11)	0,24 ± 0,01*

Значна частина МСМ за будовою подібна до регуляторних пептидів, які здатні з'єднуватися і блокувати рецептори будь-якої клітини, неадекватно впливаючи на її метаболізм і функції [45, 40].

Для дослідження антиоксидантної системи тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів визначали активність СОД та каталази.

СОД, захищаючи клітину від шкідливої дії одного з основних прооксидантів – супероксиду, відіграє ключову роль в антиоксидантному захисті організму [64, 33]. За нашими даними, активність СОД піднижньощелепних слинних залоз контрольних щурів складала (0,79 ± 0,01) у.о. (таблиця 4.11).

Таблиця 4.11

Активність СОД в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння, (M±m)

Групи тварин	Активність супероксиддисмутази, од/г
1. Контроль (n=9)	0,79±0,01
2. Ожиріння (n=11)	0,43±0,01*

Встановлено, що у піднижньощелепних слинних залозах дослідних щурів достовірно зменшувалась у 1,84 ($p < 0,05$) разу активність СОД порівняно з контролем (таблиця 4.9).

Каталаза – фермент групи антиоксидантних ферментів, що розщеплює перекис водню на молекулярний кисень та воду, надмірна кількість якого проявляє виражений цитотоксичний ефект [4].

Виявлено, що за умов глютамат-індукованого ожиріння у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів активність каталази вірогідно знижувалась у 1,53 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем (таблиця 4.12).

Отримані дані свідчать про зниження антиоксидантного потенціалу у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов експериментального ожиріння, викликаного дією глютамату натрію.

Таблиця 4.12

Активність каталази в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глютамат-індукованого ожиріння, ($M \pm m$)

Групи тварин	Активність каталази, нкат/г
1. Контроль (n=9)	2,68±0,09
2. Ожиріння (n=11)	1,76±0,05*

Таким чином, моделювання глютамат-індукованого ожиріння у щурів призводить до дисбалансу про- та антиоксидантної систем та розвитку оксидативного стресу, що супроводжується ендотоксикозом.

Отже, глютамат-індуковане ожиріння призводить до патологічних змін у тканинах слинних залоз, а саме: пригнічення синтезу регуляторних поліамінів та α -амілази, розвитку дисбалансу протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом, активації NO-синтази та накопичення NO_2^- , активації вільно радикальних процесів на фоні виснаження антиоксидантних систем. Це свідчить про пригнічення

білоксинтезуючої функції, розвиток оксидативного та нітрозативного стресу з подальшим протеолізом пошкоджених структур клітин.

Для оцінки патологічних змін у слинних залозах за умов глутамат-індукованого ожиріння виконали морфологічні дослідження тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів.

Проведені мікроскопічні дослідження щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння при забарвленні гематоксиліном і еозином представлені на рис. 4.1.

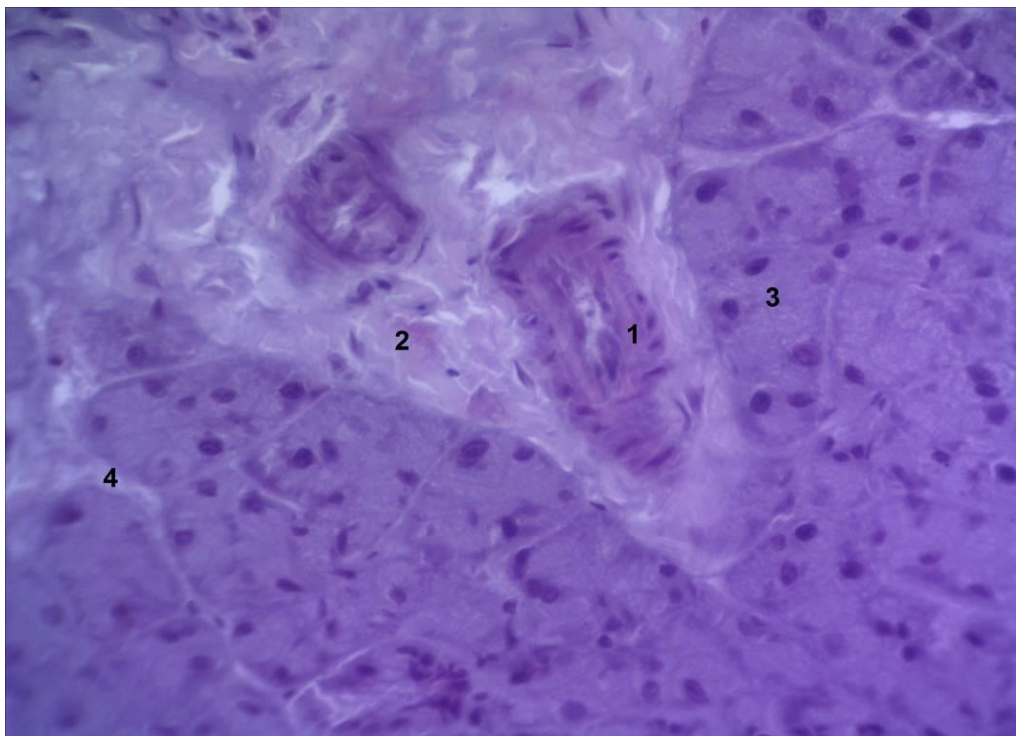


Рис. 4.1. Часточка піднижньощелепної слинної залози щура з експериментальним глутамат-індукованим ожирінням. Забарвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення: x 200:

- 1 – артеріола;
- 2 – периваскулярний набряк сполучної тканини;
- 3 – ацинуси з зернистою дистрофією епітеліоцитів;
- 4 – звужений просвіт протоків.

Встановлено, що в піднижньощелепній слинній залозі за умов глутамат-індукованого ожиріння спостерігається звуження просвіту артеріол за рахунок середнього гладком'язового шару, при цьому периваскулярна сполучна тканина набрякла з поодинокими фібробластами та фіброцитами. За рахунок набряку сполучної тканини змінюється гістоструктура протокової та ацинарного відділів піднижньощелепних слинних залоз.

В протоковій частині спостерігається звуження просвіту за рахунок збільшення в об'ємі циліндричних клітин. В ацинарному відділі відмічається відсутність просвіту і наявність у цитоплазмі клітин рожевих гранул білка. За рахунок нерівномірного накопичення секрету в ацинусах, ядра клітин розташовуються на різному рівні по відношенню до базальної мембрани.

Це свідчить про порушення секреторної функції як ацинусів, так і протокової частини слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння.

Проведені мікроскопічні дослідження у щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння представлені на рис. 4.2. Встановлено значні розлади кровообігу, а також некробіотичні процеси. Так, артеріоли спазмовані із звуженим просвітом, навколо них відзначається виражений периваскулярний набряк сполучної тканини, який розповсюджується навідь на перидуктальну тканину. Завдяки цьому вставні протоки також мають звужений простір і нечітко виражену базальну мембрану.

В ацинарному відділі піднижньощелепних слинних залоз визначається вакуольна дистрофія з наявністю дрібних вакуолей навколо ядер, за рахунок цього зменшується об'єм ядер, а на деяких ділянках відмічаються незворотні некробіотичні процеси у вигляді коліквацийного некрозу з явищами каріопікнозу та каріоцитолізису.

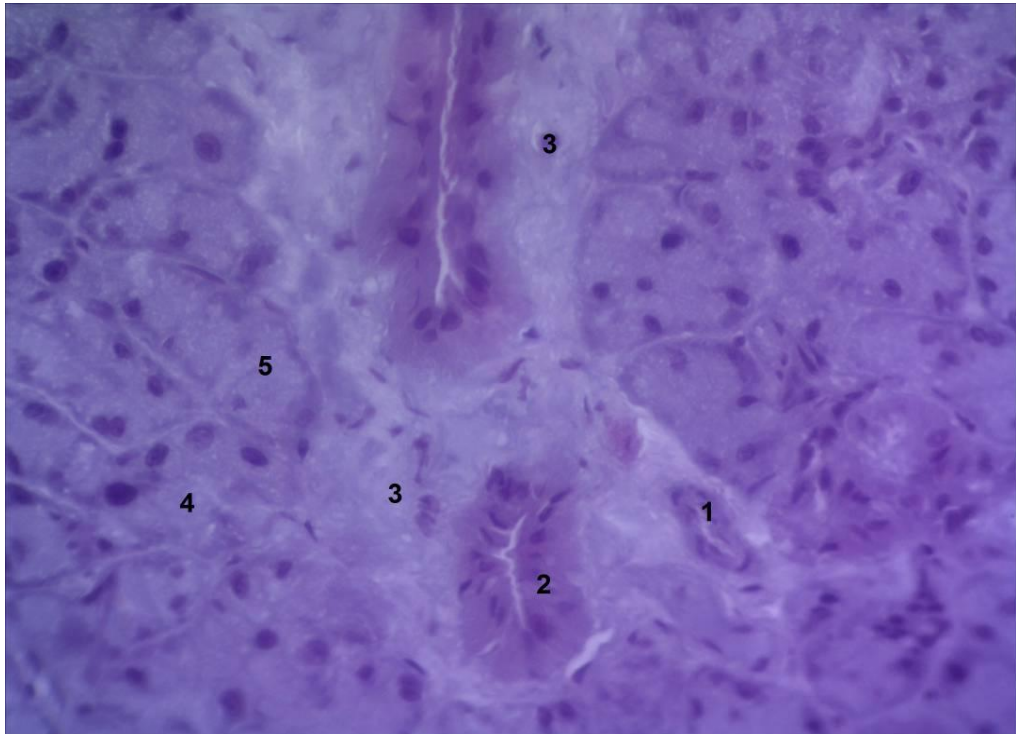


Рис. 4.2. Часточка піднижньощелепної слинної залози щура з експериментальним глутамат-індукованим ожирінням. Зabarвлення: гематоксилін і еозин. Збільшення: x 200:

1. артеріола;
2. вставна протока;
3. периваскулярний і перидуктальний набряк;
4. гідропічна дистрофія;
5. колікваційний некроз ацинусів.

Отже, проводячи підсумок проведених мікроскопічних досліджень у групі тварин за умов глутамат-індукованого ожиріння, можна стверджувати, що морфологічні зміни виражені не тільки в ацинарному, а і у протоковому відділах піднижньощелепних слинних залоз.

Матеріали цього розділу оприлюдненні в статтях і тезах:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

6. Beregova T.V. 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.

7. 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.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ожиріння є глобальною проблемою сучасного суспільства, набуває розмірів пандемії та характеризується різними негативними тенденціями медичного, демографічного та економічного характеру. Стрімке збільшення поширеності ожиріння обумовлено так званою «вестернізацією» суспільства, що позначилося на зміні способу життя зі збільшенням споживання висококалорійних продуктів, широким використанням у харчовій промисловості харчових добавок, насамперед глутамату натрію, зниженням рівня фізичної активності [114, 134, 30, 102, 90].

Встановлено зв'язок ожиріння з розвитком патології серцево-судинної системи, цукровим діабетом 2 типу, злоякісними новоутвореннями тощо [31, 62, 203, 49]. Останні дослідження також доводять, що ожиріння впливає на стан слинних залоз, викликаючи розвиток гіпосалівації [167, 185, 111].

Проте, незважаючи на ствердження факту зв'язку ожиріння зі станом слинних залоз, доступна наукова література не містить достатньо інформації щодо функціонально-морфологічних змін тканин слинних залоз за умов ожиріння. Тому сьогодні дуже актуальною залишається проблема дослідження механізмів розвитку патологічних змін у слинних залозах за умов ожиріння.

Нами вперше було проведено дослідження впливу експериментального ожиріння на тканини слинних залоз щурів шляхом використання висококалорійної дієти та введення глутамату натрію.

Встановлено, що перебування на ВКД у щурів протягом 20 тижнів призводить до достовірного збільшення маси вісцерального жиру у 1,93

разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем, без вірогідних змін, наприкінці експерименту, ІМТ.

Таким чином, тривале перебування на ВКД протягом 20 тижнів призводить до накопичення вісцерального жиру та характеризується розвитком абдомінального ожиріння.

Важливим дослідженням метаболічних змін у тканинах слинних залоз щурів за умов абдомінального ожиріння є визначення активності ОДК. Піридоксаль-5'-фосфат-залежний фермент ОДК каталізує перетворення L-орнітину в путресцин - перша реакція, що лімітує швидкість біосинтезу поліамінів, індуковане утворення яких, викликаючи хвилю конформаційних змін у структурі макромолекул, контролює активність клітин і їх диференціацію [18, 116, 182].

За умов ВКД на 3-й тиждень від початку експерименту у піднижньощелепних слинних залозах щурів активність ОДК залишалась на рівні значень у контрольних щурів. На 10-й тиждень вживання ВКД спостерігалось достовірне зростання у 1,15 разу ($p < 0,05$) активності ОДК порівняно з контролем. За умов ВКД на 12-й тиждень експерименту активність ОДК не відрізнялась від значень у контрольних щурів. На 15-й тиждень перебування на ВКД активність ОДК достовірно знижувалась у 1,29 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем. На 20-й тиждень вживання ВКД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз активність ОДК залишались достовірно зниженою у 1,39 разу ($p < 0,05$) порівняно з контрольними тваринами.

Достовірне зростання активності ОДК на 10-й тиждень експерименту у тканинах піднижньощелепних слинних залоз можна розглядати як компенсаторний механізм позитивної регуляції синтезу даного ферменту, пов'язаний з активацією вільнорадикальних процесів та розвитком оксидативного стресу. Повідомляється, що експресія ОДК стимулюються вільними радикалами, а блокуються антиоксидантами [18]. Подальше зниження активності ОДК можна пояснити накопиченням поліамінів у

тканинах слинних залоз, які здійснювали гальмівний вплив на ОДК та активацією протеолітичних процесів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів.

Отже, за умов абдомінального ожиріння у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів відбувається пригнічення синтезу регуляторних поліамінів, білків, нуклеїнових кислот.

Вивчено активність α -амілази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов абдомінального ожиріння з метою дослідження білоксинтезуючої функції слинних залоз. Фермент слинна α -амілаза є основним ферментом слини, що здійснює травну функцію та складає значну частину білка, що синтезується слинними залозами [97].

За умов вживання ВКД на 3-й тиждень від початку експерименту у піднижньощелепних слинних залозах щурів активність α -амілази залишалась на рівні значень контрольних тварин. На 10-й тиждень перебування на ВКД спостерігалось достовірне зростання у 1,07 разу ($p < 0,05$) активності α -амілази порівняно з контролем. За умов вживання ВКД на 12-й тиждень експерименту спостерігалось достовірне зменшення активності α -амілази у 1,14 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем. На 15 тиждень перебування на ВКД активність α -амілази достовірно знижувалась у 1,26 разу ($p < 0,05$) 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.

За даними наукових праць, ожиріння, асоційоване з висококалорійним харчуванням, особливо з високим вмістом вуглеводів, призводить до активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі і активації симпатичної нервової системи [214, 147, 164]. Можна припустити, що підвищення активності α -амілази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів на 10 тижні експерименту може бути наслідком активації компенсаторних механізмів у відповідь на

вживання ВКД. Подальше зниження активності α -амілази можна пояснити активацією вільнорадикальних та протеолітичних процесів у піднижньощелепних слинних залозах.

Отримані дані свідчать про те, що довготривале перебування на ВКД призводить до зниження функціональних резервів слинних залоз, що характеризується зниженням процесів біосинтезу білка.

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

Одним з фундаментальних досягнень науки є визначення протеолізу як особливої форми фізіологічної регуляції [21]. Деградація білків є однонаправленим процесом, який постачає амінокислоти для синтезу білка, а також головним посттрансляційним механізмом контролю концентрацій безлічі специфічних регуляторних білків. Тим самим протеоліз залучений в різноманітні процеси, такі як мітотичний клітинний цикл, необхідне переключення шляхів обміну речовин, відповідь на пошкодження ДНК, постачання поживними речовинами і адаптація до зміни умов, у тому числі до змін у харчуванні, ремоделювання тканин, розвиток захисних реакцій, серед яких згортання крові, фібриноліз і багато інших. Крім того, деградація білків слугує видаленню пошкоджених або денатурованих, а також чужорідних білків з клітини [104]. Селективний протеоліз знаходиться під нейрогенним контролем і забезпечує оптимальні умови внутрішньоклітинного гомеостазу [77, 69]. При некерованому протеолізі відбувається деструкція клітин, активація систем згортання, фібринолізу, комплементу і кініногенезу [21, 104]. Розуміння ролі взаємодії компонентів протеїназно-інгібіторної системи служить важливою ланкою у з'ясуванні молекулярних основ патології. Тому для оцінки метаболічних змін у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов абдомінального ожиріння визначали протеїназно-

інгібіторний потенціал шляхом дослідження загальної протеолітичної та загальної антитриптичної активності.

Досліджуючи протеїназно-інгібіторний потенціал у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов абдомінального ожиріння, одержали наступні результати: на 3-й тиждень перебування на ВКД загальна протеолітична активність у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів залишалась на рівні значень контрольних щурів, на 10-й тиждень перебування на ВКД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів вірогідно підвищилась у 1,25 разу ($p < 0,05$) загальна протеолітична активність порівняно з контролем, на 12-й тиждень ВКД загальна протеолітична активність достовірно зростала у 1,34 разу ($p < 0,05$) по відношенню до контрольних щурів, на 15 тиждень ВКД – у 1,37 разу ($p < 0,05$), на 20 тиждень ВКД – у 1,3 разу ($p < 0,05$) відповідно.

У той же час на 3-й тиждень перебування на ВКД загальна антитриптична активність у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів не відрізнялась від значень контрольних щурів. Однак, 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 достовірно 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 достовірне зменшення у 1,21 разу ($p < 0,05$) досліджуваного показника порівняно з контролем і залишалось достовірно зниженим у 1,25 разу ($p < 0,05$) до кінця експерименту.

Отримані показники свідчать про те, що за умов абдомінального ожиріння у тканинах слинних залоз щурів активуються протеолітичні процеси на тлі зниження інгібіторів протеаз. Активація протеолізу на тлі зменшення інгібіторів протеїназ за умов абдомінального ожиріння є біохімічною основою патологічних змін, які, із-за ушкодження інтегральних білків клітинних і внутрішньоклітинних мембран, здатні порушувати

фундаментальні молекулярні процеси тканин піднижньощелепних слинних залоз і цілісного організму.

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

Оксид азоту – важливий біологічний медіатор, який бере участь у багатьох фізіологічних і патофізіологічних процесах. NO в організмі тварин і людини синтезується з L-аргініну під дією NO-синтаз. Молекули синтаз містять домени з оксигеназною і редуктазною активністю. За характером індукції і дії вони поділяються на декілька типів: кальцій-незалежна (індуцибельна, iNOS) NO-синтаза (2 тип) і менш потужні конститутивні кальцій-залежні і кальмодулінзалежні NO-синтази - нейрональна (1 тип, nNOS) і ендотеліальна (3 тип, eNOS) ізоформи. Конститутивні синтази знаходяться в нейронах, ендотеліоцитах, тромбоцитах, нейтрофілах та інших клітинах [68, 33, 177].

Зміни інтенсивності синтезу оксиду азоту властиві організмам за дії різних факторів і змін умов середовища, оскільки оксид азоту в багатьох випадках сприяє адаптації різних систем організму до шкідливих факторів впливу. Дія NO на клітини залежить від його кількості, що відповідно залежить від різних ізоформ NO-синтази, однак пов'язана здебільшого з iNOS. Повідомляється, що iNOS залучена у патогенез багатьох захворювань, що супроводжуються розвитком запалення [73, 86]. Встановлено, що хронічне запалення відіграє важливу роль у патогенетичних змінах при ожирінні [221, 101, 118]. Активність iNOS спочатку була визначена в макрофагах. В даний час відомо, що iNOS широко експресується в багатьох тканинах, в тому числі у м'язах, жировій тканині, печінці. Експресія iNOS активується прозапальними цитокінами, ВЖК, при ожирінні, гіперглікемії, ендотоксинами, при розвитку оксидативного стресу [62, 180]. Основною функцією NO, продукованого

iNOS, є участь в імунних процесах, зокрема у антипатогенних реакціях, неспецифічній цитотоксичності, протипухлинному захисті, відторгненні імплантатів. Висока активність цього ферменту спричиняє накопичення NO та ініціацію патологічних процесів у клітині (інгібування мітохондріальних ферментів, пошкодження ДНК і ін.). Даний механізм, вірогідно, пов'язаний з реакцією нітрифікації ДНК чи РНК клітин безпосередньо NO [68, 177].

За фізіологічних концентрацій NO регулює судинний тонус, володіє протизапальними та антитромбогенними властивостями, блокує стимульовану цитокінами експресію адгезивних молекул, знижує агрегацію нейтрофілів та моноцитів, регулює функціонування мембранних іонних каналів і процеси фосфорилування білків, пригнічує опосередковані Fe^{3+} оксидативні реакції, гальмуючи процеси ПОЛ [7].

Дисбаланс продукції оксиду азоту призводить до розвитку дисфункції слинних залоз [105, 86, 76]. Тому для дослідження впливу абдомінального ожиріння на тканини піднижньощелепних слинних залоз вивчали стан NO-ергічної системи.

За умов ВКД на 3-й тиждень експерименту загальна активність NO-синтази залишалась на рівні значень контрольних щурів. Тоді як на 10-й тиждень перебування на ВКД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів загальна активність NO-синтази вірогідно підвищувалась у 1,81 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем, на 12-й тиждень ВКД загальна активність NO-синтази достовірно зросла у 1,67 разу ($p < 0,05$) по відношенню до контрольних щурів, на 15 тиждень ВКД – у 1,65 разу ($p < 0,05$), на 20 тиждень ВКД – у 1,68 разу ($p < 0,05$) відповідно.

За умов ВКД на 3-й тиждень експерименту вміст нітрит-йонів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз залишався на рівні значень у контрольних щурів. На 10-й тиждень перебування на ВКД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів вміст нітрит-йонів вірогідно

підвищувався у 1,51 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем та залишався достовірно підвищеним до кінця експерименту.

Отже, за умов абдомінального ожиріння відбулось підвищення активності NO-ергічної системи в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів. Одночасно з цим відбулось накопичення в слинних залозах NO_2^- , метаболіту циклічних перетворень оксиду азоту та можливого субстрату для синтезу NO за рахунок нітритредуктазних систем. Максимальна активність NO-синтази спостерігалась на 10 тиждень перебування на ВКД, вміст NO_2^- досягав максимального значення на 12 тиждень ВКД. Встановлене нами зростання загальної активності NO-синтази у тканинах слинних залоз можливо відбувалось за рахунок зростання експресії iNOS, що продукує значно більше NO у порівнянні з eNOS чи nNOS. Підвищення загальної активності NO-синтази можна пояснити активацією протеолітичних процесів у слинних залозах за умов ВКД та накопиченням нітрит-йонів у слинних залозах, що у подальшому можуть бути субстратом для утворення NO за рахунок нітритредуктазних систем.

Високі концентрації NO володіють прямою цитотоксичною дією, зв'язуючись супероксидним радикалом, утворюють пероксинітрит, що маючи окисню дію на різні внутрішньоклітинні мішені, викликає загибель клітин і тканин по механізму апоптозу і некрозу [96, 7].

ВРО і генерація АФК - процеси, властиві метаболізму будь-яких живих організмів. АФК утворюються при нормальному аеробному диханні мітохондрій, при "дихальному вибусі" фагоцитуючих клітин, в процесі метаболізму арахідонової кислоти, аутоокислення катехоламінів тощо. АФК - це, з фізико-хімічної точки зору, перш за все вільні радикали, які мають на зовнішній електронній оболонці неспарений електрон. Генеруються АФК у всіх частинах клітини. Майже 95-98% кисню, що вдихається, витрачається на вироблення енергії і окислювальний метаболізм субстратів, 2-5% кисню переходить в активні

форми кисню. До найважливіших АФК належать: синглетний кисень, супероксидний радикал, гідроксильний і пероксидний радикали, перекис водню, пероксильний іон, гіпохлорит. У нормі АФК необхідні для реалізації багатьох найважливіших фізіологічних і метаболічних процесів в організмі, таких як регуляція внутрішньоклітинних процесів, обмін речовин, акумуляція і біотрансформація енергії, ферментативний каталіз, передача інформації, експресія генів, поділ клітин, імунній і адаптивній відповіді тощо. АФК, що генеруються фагоцитами, мають ключове значення у захисті організму від чужорідних об'єктів [64, 82].

Таким чином, генерація АФК є важливим захисним механізмом, що лежить в основі неспецифічного імунітету. Також АФК приймають участь у реакціях детоксикації ксенобіотиків, біосинтезі біологічно важливих молекул тощо. АФК, при надлишковій продукції або при порушенні роботи захисних систем, можуть спричинити токсичну дію і призводити до окислювальної модифікації фактично всіх амінокислот, викликаючи деградацію очищених білків, білків інтактних клітин і інтрацелюлярних органел, до руйнування структури мембран клітин і, як наслідок, до окислювального пошкодження тканин і органів [4, 82].

Накопичення продуктів вільнорадикального окиснення викликає виснаження антиоксидантної системи та розвиток оксидативного стресу. Посилення процесів вільнорадикального окиснення призводить до порушень енергетичного обміну, зокрема, спричиняє роз'єднання дихання і окисного фосфорилування, а отже, і ослаблення біосинтезу макроергічних сполук, особливо аденозинтрифосфату. Це, у свою чергу, загальмовує процеси біосинтезу білків, нуклеїнових кислот та інших сполук, а також порушує функції організму [59, 98]. Встановлено провідну роль оксидативного стресу у розвитку патологічних змін при ожирінні [140, 184, 190].

Досліджуючи інтенсивність процесів ВРО у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов абдомінального ожиріння, визначали вміст ОМП, що є раннім маркером оксидативного стресу. Вміст ОМП в 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 тиждень перебування на ВКД вміст ОМП в тканинах слинних залоз достовірно збільшувався в 1,71 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Встановлено достовірний кореляційний зв'язок між масою вісцерального жиру у щурів і вмістом ОМП у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів ($r = 0,64$; $p = 0,01$).

Отримані результати можуть свідчити про активацію вільнорадикального окиснення у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов абдомінального ожиріння. ОМП, викликана АФК, не тільки змінює амінокислотні залишки, а й порушує третинну структуру і навіть викликає агрегацію і денатурацію. Гідроксильний радикал частіше викликає агрегацію білків, а в комбінації з супероксиданіоном – фрагментацію з утворенням низькомолекулярних фрагментів. Радикали ліпідів також можуть викликати фрагментацію білкових молекул [63]. У результаті знижується або зникає їх функціональна активність (ферментативна, регуляторна, участь в матричних синтезах, транспорт іонів і ліпідів), а деякі з них сприяють мутаціям або стають аутоантигенами. Модифікація білків робить їх більш чутливими до протеолізу [148, 29].

Досліджуючи вільнорадикальні процеси у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов абдомінального ожиріння, також визначали вміст ТБК-реактивів, що є маркером ПОЛ та оксидативного стресу.

За умов ВКД, починаючи з 10-го тижня експерименту, спостерігалось достовірне зростання у 2,09 разу ($p < 0,05$) вмісту ТБК-

реактантів порівняно з контролем, на 12-й тиждень ВКД вміст ТБК-реактантів достовірно збільшився у 1,98 разу ($p < 0,05$) по відношенню до контрольних щурів, на 15 тиждень ВКД – у 1,7 разу ($p < 0,05$), на 20 тиждень ВКД – у 1,69 разу ($p < 0,05$) відповідно. Виявлено кореляційний зв'язок між масою вісцерального жиру та вмістом ТБК реактантів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів ($r = 0,69$; $p = 0,005$).

Отримані дані свідчать про активацію ПОЛ у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов абдомінального ожиріння. При гіперактивності ПОЛ відбуваються порушення практично на всіх рівнях клітинного метаболізму: змінюються фізико-хімічні властивості мембранних білків та ліпідів, активність мембранно-зв'язаних ферментів, відбувається порушення проникності мембран, іонного транспорту, зменшується електрична стабільність бішару мембран. Зокрема, накопичення продуктів ПОЛ викликає пошкодження ДНК [64, 215, 48].

Посилення процесів ВРО спричиняє розвиток ендогенної інтоксикації та збільшення вмісту МСМ, які впливають на життєдіяльність всіх систем і органів, так як за своєю будовою близькі до регуляторних пептидів. Спектр патологічного впливу МСМ достатньо широкий і має різноплановий характер. МСМ, порушуючи фізико-хімічні властивості клітинних мембран, роблять їх більш доступними до різноманітних ушкоджуючих впливів. Відомо про здатність МСМ пригнічувати тканинне дихання і окисне фосфорилування, інгібувати АТФ-азну активність і синтез ДНК, активувати процеси ПОЛ з одночасним зниженням антиоксидантної активності, порушувати утилізацію глюкози [45, 60]. МСМ здатні з'єднуватися і блокувати рецептори будь-якої клітини, неадекватно впливаючи на її метаболізм і функції. Багато авторів вважають саме МСМ універсальним біохімічним маркером, що відображає рівень патологічного білкового метаболізму та корелює з основними

клінічними і лабораторними прогностичними критеріями метаболічних порушень [45, 210].

За умов вживання ВКД, починаючи з 10-го тижня експерименту, достовірно підвищувався у 1,49 разу ($p < 0,05$) вміст МСМ порівняно з контролем та залишався достовірно вищим до кінця експерименту, що свідчать про розвиток ендотоксикозу. Разом з тим слід мати на увазі можливість достовірного підвищення МСМ як прояв компенсаторної реакції, оскільки, МСМ можуть проявляти виражені регуляторні та антиоксидантні властивості [61].

Концентрація вільних радикалів у клітині залежить від функціонування антиоксидантних ферментів, зокрема СОД та каталази, які інактивують АФК як за фізіологічних, так і за патологічних умов. СОД активує реакцію дисмутації супероксиданіон-радикалу кисню в перекис водню. Каталаза каталізує розщеплення перекису водню до води. Синергізм у роботі антиоксидантних ферментів забезпечує конститутивний рівень концентрації вільних радикалів у клітинах [4, 80, 194].

Досліджуючи стан антиоксидантної системи у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів, визначали активність каталази та СОД. На 3-й тиждень вживання ВКД показники активності СОД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів не відрізнялися від значень контрольних щурів. На 10-й тиждень перебування на ВКД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів активність СОД достовірно збільшувалась у 1,35 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем. На 12-й тиждень експерименту у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів активність СОД залишалась достовірно вищою у 1,09 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем. На 15-й тиждень вживання ВКД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів спостерігалось достовірне зменшення у 1,48 разу ($p < 0,05$) досліджуваного показника порівняно з

контролем і залишалось достовірно зниженим у 1,87 разу ($p < 0,05$) на 20 тиждень перебування на ВКД.

За умов ВКД у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів на 3-й тиждень експерименту активність каталази не відрізнялась від значень контрольних щурів. На 10-й тиждень експерименту у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів активність каталази достовірно знижувалась у 1,25 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Активність каталази залишалась достовірно зниженою порівняно з контролем протягом усього експерименту. На 20 тиждень перебування на ВКД активність каталази достовірно знижувалась у 1,51 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Отже, абдомінальне ожиріння призводить до виснаження антиоксидантної системи у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів.

Таким чином, абдомінальне ожиріння призводить до активації вільнорадикальних процесів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз, що порушує роботу антиоксидантних систем, а отже, викликає накопичення АФК, надлишкова продукція яких має токсичну дію і спричиняє окислювальне пошкодження тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів. Зокрема, надмірне утворення АФК в тканинах на тлі виснаження антиоксидантної ланки прооксидантно-антиоксидантної системи може призводити до порушення процесів апоптозу, впливаючи на функціональний стан редокс-чутливих систем його внутрішньоклітинної регуляції [4, 74].

Отже, тривале перебування на ВКД протягом 20 тижнів призводить до розвитку абдомінального ожиріння, і, як наслідок, до патологічних змін у тканинах піднижньощелепних слинних залоз, а саме: розвитку оксидативного стресу, що супроводжується ендотоксикозом, дисбалансу протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом, пригнічення білоксинтезуючої функції слинних залоз внаслідок зниження

синтезу регуляторних поліамінів та α -амілази, активації NO-ергічної системи в тканинах слинних залоз щурів (рис. 5.1). Одночасно з цим відбулось накопичення в слинних залозах NO_2^- , метаболіту циклічних перетворень оксиду азоту та можливого субстрату для синтезу NO за рахунок нітритредуктазних систем.

Біохімічні зміни у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов абдомінального ожиріння відповідають морфологічним змінам у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів на 20 тиждень експерименту. 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. 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.

За даними багатьох досліджень, вживання глутамату натрію може призводити до розвитку ожиріння [219, 144, 114, 23]. Глутамат натрію E 621 (натрієва сіль глутамінової кислоти) – це розповсюджена харчова добавка, яка використовується для збереження поживних властивостей харчових продуктів, надання їм кращого смаку, посилення технологічної обробки продовольчої сировини, здешевлення та скорочення технологічного процесу. Дія глутамінової кислоти на головний і спинний мозок ссавців відома з 50-х років XX століття, але тільки в кінці 70-х років стало зрозуміло, що він є головним збудливим нейротрансмітером центральної нервової системи (ЦНС). У той же час було висловлено припущення, що глутамат діє на постсинаптичні рецептори. За останніми

даними наукових праць, активне виділення аксоном глутамату дає початок мієлінізації нейронів. Також важливою функцією глутамата є його участь у синтезі білків і біологічно активних пептидів [157, 58, 93, 150].

Сумніви щодо безпеки споживання глутамату натрію почалися в 1968 році після публікацій в англійському медичному журналі про те, що натрієва сіль глутамінової кислоти може бути причиною різних захворювань. Після цих публікацій впродовж багатьох років навколо даного питання тривають дискусії. В останні роки спостерігається збільшення споживання глутамату натрію, який стимулює смакові рецептори людини таким чином, що ефективно маскує смак зіпсованої їжі, приховує присутність у продуктах рослинних наповнювачів, таких як соя, дозволяє виробникам економити на вмісті натурального м'яса у виробках. Глутамат натрію містять практично усі приправи промислового виробництва [134, 171, 25, 141].

За даними інших дослідників, глутамат натрію призводить до захворювань травного тракту, які об'єднали терміном „синдром китайського ресторану”, так як глутамат натрію широко використовується в китайській кухні. Симптомами якого є різкий біль у шлунку та грудях, почервоніння обличчя, підвищена температура тіла, а також головний біль та навіть напади астми [23, 92]. Проте вплив глутамат-індукованого ожиріння на слинні залози є недостатньо вивченим.

За нашими даними, введення новонародженим щурам глутамату натрію призводить до розвитку ожиріння у 4-х місячних щурів. Встановлено, що у щурів, яким вводили глутамат натрію, маса достовірно збільшилася у 1,11 разу ($p < 0,05$) порівняно з тваринами контрольної групи, ІМТ достовірно підвищився у 1,21 разу ($p < 0,05$) порівняно з тваринами контрольної групи. Маса вісцерального жиру у щурів, яким вводили глутамат натрію, достовірно збільшилася у 5,75 разу ($p < 0,05$) порівняно з тваринами контрольної групи. Це свідчить про розвиток ожиріння.

За даними наукових праць, введення глутамату натрію новонародженим щурам викликає деструкцію в аркуатних і вентромедіального ядер гіпоталамуса, що призводить до розвитку ожиріння у дорослих щурів з відсутністю контролю між споживанням їжі і витратами енергії [176, 168]. Нейрони незрілих тварин, у яких ще відсутній високо розвинутий гематоенцефалічний бар'єр, є досить чутливими до дії глутамату натрію. У певних рецепторах глутамат та його структурні аналоги здатні зв'язуватися з глутаматними рецепторами і проявляти нейротоксичну дію шляхом гіперреактивації рецепторно-канальних комплексів, що призводить до пошкодження, дегенерації і загибелі нейронів. Іони Ca^{2+} призводять до активації протеаз, фосфоліпази A_2 , дія яких спрямована на пошкодження клітинних структур, порушення окислювального фосфорилування, вивільнення арахідонової кислоти. При наявності надмірної кількості глутамату, гіперактивується кальцій-кальмодулін-залежна протеїнкіназа II і починає неспецифічне фосфорилування нейрональних білків, порушуючи тим самим регуляцію всіх клітинних мембран з наступною активацією апоптозу. Нервові клітини поглинають також іони натрію, зростає концентрація позитивних іонів усередині клітини, внаслідок чого змінюються електричні властивості нейронів. Це явище відоме як "глутаматний каскад", або глутаматна нейротоксичність, яка в підсумку спричиняє пошкодження нейронів: тривале відкриття іонних кальцієвих каналів призводить до перевантаження клітинного матриксу кальцієм. Це явище лежить в основі ряду патологічних станів ЦНС. Глутамінова кислота виділяється з пухирців у пресинаптичних терміналях по кальцій-залежному механізму при участі кальцієвих каналів N і P/Q типу. Натепер відомо два типи глутаматергічних рецепторів - іонотропні і метаботропні. Метаботропні рецептори структурно не пов'язані з іонними каналами. Виділяють три групи іонотропних рецепторів: NMDA (N-метил-D-аспартат), кайнатні і AMPA (α -аміно-3-гідроксі-5-етилізоксазол-4-пропіонат), названих у

відповідності з лігандами, які їх активують. Встановлено, що NMDA-рецептори є головними збуджуючими нейрорецепторами, які регулюють електричну активність нейронів. При звичайному функціонуванні NMDA-рецептори приймають участь у таких функціях мозку, як пам'ять, навчання, поведінкові та інші реакції. За даними наукових праць, NMDA-ексайтотоксичність є основним механізмом, який запускає каскад патобіохімічних реакцій, що призводить до нейрональної смерті. Феномену ексайтотоксичності відводиться значна роль в утворенні АФК. Так, в цих нейронах відбувається активація кальційзалежної nNOS, що призводить до гіперпродукції NO і NO-радикалів. Взаємодія NO-радикалів і супероксидрадикалів спричиняє утворення агресивної молекули – пероксинітриту, що викликає пошкодження макромолекул [219, 132, 79, 25].

Таким чином, одержані дані свідчать, що глутамат натрію може бути однією з причин розвитку ожиріння.

Для дослідження білоксинтезуючої функції піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння досліджували активність ОДК та α -амілази. За нашими даними, моделювання глутамат-індукованого ожиріння призводить до достовірного зниження активності ОДК та α -амілази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів порівняно з контролем.

ОДК – ключовий фермент синтезу поліамінів, що регулюють процеси реплікації та транскрипції, і як наслідок проліферацію клітин та біосинтез білків [18, 3]. Саме зі зниженням активності ОДК та обмеженням процесу біосинтезу білка може бути пов'язане виявлене за умов глутамат-індукованого ожиріння зменшення активності α -амілази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз.

Загальновідомо, що автономна нервова система регулює секрецію α -амілази слинними залозами [81, 175]. Домінування симпатичної іннервації слинних залоз призводить до секреції слини, багатой на органічні речовини

і білки, у той же час подразнення парасимпатичних нервів викликає виділення великої кількості рідкої слини, в якій міститься багато мінеральних солей і порівняно мало органічних речовин [20, 97]. Введення новонародженим щурам глутамату натрію викликає ураження вентромедіального і аркувтного ядер гіпоталамуса і супроводжується зниженням активності симпатичної нервової системи, що продемонстровано в численних експериментальних дослідженнях на лабораторних тваринах [153, 195, 147, 164] і може пояснити зниження активності α -амілази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів.

Зниження активності ОДК та α -амілази можна також пояснити активацією протеолітичних процесів, про що свідчить достовірне зростання протеїназ на тлі зниження антитриптичної активності.

Отримані дані біохімічних досліджень підтверджуються морфологічними дослідженнями піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння, де виявлено звуження просвіту в протоковій частині за рахунок збільшення в об'ємі циліндричних клітин. В ацинарному відділі відмічається відсутність просвіту і наявність в цитоплазмі клітин рожевих гранул білка. За рахунок нерівномірного накопичення секрету в ацинусах, ядра клітин розташовуються на різному рівні по відношенню до базальної мембрани, що свідчить про порушення секреторної функції як ацинусів, так і протокової частини слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння.

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, визначали загальну протеолітичну та загальну антитриптичну активність. За умов глутамат-індукованого ожиріння у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів отримано достовірне підвищення загальної протеолітичної активності у 1,32 разу ($p < 0,05$)

порівняно з контролем і достовірно зниження загальної антитриптичної активності у 1,24 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Отримані дані свідчать про те, що за умов ожиріння, викликаного дією глутамату натрію, активуються протеолітичні процеси в тканинах слинних залоз на фоні зниження рівня інгібіторів протеаз та розвивається дисбаланс протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом.

Досліджуючи стан NO-ергічної системи піднижньощелепних слинних залоз за умов глутамат-індукованого ожиріння, отримали наступні результати: загальна активність NO-синтази вірогідно підвищувалась у 1,92 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем, а вміст нітрит-йонів достовірно збільшувався у 1,53 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

Встановлене нами підвищення загальної активності NO-синтази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз, можливо, відбувалось за рахунок зростання експресії iNOS, що продукує значно більше NO у порівнянні з eNOS чи nNOS.

Підвищення загальної активності NO-синтази можна пояснити активацією протеолітичних процесів у піднижньощелепних слинних залозах за умов глутамат-індукованого ожиріння та накопиченням нітрит-йонів у піднижньощелепних слинних залозах, що у подальшому можуть бути субстратом для утворення NO за рахунок нітритредуктазних систем. Наявність нітритредуктазних систем створює умови для перетворення нітритів на NO, що дозволяє зменшити токсичний вплив внаслідок їх накопичення.

За умов активації вільнорадикальних процесів і зниження антиоксидантного захисту, пов'язаного із дефіцитом СОД, синтез NO призводить до утворення пероксинітриту за рахунок конкурентного зв'язування цієї сполуки із супероксидними аніонами. Пероксинітрит може в свою чергу взаємодіяти з протеїнами, ліпідами, нуклеїновими кислотами, викликаючи клітинну дисфункцію та пошкодження тканин [59].

За даними наукових праць, тривале надмірне утворення оксиду азоту і нітрит-йонів у слинних залозах призводить до пригнічення секреції слини слинними залозами і розвитку гіпофункції слинних залоз [177]. Механізми, за якими NO проявляє інгібуючу дію на секрецію слини остаточно не з'ясовані.

Таким чином, за умов глутамат-індукованого ожиріння спостерігалось підвищення активності NO-ергічної системи в тканинах слинних залоз щурів. Одночасно з цим відбувалось накопичення в слинних залозах нітритів, які, у подальшому, можуть бути субстратом для утворення NO за рахунок нітритредуктазних систем.

Вивчаючи процеси ВРО у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння, визначали вміст ТБК-реактивних, які є маркером ПОЛ. Встановлено достовірне підвищення у 1,79 разу ($p < 0,05$) вмісту ТБК-реактивних у тканинах піднижньощелепних слинних залоз дослідних щурів порівняно з контролем. При кореляційному аналізі виявлений сильний достовірний зв'язок між ІМТ та вмістом ТБК-реактивних у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів ($r = 0,75$; $p = 0,005$).

Отримані дані свідчать про активацію процесів ПОЛ у піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння.

Досліджуючи вільнорадикальні процеси в тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння, також визначали вміст ОМП. Встановлено достовірне підвищення у 1,44 разу ($p < 0,05$) вмісту ОМП у піднижньощелепних слинних залозах дослідних щурів порівняно з контролем, які є раннім маркером оксидативного стресу. Виявлено достовірний кореляційний зв'язок між ІМТ та вмістом ОМП у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів ($r = 0,67$; $p < 0,05$). Найважливішим наслідком ОМП є

інактивація ферментів, підвищена чутливість модифікованих білків до протеолізу [60].

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

Загальновідомо, що посилення ВРО супроводжується збільшенням вмісту МСМ, які відображають ступінь метаболічної ендогенної інтоксикації [45, 61]. Встановлено достовірне підвищення вмісту МСМ у 1,41 разу ($p < 0,05$) у тканинах піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння порівняно з контролем, що свідчить про посилення протеолітичних процесів та катаболізму білкових молекул у тканинах піднижньощелепних слинних залоз.

Досліджуючи антиоксидантну ланку прооксидантно-антиоксидантної системи тканин піднижньощелепних слинних залоз щурів, отримали наступні результати: активність СОД достовірно зменшувалась у 1,84 разу ($p < 0,05$), а активність каталази вірогідно знижувалась у 1,53 разу ($p < 0,05$) порівняно з контролем. Отримані результати свідчать про зниження антиоксидантного потенціалу у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов глутамат-індукованого ожиріння.

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

Отже, моделювання глутамат-індукованого ожиріння у щурів призводить до патологічних змін у тканинах слинних залоз, а саме: зниження активності ОДК та α -амілази, що свідчить про пригнічення синтезу регуляторних поліамінів, нуклеїнових кислот та білків, дисбалансу протеїназно-інгібіторного потенціалу за декомпенсаторним типом, підвищення активності NO-ергічної системи, накопичення NO_2^- ,

метаболіту циклічних перетворень оксиду азоту та можливого субстрату для синтезу NO за рахунок нітритредуктазних систем, дисбалансу про- та антиоксидантної системи та розвитку оксидативного стресу, що супроводжується ендотоксикозом (рис. 5.1).



Рис. 5.1. Схема розвитку патологічних змін у тканинах слинних залоз щурів за умов висококалорійної дієти та глутамат-індукованого ожиріння.

Отримані дані біохімічних досліджень підтверджуються морфологічними дослідженнями піднижньощелепних слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння, а саме: в ацинарному відділі піднижньощелепних слинних залоз визначається вакуольна дистрофія з наявністю дрібних вакуолей навколо ядер, за рахунок цього зменшується об'єм ядер, а на деяких ділянках відмічаються незворотні некробіотичні процеси у вигляді колікваційного некрозу з явищами каріопікнозу та каріоцитолізису. Також визначається периваскулярний і перидуктальний набряк.

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 орнітиндекарбоксилази 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 речовин ($r = 0,69$; $p < 0,05$), 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 глутамат-індукованого ожиріння у піднижньощелепних слинних залозах відбувається пригнічення білоксинтезуючої функції, про що свідчить вірогідне зниження активності α -амілази у 1,27 разу ($p < 0,05$) та орнітиндекарбоксилази 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 глутамат-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-реактантів ($r = 0,75$; $p < 0,05$) 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.

6. 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.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдоминальное ожирение: клиничко-социальные аспекты проблемы / В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 2. – С. 28-32.
2. Акбашева О.Е. Ингибиторы протеиназ в регуляции плазменного и внутриклеточного протеолиза: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.03.03 «Патологическая физиология», 03.01.04 «Биохимия» / О.Е. Акбашева. – Томск, 2011. – 42 с.
3. Активность орнитиндекарбоксилазы и холодовой стресс у млекопитающих / Г.Е. Аксенова, О.С. Логвинович, Л.А. Фиалковская [и др.] // Материалы международной конференции «Рецепция и внутриклеточная сигнализация». – Пущино, 2009. – Т. 1. – С. 5-9.
4. Активные формы кислорода как система: значение в физиологии, патологии и естественном старении / В.И. Донцов, В.Н. Крутько, Б.М. Мрикаев [и др.] // Труды ИСА РАН. – 2006. – Т. 19. – С. 50-69.
5. Амбросова Т.М. Метаболічний синдром: адипокінова теорія патогенезу / Т.М. Амбросова // Вісник ВДНЗУ УМСА «Актуальні проблеми сучасної медицини». – 2013. – Т. 13, вип. 4 (44). – С. 215-220.
6. Амбросова Т.М. Роль фактору некрозу пухлин – α при коморбідності артеріальної гіпертензії та ожиріння / Т.М. Амбросова // Світ медицини та біології. – 2013. - № 4. – С. 121-125.
7. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы) / Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов, А.И. Журбина [и др.] // Журнал АМН України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 340-352.
8. Арутюнян С.Э. Заболевания слюнных желез у больных с метаболическим синдромом: автореф. дис. на соискание ученой степени

канд. мед. наук : спец. 14.01.14 «Стоматология» / С.Э. Арутюнян. – М., 2012. – 25 с.

9. Афанасьев В.В. Значение поднижнечелюстных слюнных желез для организма / В.В. Афанасьев, М.А. Полякова, Р.С. Степаненко // Стоматология. – 2011. – № 3. – С. 70-72.

10. Афанасьев В.В. Слюнные железы. Болезни и травмы: [руководство для врачей] / В.В. Афанасьев. – М.: Гэотар – Медиа, 2012. – 296 с.

11. Бабак М.О. Роль поліморфізму генів адипокінів (адипонектину та лептину) у розвитку ожиріння та асоційованих з ожирінням диспластичних змін слизової оболонки стравоходу / М.О. Бабак // Український терапевтичний журнал. – 2010. - № 3. – С. 15-22.

12. Бабак О.Я. Ожиріння як пусковий механізм адипоцитокінового каскаду / О.Я. Бабак, Н.В. Ярмиш, В.В. Школьник // Медицина транспорту України. – 2012. - №2. - С. 94-99.

13. Безверха Т.П. Локальна реактивація глюкокортикоїдів – нова терапевтична мішень чи можливе світло в кінці тунелю? (огляд літератури) / Т.П. Безверха, М.Д. Тронько // Ендокринологія. – 2008. – Т. 13, № 1. – С. 117-135.

14. Безпалько Л.Ю. Сучасний погляд на фізіологічну роль жирової тканини в розвитку метаболічного синдрому та асоційованих з ним захворювань печінки (огляд літератури) / Л.Ю. Безпалько // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2011. - №1. – С. 29-35.

15. Бенца Т.М. Диетотерапія ожирення / Т.М. Бенца // Ендокринологія. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 102-105.

16. Боднар П.М. Ожиріння (лекція) / П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин, А.О. Пешко // Сімейна медицина. – 2008. - № 1. – С. 82-85.

17. Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В.П. Боровиков. – С-Пб.: Питер, 2003. – 688 с.
18. Букин Ю.В. Молекулярно-биологические механизмы гастроканцерогенеза и подходы к профилактике рака желудка / Ю.В. Букин, В.А. Драудин-Крыленко // Успехи биологической химии. – 2000. – Т. 40. – С. 329-356.
19. Бурков С.Г. Избыточный вес и ожирение – проблема медицинская, а не косметическая / С.Г. Бурков, А.Я. Ивлева // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 3. – С. 15-19.
20. Вавилова Т.П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта: [учебное пособие] / Вавилова Т.П. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.: ил.
21. Веремеенко К.Н. Протеолиз в норме и при патологии / К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим. – К.: Здоровья, 1988. – 200 с.
22. Власенко М.В. Цукровий діабет і ожиріння – епідемія ХХІ століття: сучасний підхід до проблеми / М.В. Власенко, І.В. Семенюк, Г.Г. Слободянюк // Український терапевтичний журнал. – 2011. – № 2. – С. 50-55.
23. Влияние глипролинов на структурно-функциональное состояние слизистой оболочки желудка и массу тела крыс в условиях длительного введения глутамата натрия / Т.М. Фалалеева, Г.Е. Самонина, Береговая Т.В. [и др.] // Физика живого. – 2010. - Т. 18, № 1. – С. 154-159.
24. Влияние экспериментального десинхроноза на липидный обмен у крыс при ожирении / О.Б. Жукова, К.В. Зайцев, Н.П. Степаненко [и др.] // Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2013. - Т. 24, № 4. – С. 145-151.
25. Вплив тривалого введення глутамату натрію на структуру підшлункової залози щурів / І.В. Лещенко, В.Г. Шевчук, Т.М. Фалалеева [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2012. - Т. 58, № 2. – С. 59-65.

26. Габриэлян Н.И. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей / Н.И. Габриэлян, В.И. Липатова // Лабораторное дело. – 1983. – № 3. – С. 131-140.
27. Гордієнко Л.П. Зміни адипоцитокінів у щурів за умов глютамаат-індукованого ожиріння / Л.П. Гордієнко, Т.М. Фалалєєва // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник УМСА. – 2014. – Т.13, вип. 2 (46). – С. 130-132.
28. Громашевська Л.Л. “Середні молекули” як один з показників “метаболічної інтоксикації” / Л.Л. Громашевська // Лабораторна діагностика. – 1997. – № 1. - С. 11-16.
29. Давыдов В.В. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза (обзор литературы и собственных исследований) / В.В. Давыдов, А.И. Божков // Журнал НАМН України. – 2014. – Т. 20, № 1. – С. 25-34.
30. Далантаева Н.С. Центральные механизмы, регулирующие энергетический обмен, и сибутрамин / Н.С. Далантаева, Е.А. Пигарова, Л.К. Дзеранова // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 3. – С. 33-36.
31. Дедов И.И. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты: руководство для врачей / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: МИА, 2006. – 454 с.
32. Денисов А.Б. Слюнные железы. Слюна / А.Б. Денисов. – М.: Издательство РАМН, 2003. – 136 с.
33. Динаміка вмісту метаболітів оксиду азоту та активності супероксиддисмутази в тканинах щурів різного віку / О.О. Лазарчук, О.А. Орлова, Н.А. Анісімова [та ін.] // Експериментальна та клінічна фізіологія і біологія. – 2012. - № 1. - С. 7-12.
34. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека. Метод ее определения / Е.Е. Дубинина, С.О. Бурмистров // Вопросы медицинской химии. – 1995. – № 1. – С. 24-26.

35. Дубовая Г.А. Влияние глутамата натрия на живые организмы / Г.А. Дубовая, Ю.Н. Дубовая, Д.П. Татаренко // Вісник ЛНУ імені Тараса Шевченка. – 2013. – Т. 278, № 19, Ч. I. – С. 149-154.
36. Експресія інсулінового рецептора у субклітинних фракціях м'язової та жирової тканин як фактор розвитку тканинної інсулінорезистентності у щурів за умов висококалорійної дієти / М.М. Кондро, Т.І. Галенова, М.Ю. Кузнецова [та ін.] // Фізіологічний журнал. – 2013. – Т. 59, № 2. – С. 59-64.
37. Емельянова Н.Ю. Анализ стоматологического статуса у больных с избыточной массой тела: междисциплинарный подход / Н.Ю. Емельянова, Д.В. Емельянов // Український терапевтичний журнал. – 2011. - № 3. – С. 79-81.
38. Єлінська А.М. NO- та NF-кВ –залежні механізми ураження слинних залоз щурів за умов експериментального метаболічного синдрому : дис. ... кандидата мед. наук. 14.03.04 / Єлінська Аліна Миколаївна. Полтава, 2015. – 156 с.
39. Заболевания слюнных желез : монография / А.М. Солнцев, В.С. Колесов, Н.А. Колесова. – К.: Здоров'я, 1991. – 310 с.
40. Заболотний Д.І. Патологічні ефекти інтоксикації клітинних мембран ендогенними пептидами (огляд літератури і власних досліджень) / Д.І. Заболотний, О.Й. Кизим, С.В. Верьовка // Журнал НАМН України. – р2011. – Т. 17, №3. - С. 201-207.
41. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» №3447 – IV від 21.02.2006 – К., 2006. – 18 с.
42. Захарова С.М. Ожирение и гипотиреоз / С.М. Захарова, Л.В. Савельев, М.И. Фадеева // Ожирение и метаболизм. – 2013. – №2. – С. 54 - 58.
43. Ивашкин В.Т. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская // РЖГГК. – 2010. - № 1. – С. 4-13.

44. Кайдашев І.П. Активация NF-kB при метаболічному синдромі / І.П. Кайдашев // Фізіологічний журнал. – 2012. – Т. 58, № 1. – С. 93-101.
45. Карякина Е.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е.В. Карякина, С.В. Белова // Клин. лаб.диагностика. – 2004. – №3. – С. 3-7.
46. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лабораторное дело. – 1988. – №1. – С. 16-19.
47. Косыгина А.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани / А.В. Косыгина, О.В. Васюкова // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 44-50.
48. Косынец В.А. Реамберин – эффективное антиоксидантное средство / В.А. Косынец, И.Э. Дзержинский // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16, № 3. – С. 22-27.
49. Кравченко Н.А. Механизмы развития кардиометаболического синдрома при ожирении / Н.А. Кравченко, Н.Н. Клименко // Проблеми ендокринної патології. – 2012. - № 1. – С. 84-93.
50. Лабораторные методы исследования в клинике / [В.В. Миншиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотинская и др.]. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
51. Лаврик О.А. Роль хронічного запального процесу в жировій тканині у патогенезі інсулінорезистентності у хворих на ожиріння та метаболічний синдром / О.А. Лаврик // Український науково-медичний журнал. – 2009. – № 3. – С. 13-18.
52. Лебідь О.І. Вплив комбінованого застосування антисептика та фітозбору на стан гуморального імунітету при захворюваннях пародонту у дітей з аліментарно-конституційним ожирінням / О.І. Лебідь, В.В. Шманько // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 2, вип. 4, (105). – С. 119-122.

53. Лебідь О.І. Клініко-патогенетичні особливості захворювань тканин пародонта у дітей із надмірною масою тіла (огляд літератури) / О.І.Лебідь, В.Є. Заяць // Клінічна стоматологія. – 2011. – № 1 – 2. – С. 11-14.
54. Лептинорезистентність як причина відсутності змін харчової поведінки при гіперлептинемії та ожирінні у самиць щурів – нащадків гестаційно стресованих матерів / Л.Ю. Сергієнко, О.В. Перець, Н.Ю. Селюкова [та ін.] // Проблеми ендокринної патології. – 2014. – №3. – С. 73-80.
55. Манская Е.Г. Клиническая характеристика первичного ожирения у молодых женщин / Е.Г. Манская // Проблеми ендокринної патології. – 2014. – № 2. – С. 47-52.
56. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Беркало Л.В., Бобович О.В., Боброва Н.О та ін.]; під ред. І.П. Кайдашева. – Полтава : Полімет, 2003. – 320 с.
57. Минцер О.П. Методы обработки медицинской информации / О.П. Минцер, Б.Н. Угаров, В.В. Власов. – К. : Вища школа, 1991. – 271 с.
58. Молекулярные механизмы воздействия аминокислот в составе церебролизина на нейротрансмиссию. Нейротрофические и нейропротективные эффекты аминокислот / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Е.И. Гусев [и др.] // Трудный пациент. – 2010. – № 4. – С. 25-31.
59. Мхітарян Л.С. Окислювальний стрес: механізми розвитку і роль в патології / Л.С. Мхітарян, О.Б. Кучменко. – К., 2004. – 223 с.
60. Никольская В.А. Изменение показателей окислительной модификации белков и уровня молекул средней массы в сыворотке крови больных сахарным диабетом II типа / В.А. Никольская, З.Н. Меметова // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 4 ч. 2 (56). – С. 116-118.

61. Нікольська В.О. Зміни процесів окислювальної модифікації білків та рівня молекул середньої ваги у хворих з наднирковою недостатністю, що супроводжується гіперінсулінемією / В.О. Нікольська // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2010. – Т. 23 (62), № 1. – С. 84-90.
62. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога / [Біловол О.М., Ковальова О.М., Попова С.С., Тверетінов О.Б.]. – Тернопіль: ТДМУ “Укрмедкнига”, 2009. – 620 с.
63. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования / Л.Е. Муравлева, В.Б. Молотов-Лучанский, Д.А. Ключев [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2010. - № 1. – С. 74-78.
64. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / [Е.Б. Меньшикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков и др.].- М.: Фирма «Слово», 2006. – 556 с.
65. Пасієшвілі Л.М. Імунний дисбаланс як підґрунтя прогресування стеатогепатиту у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння / Л.М. Пасієшвілі, Т.Ф. Хорошавіна // Український терапевтичний журнал. – 2014. – № 2. – С. 40-44.
66. Патолофізіологічна роль лептину у розвитку ожиріння та супутніх захворювань / Н.М. Кобиляк, М.М.Кондрюк, О.В. Вірченко [та ін.] // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2013. № 3. – С. 55-63.
67. Приступа Л.Н. Вплив поліморфізму генів $\beta 1$ -адренорецепторів та α -субодиниці g-білка на ризик розвитку аліментарного ожиріння (огляд літератури) / Л.Н. Приступа, І.О. Дудченко // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. – 2013. – Т. 1, № 3. – С. 285-291.
68. Проблема оксида азота в неврологии / В.А. Малахов, А.Н. Завгородняя, В.С. Лычко [и др.]. – Сумы: Издательство СумГПУ им. А.С. Макаренко, 2009. – 242 с.

69. Пшеникова М.Г. Роль генетических особенностей организма в устойчивости к повреждающим воздействиям и в защитных эффектах адаптации / М.Г. Пшеникова // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 2011.- №4. – С. 7-16.

70. Реактивно-дистрофические процессы в слюнных железах (сиалоаденозы), протекающие на фоне метаболического синдрома / В.В. Афанасьев, Р.И. Стрюк, С.Э. Арутюнян [и др.] // Стоматология. – 2011. – № 4. – С. 49-53.

71. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М.: Информполиграф, 2002. – 305 с.

72. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром и распределение жировой ткани: точки соприкосновения и противоречивость взаимоотношений / Г.Е. Ройтберг, Ж.В. Дорош, О.В. Курушкина // Профилактическая медицина. – 2010. - № 1. – С. 22-25.

73. Роль NO-синтазної системи в організмі людини при розвитку патологічних процесів / У.П. Єфремова, Н.Е. Личковська, Р.В. Фафула [та ін.] // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2012. - № 1. – С. 68-73.

74. Роль активных форм кислорода в функциональной активности MAP-киназного каскада, глобальных факторов транскрипции и развитии апоптоза (обзор литературы и собственных исследований) / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, Е.Л. Левицкий [и др.] / Журн. АМН України. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 203-217.

75. Роль липотоксичности в патогенезе сахарного диабета 2 типа и ожирении / Ф.Р. Абдулкадирова, А.С. Аметов, Е.В. Доскина [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2014. - № 2. – С. 8-12.

76. Роль слинних залоз у механізмах ауторегуляції рівня оксиду азоту в організмі ссавців та їх порушень / В.О. Костенко, А.М. Єлінська, Л.І. Ляшенко [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2013. – Т. 13, № 2. – С. 10-14.

77. Ротанова Т.В. Энергозависимый селективный внутриклеточный протеолиз. Структура, активные центры и специфичность АТФ-зависимых протеиназ / Т.В. Ротанова // Вопросы медицинской химии. – 2001. - Т. 47, №1. - С. 3-19.

78. Саркисов Д.С. Микроскопическая техника / Д.С. Саркисов, Ю.Л. Перова. – М.: Медицина, 1996. – 362 с.

79. Свістільнік Т.В. Феномен ексайтотоксичності. Механізми виникнення, значення в розвитку нейронального пошкодження та можливості його корекції при патологіях ЦНС / Т.В. Свістільнік // Biomedical and biosocial anthropology. – 2012. – №1. – С. 207-215.

80. Сихарулидзе М. Возможность коррекции избыточного веса и связанного с ним оксидативного стресса с помощью экстракта цитрусов «флавоцитрина» : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / М. Сихарулидзе. – Тбилисси, 2006. 21 с.

81. Слюнные железы. Биохимия, физиология, клинические аспекты / [Тарасенко Л.М., Суханова Г.А., Мищенко В.П., Непорада К.С.]. – Томск : Изд-во НТЛ, 2002. – 124 с.

82. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания / С.К. Соодаева // Пульмонология. – 2013. – №20. – С. 5-10.

83. Состояние слюнных желез у больных с метаболическим синдромом / В.В. Афанасьев, Р.И. Стрюк, С.Э. Арутюнян [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2011. – № 3. – С.17-19.

84. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.

85. Старикова Е.Г. Митогенактивированные протеинкиназы JNK и p38 – редокс-зависимые молекулярные мишени нарушения апоптоза при

окислителъном стрессе / Е.Г. Старикова // Успехи физиол. наук. – 2009. – Т. 40, № 2. – С. 3-11.

86. Стасюк О.А. Змiни окислювального метаболiзму у слинних залозах щурiв за умов спiльного надлишкового надходження нiтрату та фториду натрiю / О.А. Стасюк, В.О. Костенко // Актуальнi проблеми сучасної медицини: Вiсник Української медичної стоматологiчної академiї. – 2012. – Т. 12, вип. 4 (40). – С. 167-171.

87. Сукманский О.И. Биологически активные вещества слюнных желез / Сукманский О.И. – К.: Здоровья, 1991. – 112 с.

88. Уголев А.М. Исследование пищеварительного аппарата у человека / А.М. Уголев, Н.Н. Иезуитова, У.Г. Масевич. – Л.: Наука, 1969. – 216 с.

89. Урбанович А.М. Гормони жирової тканини та їх клiнiчне значення / А.М. Урбанович // Ендокринологiя. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 69-72.

90. Фадеева М.И. Вторичное ожирение / М.И. Фадеева, Л.В. Савельева // Ожирение и метаболизм. – 2014. - № 1. – С. 42 – 47.

91. Фалалеева Т.М. Вплив тривалого введення глутамату натрiю на структурно-функцiональний стан шлунка та масу тiла щурiв / Т.М. Фалалеева, В.М. Кухарський, Т.В. Берегова // Фiзiологiчний журнал. – 2010. – Т. 56, № 4. – С. 102-110.

92. Фалалеева Т.М. Змiни маси тiла щурiв за умов довготривалого введення глутамату натрiю / Т.М. Фалалеева // Свiт медицини та бiологiї. – 2012. – № 2. – С. 170-172.

93. Фалалеева Т.М. Роль глутамату та пролiнвмiсних ди- та три пептидiв у регуляцiї морфо-функцiонального стану шлунка : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора бiол. наук: спец. 03.00.13 «Фiзiологiя людини i тварин» / Т.М. Фалалеева. - Київ, 2011. - 34 с.

94. Фiлiмонова Н.Б. Статистичний аналіз даних вiдповiдно до засад науково обгрунтованої медицини. Первинний аналіз кiлькiсних

даних, подання результатів експерименту / Н.Б. Філімонова, І.О. Філь, Т.С. Михайлова // Медицина залізничного транспорту України. – 2004. – №4. – С. 85-93.

95. Храмов В.А. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека / В.А. Храмов // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – № 4. – С. 14-15.

96. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / [В.П. Реутов, Е.Г. Сорокина, В.Е. Охотин и др.]. – М.: Наука, 1998. – 159 с.

97. Цубер В.Ю. Слинна альфа-амілаза як маркер стресорної реакції організму (огляд літератури) / В.Ю. Цубер, Л.М. Тарасенко // Медична хімія. – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 121-125.

98. Чанадири Т. Коррекция окислительного стресса в иммунокомпетентных клетках (в спленоцитах) под действием комплекса катехинов зеленого чая на модели экспериментального алиментарного ожирения: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.36 «Аллергология и иммунология» / Т. Чанадири. – Тбилисси, 2006. – 24 с.

99. Чернышов В.А. Дислипидемия при абдоминальном ожирении: современные взгляды на патогенез и коррекцию / В.А. Чернышов // Український терапевтичний журнал. – 2010. - № 1. – С. 60-67.

100. Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган / В. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 38-44.

101. Шварц В.Я. Воспаление жировой ткани (часть 5). Взаимосвязь с физиологической инсулинорезистентностью / В.Я. Шварц, Б. Колберг // Проблемы эндокринологии. – 2011. - № 6. – С. 64-70.

102. Ялочкина Т.О. Гиперфагия и ожирение / Т.О. Ялочкина, Е.А. Пигарова // Ожирение и метаболизм. – 2013. - № 1. – С. 14-17.

103. Ярмиш Н.В. Адипоцитокіни в розвитку інсулінорезистентності при ожиренні / Н.В. Ярмиш, Н.А. Кравченко,

Е.М. Войтенко // Проблемы эндокринной патологии. – 2010. – № 3. – С. 110-121.

104. Яровая Г.А. Биорегулирующие функции и патогенетическая роль протеолиза. III. Физиологическая роль и биохимические механизмы протеолитической деградации белков / Г.А. Яровая // Лабораторная медицина. – 2002. - № 5. – С. 39-45.

105. A role for nitric oxide-mediated glandular hypofunction in a non-apoptotic model for Sjogren's syndrome / V.L. Caulfield, C. Balmer, L.J. Dawson [et al.] // Rheumatology. – 2009. – Vol. 48, № 7. – P. 727-733.

106. Adiponectin increases secretion of rat submandibular gland via adiponectin receptors-mediated AMPK signaling / C. Ding, L. Li, Y.C. Su [et al.] // PLOS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 5. – P. 1-11.

107. Adipose tissue-specific PPARgamma deficiency increases resistance to oxidative stress / W. Luo, J. Cao, J. Li [et al.] // Exp Gerontol. – 2008. – Vol. 43, № 3. – P. 154-163.

108. Analysis of the stimulated whole saliva in overweight and obese school children / E. Pannunzio, O.M.S. Amancio, M.S.S. Vitale [et al.] // Rev Assoc Med Bras. – 2010. – Vol. 56, № 1. – P. 32-36.

109. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats / E.L.B. Novelli, Y.S. Diniz, C.M. Galahardi [et al.] // Laboratory animals. – 2007. – Vol. 41. – P. 111-119.

110. Aroor A.R. Oxidative stress and obesity: the chicken or the egg? / A.R. Aroor, V.G. DeMarco // Diabetes. – 2014. – Vol. 63, № 7. – P. 2216-2218.

111. Ashwini R. Obesity and Oral health – A review / R. Ashwini, N.K. Priya, D.B. Nandini // Journal of Dental Practice and Research. – 2013. – Vol. 1, № 2. – P. 30-35.

112. Asking B. Parasympathetic activation of amylase secretion in the intact and sympathetically denervated rat parotid gland / B. Asking, G.B. Proctor // Q. J. Exp. Physiol. – 1989. – Vol. 74. – P. 45-52.

113. Association between obesity, flow rate of saliva, and dental caries in adolescents / T. Modeer, C. Blomberg, B. Wondimu [et al.] // *Obesity*. – 2010. - Vol. 18, № 12. – P. 2367-2373.
114. Association of monosodium glutamate intake with overweight in chinese adults: the INTERMAP Study / K. He, L. Zhao, M.L. Daviglus [et al.] // *Obesity*. – 2008. – Vol. 16, № 8. – P. 1875-1880.
115. Biddinger S.B. From mice to men: Insights into the Insulin Resistance Syndromes / S.B. Biddinger, C.R. Kahn // *Annual Review of Physiology*. – 2006. – Vol. 68, № 3. – P. 123-158.
116. Biogenic amines and polyamines: similar biochemistry for different physiological missions and biomedical applications / M.A. Medina, J.L. Urdiales, C.R. Caso [et al.] // *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. – 2003. – Vol. 38, № 1. – P. 23-59.
117. Boesing F. The interface between obesity and periodontitis with emphasis on oxidative stress and inflammatory response / F. Boesing, J.S. Patio, V.R. da Silva // *Obes Rev*. – 2009. – Vol. 10, № 3. – P. 290-297.
118. Bondia-Pons I. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity / I. Bondia-Pons, L. Ryan, J.A. Martinez // *J Physiol Biochem*. – 2012. – Vol. 68, № 4. – P. 701-711.
119. Bray G.A. Hypothalamic obesity. The autonomic hypothesis and the lateral hypothalamus / G.A. Bray, S. Inoue, Y. Nishizawa // *Diabetologia*. – 1981. – Vol. 20. – P. 366-77.
120. Bruning J.C. Development of a novel polygenic model of NIDDM in mice heterozygous for IR and IRS-1 null alleles / J.C. Bruning, J. Winnay, S. Bonner-Weir // *Cell*. – 1997. – Vol. 88, № 4. – P. 561-72.
121. Buettner R. High fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents / R. Buettner, J. Scholmerich, L.C. Bollheimer // *Obesity*. – 2007. – Vol. 15, № 4. – P. 798-808.
122. Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease / H. Cao // *Journal of endocrinology*. – 2014. – Vol. 220, № 2. – P. 47-59.

123. Central Inhibition of IKK β /NF- κ B Signaling Attenuates High-Fat Diet-Induced Obesity and Glucose Intolerance / J. Benzler, G.K. Ganjam, D. Pretz [et al.] // *Diabetes*. – 2015. – Vol. 64, № 6. – P. 2015-2027.

124. Chemically induced oxidative stress increases polyamine levels by activating the transcription of ornithine decarboxylase and spermidine/spermine-N(1)-acetyltransferase in human hepatoma HUH7 cells / O.A. Smirnova, M.G. Isaguliant, M.T. Hyvonen [et al.] // *Biochimie*. – 2012. – Vol. 94, № 9. - P. 1876-1883.

125. Dental caries increments and related factors in children with type 1 diabetes mellitus / J. Siudikiene, V. Machiulskiene, B. Nyvad [et al.] // *Caries Res*. – 2008. – Vol. 42, № 5. – P. 354-362.

126. Despres J.P. Abdominal obesity and metabolic syndrome / J.P. Despres, I. Lemieux // *Nature*. – 2006. – № 14. – P. 881-887.

127. Dietary obesity in nine inbred mouse strains / D.B. West, C.N. Boozer, D.L. Moody [et al.] // *Am J Physiol*. – 1992. - №262. – P. 1025-1032.

128. Dietary-induced Obesity in Mice results in Metabolic and Vascular Insulin-like Growth Factor 1 Resistance / A. Abbas, H. Imrie, H. Viswambharan [et al.] // *Circulation*. – 2008. - № 118. – P. 463-467.

129. Diet-induced obesity increases NF- κ B signaling in reporter mice / H. Carlsen, F. Haugen, S. Zadelaar [et al.] // *Genes Nutr*. – 2009. – № 4. – P. 215-222.

130. Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species and forkhead box o1 mediated upregulation of antioxidant enzymes / M. Higuchi, G.J. Dusting, H. Peshavariya [et al.] // *Stem. Cells Dev*. – 2013. - Vol. 22, № 6. – P. 878-888.

131. Dissociation of lipotoxicity and glucotoxicity in a mouse model of obesity associated diabetes: Role of forkhead box O1 (FOXO1) in glucose-induced beta cell failure / O. Kluth, F. Mirhashemi, S. Scherneck [et al.] // *Diabetologia*. – 2011. – Vol. 54. – P. 605-616.

132. Dong X.X. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis on neurodegenerative diseases / X.X. Dong, Y. Wang, Z.H. Qin // *Acta Pharmacol Sin.* – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 379-387.

133. Effect of alpha amylase on early childhood caries: a matched case-control study / F. Mojarad, S. Fazlollahifar, J. Poorolajal [et al.] // *Braz Dent Sci.* – 2013. – Vol. 16, № 1. – P. 41-45.

134. Effect of dietary monosodium glutamate on trans fat-induced nonalcoholic fatty liver disease / K.S. Collison, Z. Maqbool, S.M. Saleh [et al.] // *Journal of Lipid Research.* – 2009. – Vol. 50, № 8. - P. 1521-1537.

135. Effect of unstimulated saliva flow rate on experimental root caries / A. Bardow, J.M. ten Cate, B. Nauntofte [et al.] // *Caries Res.* – 2003. – Vol. 37, № 3. – P. 232-236.

136. Effects of free fatty acids on human salivary gland epithelial cells / Y. Shikama, N. Ishimaru, Y. Kudo [et al.] // *J Den Res.* – 2013. – Vol. 92, № 6. – P. 540-546.

137. Effects of the cafeteria diet on the salivary glands of trained and sedentary Wistar rats / A.R. Marosti, F.L. Almeida, M.F. Moraes [et al.] // *Acta Scientiarum Biological Sciences Maringa.* – 2012. – Vol. 34, № 1. – P. 113-118.

138. Farooqi S.I. Genetic, molecular and physiological insights into human obesity / S.I. Farooqi // *European Journal of Clinical Investigation.* – 2011. – Vol. 41, № 4. – P. 451-455.

139. Finkel T. Signal transduction by reactive oxygen species / T. Finkel // *J Cell Biol.* – 2011. – Vol. 194, № 1. – P. 7-15.

140. Furukawa S. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome / S. Furukawa, T. Fujita, M. Shimabukuro // *J Clin Invest.* – 2004. – Vol. 114, № 12. – P. 1752-1761.

141. Glutamate-induced obesity leads to decreased sperm reserves and acceleration of transit time in the epididymis of adult male rats /G.S. Fernandes, A.C. Arena, K.E. Campos [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology.* – 2012. – Vol. 10, № 105. – P. 1-6.

142. Guare R.O. Caries experience and salivary parameters among overweight children and adolescents / R.O. Guare, A.L. Ciamponi, M.T. Santos // *Dent. J.* – 2013. - № 1. – P. 31-40.
143. Halberg N. The adipocytes as an endocrine cell / N. Halberg, I. Wernstedt, P.E. Scherer // *Endocrinol Metab Clin North Am.* – 2008. – Vol. 37, № 3. – P. 1-15.
144. Hermanussen M. Obesity, voracity, and short stature: the impact of glutamate on the regulation of appetite / M. Hermanussen, A.P. Garsia, M. Sunder // *Eur J Clin Nutr.* – 2006. – Vol. 60, № 1. – P. 25-31.
145. Hevel J.M. Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase / J. M. Hevel // *J. Biol. Chem.*, 1991. – Vol. 266, №34. – P. 22.
146. Hezel M.P. The oral microbiome and nitric oxide homeostasis / M.P. Hezel, E. Weitzberg // *Oral Diseases.* – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 7-16.
147. Hochberg I. Expanding the definition of hypothalamic obesity / I. Hochberg, Z. Hochberg // *Obes Rev.* - 2010. – Vol. 11, № 10. – P. 709-721.
148. Hopps E. Protein oxidation in metabolic syndrome / E. Hopps, G. Caimi // *Clin Invest Med.* – 2013. - Vol. 36, № 1. – P. 1-8.
149. Hursting S.D. Inflammatory Talk: Linking Obesity, NF- κ B, and Aromatase / S.D. Hursting // *Cancer Prev Res.* – 2011. – Vol. 4, № 3. – P. 285-287.
150. Husarova V. Monosodium glutamate toxic effects and their implications for human intake: A review / V. Husarova, D. Ostatnikova // *JMED Research.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-12.
151. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice / J. Ye, Z. Gao, J. Yin [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* – 2007. - Vol. 293, № 4. – P. 1118-1128.
152. Impaired epidermal growth factor production in genetically obese ob/ob mice / G. Serrero, N.M. Lepak, J. Hayashi [et al.] // *Am J Physiol.* – 1993. – Vol. 264, № 5. – P. 800-803.

153. Inoue S. Comparison of metabolic alterations in hypothalamic and high fat diet-induced obesity / S. Inoue, L.A. Campfield, G.A. Bray // *Am J Physiol.* – 1977. – Vol. 233, № 3. – P. 162-168.

154. Insawang T. Monosodium glutamate (MSG) intake is associated with the prevalence of metabolic syndrome in a rural Thai population / T. Insawang, C. Selmi, U. Cha'on // *Nutr Metab (Lond).* – 2012. – Vol. 1, №9. – P. 50-52.

155. Jamdar S.C. Relationship between adipose polyamine concentrations and triacylglycerol synthetic enzymes in lean and obese Zucker rats / S.C. Jamdar, W.F. Cao, E. Samaniego // *Enzyme & protein.* - 1996. – Vol. 49, № 4. – P. 222-230.

156. Jayasinghe S.U. Cortisol, alpha amylase, blood pressure and heart rate responses to food intake in men aged 50–70 years: importance of adiposity / S.U. Jayasinghe, S.J. Torres, C.A. Nowson // *BMC Obesity.* – 2014. - Vol. 1, №14. – P. 1-10.

157. Kalia L.V. NMDA receptors in clinical neurology excitatory times ahead / L.V. Kalia, S.K. Kalia, M.W. Salter // *Lancet neurol.* - 2008. - Vol. 7. - P. 742-755.

158. Kopp W. High-insulinogenic nutrition - an etiologic factor for obesity and the metabolic syndrome / W. Kopp // *Metabolism.* – 2003. – Vol. 52, № 7. – P. 840-844.

159. Lee H.J. Fenofibrate lowers abdominal and skeletal adiposity and improves insulin sensitivity in OLETF rats / H.J. Lee, S.S. Choi, M.K. Park // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2002. – Vol. 296, № 2. – P. 293-299.

160. Lipid homeostasis, lipotoxicity and the metabolic syndrome / R.H. Unger, G.O. Clark, P.E. Scherer [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 2010. – Vol. 1801, № 3. – P. 209-214.

161. Lipid infiltration in the parotid glands: a clinical manifestation of metabolic syndrome / A. Hida, M. Akahoshi, Y. Takagiat [et al.] // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. – 2012. – Vol. 120, № 2. – P.110-115.
162. Lorden J.F. Behavioral and endocrinological effects of single injections of monosodium glutamate in the mouse / J.F. Lorden, A. Caudle // *Neurobehav. Toxicol. Teratol*. – 1986. – Vol. 8, №5. – P. 509-519.
163. Low copy number of the salivary amylase gene predisposes to obesity / M. Falchi, J.S. EL-Sayed Moustafa, P. Takousis [et al.] // *Nat Genet*. – 2014. – Vol. 46, № 5. – P. 492-497.
164. Lubaczeuski C. Vagotomy ameliorates islet morphofunction and body metabolic homeostasis in MSG-obese rats / C. Lubaczeuski, S.L. Balbo, R.A. Ribeiro // *Braz J Med Biol Res*. – 2015. – Vol. 48, № 5. – P. 447-457.
165. Maintenance of paracellular barrier function by insulin-growth factor-1 in submandibular gland cells / R. Mitsui, J. Fujita-Yoshigaki, T. Narita [et al.] // *Arch Oral Biol*. – 2010. – Vol. 55, №12. – P. 963-969.
166. Mathison R.D. Salivary glands and adipobiology / R.D. Mathison // *Adipobiology* 2012. - № 4. – P. 51-58.
167. Mathus-Vliegen E.M.H. Oral aspects of obesity / E.M.H. Mathus-Vliegen, D. Nikkel, H.S. Brand // *International dental journal*. – 2007. – Vol. 57, №4. – P. 249-256.
168. Miskowiak B. Effects of neonatal treatment with MSG (monosodium glutamate) on hypothalamo-pituitary-thyroid axis in adult male rats / B. Miskowiak, M. Partyka // *Histol Histopathol*. – 1993. – Vol. 8, № 4. – P. 731 – 734.
169. Mitochondrial fatty acid oxidation in obesity / D. Serra, P. Mera, M.I. Malandrino [et al.] // *Antioxid Redox Signal*. – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 269-284.
170. Mizuuchi H. Preferential salivary-type hypoamylasemia in obese children / H. Mizuuchi, K. Taketa // *Acta Med Okayama*. – 1999. – Vol. 53, № 3. – P. 119-122.

171. Monosodium glutamate is not associated with obesity or a greater prevalence of weight gain over 5 years: findings from the Jiangsu Nutrition Study of Chinese adults / Z. Shi, N.D. Luscombe-March, G.A. Wittert [et al.] // *Br J Nutr.* – 2010. – Vol. 104, № 3. – P. 457-463.

172. Multifunctional roles of growth factors or biologically active peptides in salivary glands and saliva / M. Mori, S. Sumitomo, P. Shrestha [et al.] // *Oral Med Pathol.* – 2008. - № 12. – P. 115-123.

173. Myers E.N. Salivary gland disorders / E.N. Myers, R.L. Ferris. – New York: Springer Berlin Heidelberg, 2007. – 517 p.

174. Nassour D.N. Marked bilateral parotid enlargement in metabolic syndrome: a case report and review of the literature / D.N. Nassour, S.V. Patel, S.G. Kosseifi [et al.] // *Tenn Med.* – 2007. – Vol. 100, № 1. – P. 39-41.

175. Nater U. Salivary alpha amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research / U.M. Nater, N. Rohleder // *Psychoneuroendocrinology.* – 2009. – Vol. 34. – P. 486-496.

176. Neonatal treatment with monosodium glutamate increases plasma corticosterone in the rat / M.S. Dolnikoff, C.E. Kater, M. Egami [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 1988. – Vol. 48, № 6. – P. 645-649.

177. Nitric oxide as an inflammatory biomarker in oral and systemic diseases - a systematic review / N. Manisundar, A. Julius, A. Amudhan [et al.] // *Middle-East Journal of Scientific Research.* – 2014. – Vol. 20, № 7. – P. 881-886.

178. Nitric oxide production is increased in severely obese children and related to markers of oxidative stress and inflammation / P. Codoner-Franch, S. Tavaréz-Alonso, R. Murria-Estal [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2011. – Vol. 215, № 2. – P. 475-480.

179. Obesity and body fat classification in the metabolic syndrome: impact on cardiometabolic risk metabotype / C.M. Phillips, A.C. Tierney, P.P. Martinez [et al.] // *Obesity.* – 2012. - № 6. – P. 188 – 205.

180. Olefsky J.M. Macrophages, inflammation, and insulin resistance / J.M. Olefsky, C.K. Glass // *Annual review of physiology*. – 2010. – Vol. 72. – P. 219-246.
181. Oral health and obesity indicators / A.L. Ostberg, C. Bengtsson, L. Lissner [et al.] // *BMC Oral Health*. – 2012. – Vol. 12, № 50. – P. 1-7.
182. Pegg A.E. Regulation of ornithine decarboxylase / A.E. Pegg // *Journal of Biological Chemistry*. – 2006. – Vol. 281, № 21. – P. 14529-14532.
183. Polyamines are increased in obese children and are related to markers of oxidative / nitrosative stress and angiogenesis / P. Codoner-Franch, S. Tavaréz-Alonso, R. Murria-Estal [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2011. – Vol. 96, № 9. – P. 2821-2825.
184. Predominant role of obesity / insulin resistance in oxidative stress development / M. D'Archivio, G. Annuzzi, R. Varm [et al.] // *Eur J Clin Invest*. – 2012. – Vol. 42, № 1. – P. 70-78.
185. Prevalence of hyposalivation in relation to general health, body mass index and remaining teeth in different age groups of adults / F. Flink, M. Bergdahl, A. Tegelberg [et al.] // *Community Dent Oral Epidemiol*. – 2008. – Vol. 36, № 6. – P. 523-531.
186. Proctor G.B. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves / G.B. Proctor, G.H. Carpenter // *Auton Neurosci*. – 2007. – Vol. 133, № 1. – P. 13-18.
187. Prolonged reactive oxygen species generation and nuclear Factor- κ B activation after a high-fat, high-carbohydrate meal in the obese / C. Patel, H. Ghanim, S. Ravishankar [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2007. – Vol. 92. – P. 4476-4479.
188. Rashid S. Effect of obesity on high-density lipoprotein metabolism / S. Rashid, J. Genest // *Obesity*. – 2007. – Vol. 15, № 12. – P. 2875-2888.
189. Reactive oxygen species facilitate adipocyte differentiation by accelerating mitotic clonal expansion / H. Lee, Y.J. Lee, H. Choi [et al.] // *J. Biol. Chem*. – 2009. – Vol. 284, № 16. – P. 10601-10609.

190. Relationship of oxidative stress with obesity and its role in obesity induced metabolic syndrome / M. Sankhla, T.K. Sharma, K. Mathur [et al.] // Clin Lab. – 2012. – Vol. 58, №5– 6. – P. 385-392.

191. Role of nitric oxide (NO) metabolism and inflammatory mediators in childhood obesity / A. Hrabak, L. Derzbach, I. Csuka [et al.] // Inflamm Res. – 2011. – Vol. 60, № 11. – P. 1061-1070.

192. Role of the Toll-like receptor 4 / NF- κ B pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages / T. Suganami, K. Tanimoto-Koyama, J. Nishida [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2007. – Vol. 27, № 1. – P. 84-91.

193. Romanova Y.G. The role microbiocenosis oral health in young people of alimentary - constitutional obesity / Y.G. Romanova, I.A. Tsushko // Journal of Health Sciences. – 2014. – Vol. 4, № 7. – P. 83-92.

194. Ruperez A.I. Genetics of oxidative stress in obesity / A.I. Ruperez, A. Gil, C.M. Aguilera // Int J Mol Sci. – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 3118-3144.

195. Sakaguchi T. Sympathetic activity following paraventricular or ventromedial hypothalamic lesions in rats / T. Sakaguchi, G.A. Bray, G. Eddlestone // Brain Research Bulletin. – 1988. – Vol. 20, № 4. – P. 461-465.

196. Salivary pH as a marker of plasma adiponectin concentration in women / M. Trembley, Y. Loucif, J. Methot [et al.] // Diabetology & Metabolic syndrome. – 2012. – Vol. 4. – P. 1-7.

197. Samuels A. Monosodium glutamate is not associated with obesity or a greater prevalence of weight gain over 5 years: findings from the Jiangsu Nutrition Study of Chinese adults – comments by Samuels /A. Samuels // Br J Nutr. - 2010. – Vol. 104, № 11. – P. 1729.

198. Sansbury B.E. Regulation of obesity and insulin resistance by nitric oxide / B.E. Sansbury, B.G. Hill // Free Radical Biology and Medicine. – 2014. – Vol. 73. – P. 383-399.

199. Savini I. Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state / I. Savini, M.V. Catani, D. Evangelista // *Int J Mol Sci.* – 2013. – Vol. 14, № 5. – P. 10497-10538.
200. Scheneberger M. Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance / M. Scheneberger, R.Gomis, M. Claret // *Journal of Endocrinology.* – 2014. - Vol. 220, № 2. - P. 25-46.
201. Serum leptin is associated with metabolic syndrome in obese and nonobese Korean populations / J.E. Yun, H. Kimm, J. Jo [et al.] // *Metabolism - Clinical and Experimental.* – 2010. – Vol. 59, № 3. – P. 424-429.
202. Serum nitric oxide metabolite as a biomarker of visceral fat accumulation: Clinical significance of measurement for nitrate / nitrite / K. Fujita, K. Wada, Y. Nozaki [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 123-131.
203. Singla P. Metabolic effects of obesity: a review / P. Singla, A. Bardoloi, A.A. Parkash // *WJD.* – 2010. – Vol. 1, № 3. – P. 76-84.
204. Soinila J. Nitric oxide synthase in human salivary glands / J. Soinila, K. Nuorva, S. Soinila // *Histochem. Cell Biol.* – 2006. – Vol. 125, №6. – P. 717-723.
205. Soski S.S. Regulation of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and its potential role in insulin resistance, diabetes and heart failure / S.S. Soski, B.D. Dobutovi, E.M. Sudar // *The Open Cardiovascular Medicine Journal.* - 2011. – Vol. 5. - P.153-163.
206. Soulet D. Polyamines play a critical role in the control of the innate immune response in the mouse central nervous system / D. Soulet, S. Rivest // *The Journal of Cell Biology.* – 2003. - Vol 162, № 2. – P. 257-268.
207. Structural and functional salivary disorders in type 2 diabetic patients / C. Carda, N. Mosquera-Lloreda, L. Salom [et al.] // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2006. – № 11. – P. 309-314.

208. Submandibular gland and caries susceptibility in the obese Zucker rat / M.S. Mozaffari, R. Abdelsayed, I. Zakhary [et al.] // *J Oral Pathol Med.* – 2011. – Vol. 40, № 2. – P.194-200.
209. Suvan J. Assessment and Management of Oral Health in Obesity / J. Suvan, F. D’Aiuto // *Curr Obes Rep.* – 2013. – № 2. – P. 142-149.
210. The peptidic middle molecules: is a molecular weight doing the trick? / M. Chmielewski, G. Cohen, A. Wiecek [et al.] // *Semin Nephrol.* – 2014. – Vol. 34, № 2. – P. 118-134.
211. The roles of salivary secretion, brain-gut peptides, and oral hygiene in obesity / H. Ueda, T. Yagi, H. Amitani [et al.] // *Obes res Clin Pract.* - 2013. – Vol. 7, № 5. – P. 321-329.
212. Trembley M. Metabolic syndrome and oral markers of cardiometabolic risk / M. Tremblay, D. Gaudet, D. Brisson // *J Can Dent Assoc.* – 2011. – Vol. 77. – P. 1-7.
213. Vasudevan A.R. Insulin resistance syndrome / A.R. Vasudevan, A.J. Garber // *Minerva Endocrinol.* – 2005. – Vol. 30, № 3. – P. 101-119.
214. Vicennati V. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis to high-protein / fat and high-carbohydrate meals in women with different obesity phenotypes / V. Vicennati, L. Ceroni, L. Gagliardi // *J Clinical Endocr Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 8. – P. 3984-3988.
215. Vincent H.K. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans / H.K. Vincent, A.G. Taylor // *International Journal of Obesity.* – 2006. – № 30. – P. 400-418.
216. Visceral fat mass determination in rodent: validation of dual-energy x-ray absorptiometry and anthropometric techniques in fat and lean rats / M. Gerbaix, L. Metz, E. Ringot [et al.] // *Lipids in health and Disease.* – 2010. – Vol. 9. – P. 1-9.
217. Von Diemen V. Experimental model to induce obesity in rats / V. Von Diemen, E.N. Trindade, M.R. Trindade // *Acta Cir Bras.* - 2006. - Vol. 21, № 6. – P. 425-429.

218. Vuohelainen S. Spermidine is indispensable in differentiation of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes / S. Vuohelainen, E. Pirinen, M. Cerrada-Gimenez // J Cell Mol Med. – 2010. – Vol. 14. – P. 1683-1692.
219. Watkins J.C. The glutamate story / J.C. Watkins, D.E. Jane // British journal of Pharmacology. – 2006. – Vol. 147. – P. 100-108.
220. WHO fact sheet № 311, jan. 2015. Available from URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
221. Zeyda M. Obesity, inflammation, and insulin resistance –a mini review / M. Zeyda, T.M. Stulnig // Gerontology. – 2009. - № 55. – P. 379-386.
222. Zolotukhin S. Metabolic hormones in saliva / S. Zolotukhin // Oral Dis. – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 219-229.
223. α -Amylase inhibitors: a review of raw material and isolated compounds from plant source / P.M. Sales, P.M. Souza, L. A. Simeoni [et al.] // J Pharm Pharmaceut Sci. – 2012. - Vol. 15, № 1. – P. 141-183.