

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СЕЛЕЗНЬОВА ОЛЬГА ІВАНІВНА

УДК 616-001.18:616.12-008.6:576.31:616-091-092.9

ДИСЕРТАЦІЯ

**Комплексна фізіологічна характеристика компонентів
спинного мозку та нервово-м'язового комплексу за умов
експериментального метаболічного синдрому**

Спеціальність 222 – медицина

Галузь знань 22 – «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

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

О. І. Селезньова

Науковий керівник: Родинський Олександр Георгійович, доктор медичних
наук, професор.

Дніпро - 2024

АНОТАЦІЯ

Селезньова О. І. Комплексна фізіологічна характеристика компонентів спинного мозку та нервово-м'язового комплексу за умов експериментального метаболічного синдрому. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина».– Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2024.

Спектр формування патологічних станів та виявлення їхнього впливу на анатоμο-фізіологічні особливості різних систем та органів має багатоетапний характер, тому визначення загальних фізіологічних закономірностей порушень у центральній нервовій системі, а, окремо, спинного мозку в експерименті є однією з основних завдань сучасної фізіології та медицини.

За літературними джерелами експериментально визначений вплив багатьох патологічних станів на відділи центральної нервової системи, але такий симптомокомплекс, як метаболічний синдром, який містить не один патологічний стан, потребує більш досконалого та різноманітного дослідження анатоμο-фізіологічних особливостей структур спинного мозку. Актуальність вивчення уражень спинного мозку та нервової системи за умов метаболічного синдрому зумовлена зростаючою поширеністю цього синдрому, а дослідження показують, що стан під час метаболічного синдрому суттєво впливає на структури спинного мозку. З огляду на недостатню кількість відомостей про електрофізіологічні механізми, що призводять до порушень у центральній та периферичній нервовій системі за умов метаболічного синдрому, ця тема є актуальною та потребує більш глибокого вивчення. Це обґрунтовує актуальність цього дослідження та доцільність його проведення. Результати роботи можуть бути використані для подальшого вивчення структур спинного мозку і взагалі нервової системи в контексті фізіологічних змін у спинному мозку в умовах

метаболічного синдрому, особливо з урахуванням вікових особливостей. Експериментальні моделі в поєднанні з клінічними та фізіологічними дослідженнями дають нам можливість оцінити витривалість та нейропротекторну дію нервової системи у пацієнтів з метаболічним синдромом. Ці дані можуть становити важливі перспективи для терапії, адаптаційно-компенсаторних та реабілітаційних можливостей нервової системи в пацієнтів із метаболічним синдромом різного віку на фоні неврологічної симптоматики.

Метою нашої наукової роботи стало дослідження фізіологічної активності спинного мозку та компонентів нервово-м'язового комплексу за умов експериментального метаболічного синдрому в щурів у різних вікових групах із використанням фізіологічних методик.

Матеріали і методи дослідження. Об'єктом дослідження стали 100 лабораторних статевозрілих щурів, які були розділені на 4 групи; (1) контрольна група – зразки спинного мозку молодих лабораторних щурів, контрольна група – 10 зразків; (2) група – молодих щурів в умовах експериментального метаболічного синдрому – 40 зразків; (3) контрольна група старих лабораторних щурів – 10 зразків; (4) група – старих щурів в умовах експериментального метаболічного синдрому – 40 зразків.

Для дослідження структур спинного мозку в умовах експериментального метаболічного синдрому використовували методи: препарування – для дослідження макроскопічних особливостей спинного мозку в умовах метаболічного синдрому; гістологічний – для характеристики структурних компонентів спинного мозку та їхніх змін в умовах метаболічного синдрому; біохімічний метод імуофлюоресцентного аналізу – для визначення концентрації нейромедіаторів у гомогенаті спинного мозку; тензометричний метод, який дав змогу кількісно оцінити силу скорочень м'язів розгиначів задніх кінцівок і згиначів передніх кінцівок щурів з метаболічним синдромом; електрофізіологічний метод, щоб проаналізувати

показники збудливості (поріг та хронаксія), біоелектричні потенціали литкового м'язу в умовах метаболічного синдрому, який моделювався експериментально з наданням комбінованої висококалорійної дієти у молодих та старих щурів та методи варіаційної статистики – для встановлення об'єктивності одержаних результатів та тих змін, які виникають у спинному мозку експериментальних тварин у різні вікові періоди за умов метаболічного синдрому.

Нами вперше проведено комплекс фізіологічних, біохімічних досліджень нервової системи в умовах метаболічного синдрому в різні вікові періоди. Отримана модель метаболічного синдрому з використанням високовуглеводної та висококалорійної комбінованої дієти.

Результати проведених досліджень дали змогу виявити загальні закономірності змін, які відбуваються після формування метаболічного синдрому у нервовій тканині спинного мозку в молодих та старих щурів, що супроводжується, насамперед, патологічним станом, за умов якого дія метаболічного синдрому спричиняє суттєві зміни у функціонуванні нервово-м'язового комплексу. Слід зауважити, що ці зміни різні, частіше протилежні у двох експериментальних групах – у тварин молодого та старого віку відбуваються зміни в показниках електрофізіологічних параметрів – порогу збудження, латентному періоду, хронаксії та рефрактерності. У нашому дослідженні ми дослідили, що дія метаболічного синдрому спричиняє суттєві зміни у функціонуванні нервово-м'язового комплексу, але ці зміни різні, частіше протилежні у двох експериментальних групах – тварин молодого та старого віку. А саме у старих щурів, спостерігався підвищений поріг збудження, хронаксії, латентного періоду з непрямим подразненням литкового м'язу порівняно з тваринами контрольної групи. В експериментальній групі молодих щурів було простежено підвищення порогу збудження порівняно з контрольною групою молодих щурів. Хронаксія за умов непрямого подразнення достовірно зросла в старих щурів,

але не синхронно, порівняно з контрольною групою. Тривалість спричиненої відповіді залишилася без виражених змін, особливо в старих щурів, оскільки за умов метаболічного синдрому подразнення подвійними стимулами чітких відмінностей не продемонструвало, але з порушенням обміну речовин відбувається достовірне збільшення амплітуди як у молодих, так і в старих тварин, але більш виражене в групі молодих щурів. За умов моделювання порушення обміну речовин з метаболічним синдромом розвиваються суттєві зміни зумовленої біоелектричної активності литкового м'яза, що проявляється в підвищенні збудливості, зменшенні ступеня синхронізації відповіді досліджуваного м'яза та в уповільненні його відповіді на непряме подразнення в групі старих тварин.

Визначено фізіологічні феномени, електрофізіологічних та біохімічних змін, які відбуваються в умовах метаболічного синдрому в різні вікові періоди і простежено зміни, які проявляються в спинному мозку. Також було визначено корекцію стану в умовах стресу та гіпоксичних явищ, які супроводжують наслідки впливу метаболічного синдрому на центральну нервову систему.

Уперше було отримано результати, які свідчать про те, що порушення обміну речовин може спричиняти тривалі патофізіологічні зміни, що призводять до дефіциту основних синаптичних властивостей.

Нами вперше реалізовано наукове дослідження за допомогою імунофлюоресцентного методу, нейромедіаторів спинного мозку – нітротирозин, глутатіонредуктаза, iNOS – індуцибельна синтаза оксиду азота, S-100 та серотонін в умовах метаболічного синдрому в різні вікові періоди. У результаті експериментального дослідження на фоні активності метаболічних процесів у молодих щурів ми спостерігали збільшення показника нітротирозину та індуцибельної синтази оксиду азота, як прояви патологічного стану, але під час інтенсивної активності процесів метаболізму, які більш виражені у молодих щурів, показники

глутатіонредуктази різко зменшувалися порівняно з контрольною групою. Це було свідченням про процеси гіпоксичних явищ, які були найгіршими у молодих щурів, що нами інтерпретувалося як активність реакції на метаболічному рівні, а S-100, зв'язуючий білок, який бере участь у процесах росту клітин, був збільшений порівняно з контрольною групою, що було визначено нами як більш виражений патологічний стан з метаболічним синдромом на біохімічному та клітинному рівнях.

Показник нейромедіатору серотоніну, який є найбільш яскравим показником стресу, зменшувався порівняно з контрольною групою у групі молодих щурів, але в групі старих щурів зменшувався майже непомітно, що характеризувало більшу стійкість щодо стресу, який переживали старі щури. У цієї групи щури в умовах метаболічного синдрому переживали стрес більш компенсовано, ніж в групі молодих. Дослідження нейромедіаторів, які моделюють пізнання, навчання, пам'ять та численні фізіологічні процеси дуже важливі, особливо з втратою когнітивних функцій, які зустрічаються за умов метаболічного синдрому.

Після проведення комплексного тензометричного дослідження в умовах метаболічного синдрому було оцінено силу довільних скорочень м'язів розгиначів задніх кінцівок щурів у двох різних піддослідних групах – молодих та старих щурів. Нами було доказово обґрунтовано, що в абсолютних показниках щури з великою вагою можуть виявляти достатню силу через більшу м'язову масу та механічну перевагу, однак це не завжди означає найкращу фізичну підготовленість. Відносна сила, яка враховує вагу, буде нижчою у тварин із надмірною вагою, що важливо для оцінки фізичної ефективності. Тобто, з ожирінням, яке супроводжує метаболічний синдром, абсолютна сила може бути вищою, але це не завжди свідчить про кращу фізичну форму.

Результати дослідження сприяють розширенню уявлень про основні принципи та конкретні зміни в спинному мозку за умов експериментального

метаболического синдрома у різних вікових особливостях, що дає змогу прогнозувати наслідки впливу на структурні компоненти відділів спинного мозку метаболического синдрома та можливо коригувати наслідки цього стану. Отримані результати про будову спинного мозку в умовах експериментального метаболического синдрома дають можливість скласти уявлення про морфологічні та нейрофізіологічні зміни структур спинного мозку та його кровообігу, які ми можемо прогнозувати та коригувати під час дії стану метаболического синдрома, особливо з урахуванням вікових особливостей та розуміти ті гіпоксичні ураження, які виникають в умовах цього патологічного стану.

***Ключові слова:** метаболический синдром, спинний мозок, біла та сіра речовини спинного мозку, нейрон, нейроглія, нейромедіатори, електрофізіологічне дослідження, тензометрія.*

SUMMARY

Seleznyova O. I. Comprehensive physiological characterization of spinal cord and neuromuscular complex components under conditions of experimental metabolic syndrome. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy in speciality 222 "Medicine". - Dnipro State Medical University, Dnipro, 2024.

The spectrum of pathological conditions formation and detection of their influence on the anatomical and physiological features of various systems and organs has a multi-stage nature, therefore, the determination of general physiological patterns of disorders in the central nervous system, and, separately, the spinal cord in the experiment is one of the main tasks of modern physiology and medicine.

According to the literature, the influence of many pathological conditions on the departments of the central nervous system has been experimentally determined. Still, such a symptom complex as metabolic syndrome, which includes more than

one pathological condition, requires a more advanced and diverse study of the anatomical and physiological features of the structures of the spinal cord. The relevance of studying lesions of the spinal cord and nervous system in metabolic syndrome is due to the growing prevalence of this syndrome, and studies show that the condition in metabolic syndrome significantly affects the structures of the spinal cord. Given the lack of data on the electrophysiological mechanisms that lead to disorders in the central and peripheral nervous system in metabolic syndrome conditions, this topic is relevant and requires more in-depth study. This justifies the relevance of this study and the feasibility of its conduct. The results of the work can be used for further study of the structures of the spinal cord and the nervous system in general in the context of physiological changes in the spinal cord in conditions of metabolic syndrome, especially considering age-related characteristics. Experimental models in combination with clinical and physiological studies allow us to assess the endurance and neuroprotective effect of the nervous system in patients with metabolic syndrome. These data may provide important prospects for therapy, adaptive-compensatory and rehabilitation capabilities of the nervous system in patients with metabolic syndrome of different ages against the background of neurological symptoms.

Our scientific work aimed to study the physiological activity of the spinal cord and components of the neuromuscular complex under conditions of experimental metabolic syndrome in rats of different age groups using physiological methods.

Materials and methods of the study. The object of the study was 100 laboratory sexually mature rats, which were divided into 4 groups; (1) control group - spinal cord samples of young laboratory rats, control group - 10 samples; (2) group - young rats under conditions of experimental metabolic syndrome - 40 samples; (3) control group of old laboratory rats 10 samples; (4) group - old rats under conditions of experimental metabolic syndrome - 40 samples.

To study the structures of the spinal cord under conditions of experimental metabolic syndrome, the following methods were used: preparation - for the study of macroscopic features of the spinal cord in conditions of metabolic syndrome; histological - for the characterization of the structural components of the spinal cord and their changes in conditions of metabolic syndrome; biochemical method immunofluorescence analysis to determine the concentration of neurotransmitters in the homogenate of the spinal cord; tensometric method, which allowed to quantitatively assess the force of contractions of the extensor muscles of the hind limbs and flexors of the forelimbs of rats in metabolic syndrome; electrophysiological method to analyze the excitability indicators (threshold and chronaxy), bioelectric potentials of the calf muscle in conditions of metabolic syndrome, which was simulated experimentally with the provision of a combined high-calorie diet in young and old rats, and methods of variational statistics - to establish the objectivity of the results obtained and the changes that occur in the spinal cord of experimental animals at different age periods in conditions of metabolic syndrome.

For the first time, a complex of physiological and biochemical studies of the nervous system under the conditions of metabolic syndrome in different age periods was conducted. A model of metabolic syndrome was obtained using a high-carbohydrate and high-calorie combined diet.

For the first time, the results of the studies made it possible to identify general patterns of changes that occur after the formation of metabolic syndrome in the nervous tissue of the spinal cord in young and old rats, which is accompanied primarily by a pathological condition in which the action of metabolic syndrome causes significant changes in the functioning of the neuromuscular complex, but these changes are different, often opposite in two experimental groups - young and old animals. changes occur in the indicators of electrophysiological parameters - the excitation threshold, the latent period, chronaxy and refractoriness. In our study, we investigated that the effect of metabolic syndrome causes significant

changes in the functioning of the neuromuscular complex, but these changes are different, often opposite in two experimental groups - young and old animals. Namely, in old rats, an increased threshold of excitation, chronaxy, and latent period was observed during indirect stimulation of the gastrocnemius muscle in comparison with the same age group. In the experimental group of young rats, an increase in the excitation threshold was noted, relative to the control group of young rats. Chronaxy during indirect stimulation significantly increased in old rats, but not synchronously, relative to the control group. The duration of the evoked response remained without pronounced changes, especially in old rats, since irritation with double stimuli did not demonstrate clear differences in metabolic syndrome, but with metabolic disorders there is a significant increase in amplitude, both in young and old animals, but more pronounced in the group of young rats. Under the conditions of modelling metabolic disorders in metabolic syndrome, significant changes in the conditioned bioelectric activity of the calf muscle develop, which is manifested in increased excitability, a decrease in the degree of synchronization of the response of the studied muscle and in slowing down its response to indirect stimulation in the group of old animals.

Physiological phenomena, electrophysiological and biochemical changes that occur in the conditions of metabolic syndrome in different age periods have been determined and changes observed in the spinal cord and correction of the state under stress and hypoxic phenomena that accompany the effects of the metabolic syndrome on the central nervous system have been traced.

For the first time, data have been obtained indicating that metabolic disorders can cause long-term pathophysiological changes that lead to a deficiency of basic synaptic properties.

For the first time, studies have been conducted using the immunofluorescence method on spinal cord neurotransmitters - nitrotyrosine, glutathione reductase, iNOS - inducible nitric oxide synthase, S-100 and serotonin in the conditions of metabolic syndrome in different age periods. As a result of the

experimental study, against the background of the activity of metabolic processes in young rats, we observed an increase in the nitrotyrosine and inducible nitric oxide synthase indices, as indicators of a pathological condition, but against the background of intensive activity of metabolic processes, which are more pronounced in young rats, and glutathione reductase indices sharply decreased compared to the control group, which indicated the processes of hypoxic phenomena, which were the worst in young rats, which we interpreted as the activity of the reaction at the metabolic level, and S-100, a binding protein that takes part in the processes of cell growth, was increased compared to the control group, which we interpreted as a more pronounced pathological condition in metabolic syndrome at the biochemical and cellular levels.

The indicator of the neurotransmitter serotonin, which is the most striking indicator of stress, is observed more pronounced in a pathological condition in the conditions of metabolic syndrome in a group of young rats, therefore, the indicator of serotonin decreased in comparison with the control group in this experimental group, but in the group of old rats, it decreased almost imperceptibly, which characterized a greater resistance to stress experienced by old rats. In this group, rats in conditions of metabolic syndrome experienced more compensated stress than in the group of young rats. Studies of neurotransmitters that modulate cognition, learning, memory and numerous physiological processes are very important, especially with the loss of cognitive functions that occur in metabolic syndrome.

After conducting a comprehensive strain gauge study in conditions of metabolic syndrome, the force of voluntary contractions of the extensor muscles of the hind limbs of rats in two different experimental groups, young and old rats, was assessed. We have proven that in absolute terms, rats with a large weight can demonstrate greater strength due to greater muscle mass and mechanical advantage, but this does not always mean the best physical fitness. Relative strength, which takes into account weight, will be lower in overweight animals,

which is important for assessing physical efficiency. That is, with obesity, which accompanies metabolic syndrome, absolute strength may be higher, but this does not always indicate better physical fitness.

The results of the study contribute to expanding the understanding of the basic principles and specific changes in the spinal cord under conditions of experimental metabolic syndrome and different age characteristics, which makes it possible to predict the consequences of the impact on the structural components of the spinal cord of metabolic syndrome and possibly correct the consequences of this condition. The results obtained on the structure of the spinal cord in conditions of experimental metabolic syndrome provide an opportunity to form an idea of the morphological and neurophysiological changes in the structures of the spinal cord and its blood circulation, which we can predict and correct under the influence of the metabolic syndrome, especially taking into account age characteristics and understand those hypoxic lesions that occur in the conditions of this pathological condition.

Keywords: metabolic syndrome, spinal cord, the white and grey matter of the spinal cord, neuron, neuroglia, neurotransmitters, electrophysiological study, tensiometry.

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ,
ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

Наукові праці, у яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Родинський О.Г. Селезньова О.І. Аналіз біоелектричних змін у нервово-м'язовому комплексі за умов метаболічного синдрому // «Перспективи та інновації науки» (Серія «Медицина») № 14(32) 2023 с.1038-1047 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1038-1047](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1038-1047) (Особистий внесок – організація та проведення експериментальної частини, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)
2. Родинський О. Г., Селезньова О.І. Нейроспецифічні білки в оцінці стану тканини спинного мозку за умов метаболічного синдрому // MORPHOLOGIA 2023. Том 17. №3 с.120-125 <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.120-124> (Особистий внесок – організація та проведення експериментальної частини, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)
3. Родинський О.Г. Селезньова О.І. Модифікація нейронних взаємодій та функціональної активності медіаторних систем за умов метаболічного синдрому. Клінічна анатомія та оперативна хірургія – Т. 22, № 2 – 2023 109-114 DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.22.3.2023.38> (Особистий внесок – аналіз даних експериментальних робіт у науковій літературі, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті).
4. Родинський О.Г., Селезньова О.І. Зміни показників серотоніну за умов метаболічного синдрому // «Перспективи та інновації науки» (Серія «Медицина») № 15(33) 2023 с.1240-1249 DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1240-1248](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1240-1248) (Особистий внесок – організація та проведення експериментальної частини, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)

5. Родинський О.Г., Селезньова О.І., Родинська Г.О. Зміни стану довільних м'язових зусиль кінцівок при метаболічному синдромі // «Перспективи та інновації науки» (Серія «Медицина») № 10(44) 2024 с.1434-1442 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-10\(44\)-1434-442](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-10(44)-1434-442) (Особистий внесок – організація та проведення експериментальної частини, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Родинський О. Г., Селезньова О. І. Зміни стану довільних м'язових зусиль задніх кінцівок при метаболічному синдромі. Вісник проблем біології і медицини – 2022 – Вип. 2 (164) (додаток) – с 47 DOI 10.29254/2077-4214-2022-2-164/addition-47.
2. Родинський О.Г., Селезньова О.І. Зміни стану довільних м'язових зусиль, передніх кінцівок при метаболічному синдромі // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Прикладні питання сучасної морфології», присвячена 100-річчю від дня народження професорки Вікторії Антонівни Малішевської Чернівці, 23-24 березня 2022 р., с 100-102.
3. Rodynskyi O.H., Seleznyova O.I. Electrophysiological analysis of the excitability of the nervemuscular // Фізіологічний журнал, 2022, Т. 68, № 3, додаток. Тези доповідей Всеукраїнської конференції з нейронаук, присвяченої 90-річчю від дня народження академіка Володимира Скока, 25-27 липня 2022 р., м. Київ. С-33.
4. Родинський О.Г., Селезньова О.І., Родинська Г. О. Вікові особливості метаболічного синдрому в реакції нервово-м'язового комплексу // «Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект»: матеріали Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної internet-конференції до Всесвітнього дня анатомії (17 жовтня 2024 р., м. Харків) Харків: СГ НТМ «Новий курс», 2024. с 68-71.

5. Родинський О.Г., Селезньова О.І. Родинська Г. О.Роль метаболічного синдрому в реакції нервово-м'язового комплексу на подразнення // Теорія та практика сучасної морфології: матеріали восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Дніпро, 6-8 листопада 2024 року) / Дніпровський державний медичний університет. – Дніпро: ДДМУ, 2024. с 128-130.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. Морфо-функціональний статус периферичних нервів і скелетних м'язів, модифікація редокс-балансу та зміни активності нейрональної по-синтази за умов метаболічного синдрому.	28
1.1. Епідеміологія, критерії діагностики, гендерні та вікові аспекти метаболічного синдрому.	28
1.2. Роль метаболічного синдрому та його компонентів у розвитку морфо-функціональних змін периферичних нервів і скелетних м'язів... ..	38
1.3. Оцінка модифікації редокс-балансу та функціональних змін експресії, активності й регуляторних властивостей нейрональної NO-синтази (nNOS) з метаболічним синдромом.	46
РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи дослідження.	55
РОЗДІЛ 3. Оцінки стану тканини спинного мозку в нормі та за умов метаболічного синдрому.	67
3.1. Макроскопічні та мікроскопічні особливості будови спинного мозку щурів у нормі.	67
3.2. Мікроскопічні особливості будови спинного мозку за умов метаболічного синдрому в старих та молодих щурів.	71
3.3. Нейроспецифічні білки тканини спинного мозку в нормі та гістологічні зміни за умов метаболічного синдрому в старих та молодих щурів. . .	73

РОЗДІЛ 4. Аналіз біоелектричних змін у нервово-м'язовому комплексі за умов метаболічного синдрому у старих та молодих щурів.	
.....	80
4.1. Біоелектричні зміни в нервово-м'язовому комплексі за умов метаболічного синдрому в старих та молодих щурів.	80
4.2. Тензометричні показники в нервово-м'язовому комплексі за умов метаболічного синдрому в старих та молодих щурів.	90
РОЗДІЛ 6. Аналіз та узагальнення отриманих результатів	94
ВИСНОВКИ	107
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	111
ЗАКЛЮЧЕННЯ.	113
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ115
ДОДАТКИ	143

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

МС	– Метаболічний синдром
ВККД	– висококалорійна комбінована дієта
ЛП	– латентний період
МР ВК	– моносинаптичний розряд вентрального корінця
П	– поріг
ПД	– потенціал дії
ПДП	– потенціал дорсальної поверхні
СН	– сідничний нерв
СМ	– спинний мозок
ЦНС	– центральна нервова система

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми. Однією з актуальних проблем сучасності є розроблення механізмів, які допомагають забезпечувати адаптацію організму, особливо центральної та периферичної нервової системи, в умовах ендокринних, серцево-судинних порушень, зокрема з метаболічним синдромом [1]. Протягом останніх років, в Україні спостерігається зростання числа захворювань нервової системи, що особливо обумовлено реаліями, які відбуваються сьогодні. Але, коли ці зміни в нервовій системі додатково пов'язані з метаболічним синдромом, то виникає потреба поглибленого вивчення механізмів та закономірностей функціонування та можливого компенсування відділів спинного мозку в таких складних умовах. Неухильне зростання числа нервових хвороб ускладнюються умовами метаболічного синдрому, який усе більш є поширеним. Згідно з дослідженням «Індекс здоров'я» 2019 року, кожен другий дорослий українець, що становить 53,7%, має зайву вагу, яка, відповідно до критеріїв ВООЗ проводиться за визначенням індексу маси тіла (ІМТ), який у нормі становить 18,5–24,9 кг/м². Так, дослідження в Україні показали, що зайва вага зустрічається частіше у жінок, які мають дещо вищий показник індексу маси тіла (ІМТ), який становить 26,3 порівняно з чоловіками, який є 25,9. Єдиною соціально-демографічною групою, серед якої середній показник ІМТ знаходиться в межах норми (23,2), це наймолодші особи, які реагують – респонденти віком від 18 до 29 років; для всіх інших вікових груп значення ІМТ поступово зростає – від 25,0 для осіб віком 30-44 роки до 28,0 для осіб віком від 60 років і старше [2]. Прийнято вважати, що вища, порівняно з чоловіками, частота метаболічного синдрому в жінок старших вікових груп зумовлена настанням менопаузи на фоні додаткових неврологічних та ендокринних симптомів під час формування метаболічного синдрому. Так, ключовим моментом

формування вище зазначеного синдрому є інсулінорезистентність, що запускає порочне коло симптомів, що призводять, як наслідок, до появи тяжких ускладнень з боку систем організму, зокрема й нервової системи [3]. Слід зазначити, що інсулінорезистентність не виникає спонтанно і служить сполучною ланкою між ожирінням, порушенням толерантності до глюкози та морфо-функціональними змінами в нервовій та м'язовій тканинах в умовах метаболічного синдрому. Ініціюючим моментом, як інсулінорезистентності, так і всього метаболічного каскаду найчастіше служить ожиріння, яке так само призводить до розвитку низки змін як функціонального, так і структурного характеру. Існують переконливі відомості про те, що ожиріння може бути як незалежним чинником ризику, так і обтяжуючим моментом, що значно погіршує перебіг і прогноз, у тому числі, захворювань нервової системи [4]. Відомо, що адипоцити вісцеральної жирової тканини секретують вільні жирні кислоти, які потрапляють у ворітну вену печінки, а їхні високі концентрації пригнічують поглинання інсуліну печінкою, що призводить до гіперінсулінемії і відносної інсулінорезистентності, які поєднуються з гіперглікемією і гіпертригліцеридемією.

За відомостями дослідників метаболічний синдром суттєво впливає на нервову систему, особливо на спинний мозок, модифікує моторну функцію. За умов метаболічного синдрому можуть відбуватися зміни в мотонейронах, включно з генерацією нових нейронних взаємодій. Порушення в центральних та периферичних відділах нервової системи за умов метаболічного синдрому є мало описаними, а їх патофізіологічні механізми здебільшого невідомі. Існують лише поодинокі дослідження щодо нейрогенних механізмів на спинномозковому рівні та структурах головного мозку [5]. Електрофізіологічні ж механізми подібних порушень взагалі практично не вивчені.

Отже, враховуючи відсутність відомостей про дослідження електрофізіологічних механізмів розвитку порушень у центральній та

периферичній нервовій системі та нервово-м'язового комплексу за умов метаболічного синдрому, тему дослідження можна вважати актуальною та такою, що потребує більш детального вивчення. А, зважаючи на зростаючу поширеність метаболічного синдрому у всіх вікових групах, дослідження цих аспектів стає особливо актуальним для формування стратегій профілактики, корекції і покращення якості життя людей із метаболічним синдромом.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових досліджень і є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри фізіології людини «Дніпровського державного медичного університету» МОЗ України: «Механізми компенсаторно-адаптивних реакцій центральної і периферичної нервової системи в нормальних і змінених умовах». Шифр теми ІН.12.11, державний реєстраційний номер 0119U100957.

Мета й завдання дослідження. Метою роботи є дослідження фізіологічної активності спинного мозку та компонентів нервово-м'язового комплексу за умов експериментального метаболічного синдрому в щурів у різних вікових групах із використанням фізіологічних методик.

Згідно з метою дослідження були поставлені такі завдання:

1. Визначити морфологічні зміни структур спинного мозку в молодих та старих щурів в умовах метаболічного синдрому.
2. Дослідити особливості впливу нейромедіаторів спинного мозку в молодих та старих щурів з метаболічним синдромом.
3. Вивчити електрофізіологічні зміни литкового м'язу щурів у різні вікові періоди в умовах метаболічного синдрому.
4. Дослідити тензометричні показники передніх та задніх кінцівок щурів у молодих та старих тварин в умовах метаболічного синдрому.
5. Простежити закономірності реакцій спинного мозку та нервово-м'язового комплексу щурів у різні вікові періоди з метаболічним синдромом.

Вирішення поставлених завдань сприятиме уточненню та систематизації наявних у літературі відомостей про структурні компоненти відділів центральної нервової системи, особливо спинного мозку та нервово м'язового комплексу щурів, а також закономірностей впливу змін, які виникають у спинному мозку експериментальних тварин за умов дії метаболічного синдрому.

Об'єкт дослідження: біоелектричні процеси, що відбуваються в сегментарних рефлекторних дугах спинного мозку за умов експериментального метаболічного синдрому.

Предмет дослідження: показники викликаної та фонові біоелектричної активності основних компонентів сегментарних рефлекторних дуг спинного мозку за умов експериментального метаболічного синдрому.

Методи дослідження: препарування – для дослідження макроскопічних особливостей спинного мозку в умовах метаболічного синдрому; гістологічний – для характеристики структурних компонентів спинного мозку та їхніх змін в умовах метаболічного синдрому; біохімічний метод імунофлюоресцентного аналізу – для визначення концентрації нейромедіаторів у гомогенаті спинного мозку; тензометричний метод, який дає змогу кількісно оцінити силу скорочень м'язів розгиначів задніх кінцівок і згиначів передніх кінцівок щурів з метаболічним синдромом; електрофізіологічний метод, щоб проаналізувати показники збудливості (поріг та хронаксію), біоелектричні потенціали литкового м'язу в умовах метаболічного синдрому, який моделювався експериментально з наданням комбінованої висококалорійної дієти в молодих та старих щурів та методи варіаційної статистики – для встановлення об'єктивності одержаних результатів та тих змін, які виникають у спинному мозку експериментальних тварин у різні вікові періоди за умов метаболічного синдрому.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше була створена адекватна модель метаболічного синдрому та описані взаємовідносини між структурними компонентами спинного мозку щурів в умовах метаболічного синдрому в молодих та старих щурів. Доповнені відомості про системні взаємовідносини структур спинного мозку щурів у нормі. Уперше вивчені закономірності, простежена динаміка змін та проведена порівняльна характеристика будови спинного мозку загалом за умов метаболічного синдрому порівняно з контрольною групою в молодих та старих щурів. За допомогою гістологічних, електрофізіологічних досліджень були вивчені та проаналізовані особливості, які призводять до змін у структурах спинного мозку з метаболічним синдромом. У результаті проведених досліджень уперше вивчені зміни структур спинного мозку порівняно з нормою, а також визначені закономірності цих змін в молодих та старих щурів в умовах експериментального метаболічного синдрому. Обґрунтоване положення про зміни у нервово-м'язовому комплексі в умовах метаболічного синдрому, які відбуваються в двох групах – молодих та старих щурів. Уперше за допомогою тензометричного методу дослідили силу та відносну силу м'язів щура у різних вікових групах в умовах метаболічного синдрому. За допомогою електрофізіологічного методу були проаналізовані показники збудливості (пори́г та хрона́ксія), а також рефра́ктерність та латентний період. Вивченням морфології і фізіології центральної нервової системи займаються багато дослідників, але морфологічні та фізіологічні зміни спинного мозку у щурів з метаболічним синдромом залишаються не описаними. У зв'язку з цим, вивчення дії метаболічного синдрому на функціонування та будову спинного мозку є актуальним питанням як для теоретичної, так і для практичної медицини.

Практичне значення отриманих результатів. У результаті проведених досліджень були отримані анатомо-фізіологічні показники, які

характеризують ті зміни у функціонуванні спинного мозку, які відбувалися в умовах метаболічного синдрому в молодих та старих щурів.

Проведені дослідження поглиблюють і розширюють наявне уявлення про метаболічний синдром та вплив його на структури спинного мозку. Відомості, що були отримані в процесі виконання цього експерименту, дадуть змогу лікарям індивідуально підходити до вибору терапії з урахуванням вікових особливостей під час формування метаболічного синдрому та прогнозувати наслідки цього впливу на центральну нервову систему. Описані особливості структурної організації спинного мозку з метаболічним синдромом у двох групах – молодих та старих щурів, уможлиблюють обґрунтування закономірностей та змін, спричинених впливом метаболічного синдрому та прогнозування можливих компенсуючих змін у структурних складових спинного мозку в умовах експерименту. Дослідження нейромедіаторів забезпечує можливість більш доказово проаналізувати всі ті зміни, які відбуваються у тканині спинного мозку щурів різних вікових груп із метаболічним синдромом, особливо в умовах стресу. Результати дослідження можуть бути використані для розширення можливостей у терапевтичній, неврологічній, нейрохірургічній та ендокринологічній практиці і в такому векторі є перспективними. Також для створення заходів у практиці сімейного лікаря під час розроблення коригуючих засобів за умов метаболічного синдрому.

Результати експериментальних досліджень впроваджені в навчальний процес на кафедрах фізіології медичних закладів України:

- кафедри фізіології Дніпровського державного медичного університету;
- кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського державного медичного університету;
- кафедри фізіології з основами біоетики та біобезпеки Тернопільського національного медичного університету;

- кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету;
- кафедри фізіології Полтавського державного медичного університету;
- кафедри фармакології Дніпровського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, проведені всі експериментальні, морфологічні та електрофізіологічні дослідження центральної нервової системи, зокрема спинного мозку: забір матеріалу, вивчення анатомічних та гістологічних препаратів, вимірювання сили м'язів кінцівок щура, аналіз показників збудливості та біоелектричні потенціали литкового м'язу в умовах метаболічного синдрому та статистична обробка отриманих результатів і їхній аналіз. Здобувачем проведені морфологічні дослідження, які лягли в основу моделювання експериментального метаболічного синдрому. Був проведений аналіз результатів, сформульовані основні положення та висновки роботи. Основні положення дисертації, відомості про закономірності електрофізіологічних змін тканини спинного мозку щурів після експериментального моделювання метаболічного синдрому в різні вікові періоди, належать автору дисертаційної роботи.

Апробація результатів дослідження. Результати досліджень і основні положення дисертації були викладені та обговорені: на наукових конференціях:

- матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Прикладні питання сучасної морфології», присвячена 100-річчю від дня народження професорки Вікторії Антонівни Малішевської Чернівці, 23-24 березня 2022 р.

- матеріали Всеукраїнської конференції з нейронаук, присвяченої 90-річчю від дня народження академіка Володимира Скока, Київ, 25-27 липня 2022 р.
- матеріали Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної internet-конференції до Всесвітнього дня анатомії «Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект», Харків, 17 жовтня 2024 р.
- матеріали восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології», Дніпро, 6-8 листопада 2024 р.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 10 робіт, з них 5 – у наукових виданнях за фахом, рекомендованих МОН України, 5 тез.

Структура й обсяг дисертації. Матеріал дисертації викладений українською мовою на 151 сторінках машинописного тексту і складається з: вступу, огляду літератури, розділу “Матеріал і методи дослідження”, двох розділів власних досліджень, розділу “Аналіз і узагальнення результатів досліджень”, заключення, висновків, практичних рекомендацій і списку літератури, що містить 251 джерел, з яких 205 іноземною мовою. Робота ілюстрована і документована 30 рисунками, 9 таблицями (загальний обсяг – 0 сторінок).

РОЗДІЛ 1

МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАТУС ПЕРИФЕРИЧНИХ НЕРВІВ І СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ, МОДИФІКАЦІЯ РЕДОКС-БАЛАНСУ ТА ЗМІНИ АКТИВНОСТІ НЕЙРОНАЛЬНОЇ NO-СИНТАЗИ ЗА УМОВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

(огляд літератури)

1.1. Епідеміологія, критерії діагностики, гендерні та вікові аспекти метаболічного синдрому

Натепер однією із широко обговорюваних актуальних медичних, соціальних та економічних проблем сучасного суспільства, що призводить до інвалідності, скорочення тривалості та порушення якості життя, вважається метаболічний синдром (МС), який ВООЗ визнала епідемією планетарного масштабу [6–12]. Відповідно сучасним уявленням, метаболічний синдром – комплекс метаболічних, гормональних та клінічних порушень, які тісно асоційовані з ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу та є факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, в основі яких лежить інсулінорезистентність (ІР) [12–14]. Наразі в якості компонентів метаболічного синдрому розглядають абдомінальне (вісцеральне) ожиріння [10, 15–18], цукровий діабет та інші порушення толерантності до глюкози [12, 13, 19–21], артеріальну гіпертензію [10, 22–25], атерогенну дисліпідемію [26–28], гіперурикемію [29–31], неалкогольну жирову хворобу печінки [32–34], гіперандрогенію і синдром полікістозних яєчників у жінок та гіпоандрогенію – у чоловіків [35–37], до того ж перелік патологічних станів, об'єднаних цим терміном, продовжує неухильно зростати.

Вперше в 1980 році термін «метаболічний синдром» запропонували М. Hanefeld і W. Leonardt [38]. Однак безумовним засновником вчення про МС

вважається G.M. Reaven, який у 1988 році описав «синдром X» для об'єднання чинників ризику, що включають інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, підвищений рівень тригліцеридів, знижений рівень ліпопротеїдів високої щільності, ожиріння та артеріальну гіпертензію [39, 40]. У процесі еволюції концепції МС з'явилися нові терміни: у літературі він став відомий під назвами «метаболічний трисиндром», «синдром достатку», «смертельний квартет», «синдром інсулінорезистентності», «смертельний секстет» тощо [10, 14, 15, 41–43].

Як свідчать результати численних досліджень, метаболічний синдром у різних країнах світу зустрічається з неоднаковою частотою, яка в масштабах планети коливається у досить широких межах – у середньому, від 8,5% у Франції і 10,6% у Китаї до 24% у США, 37,6% – у Чеській республіці та 41,5% – в Індії (рис. 1.1) [9, 44–49].

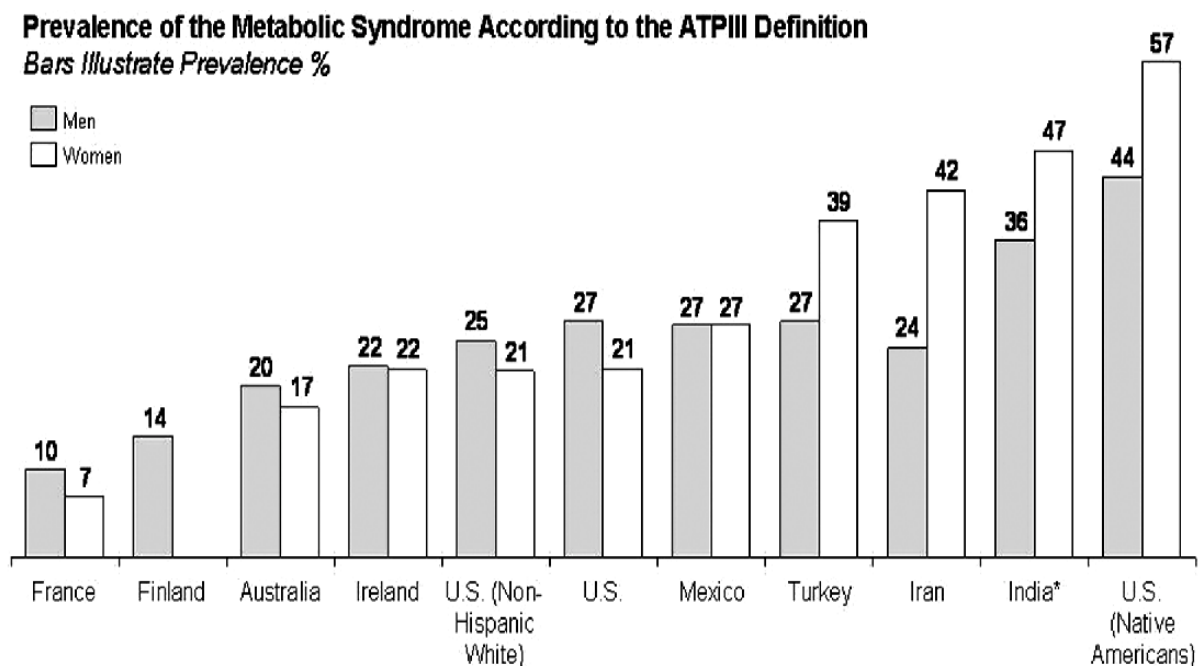


Рис. 1.1. Оцінка поширеності метаболічного синдрому в низці країн світу на основі критеріїв Adult Treatment Panel III (за M.V. Potenza et al., 2019 [49])

Варіабельність показників поширеності метаболічного синдрому серед населення різних країн світу залежить від критеріїв, що використовуються

для його визначення [50, 51]. Так, для діагностики МС застосовуються критерії WHO (World Health Organization), NCEP/ATP III (National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III), AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), IDF (International Diabetes Federation), EGIR (European Group for the Study of Insulin Resistance), Міжнародного інституту метаболічного синдрому та Всеросійського наукового товариства кардіологів [52–56]. Визначення метаболічного синдрому, запропоновані зазначеними науковими спільнотами, суттєво відрізнялися критеріями, ступенем їхньої важливості, а також інтервалами залучених параметрів.

Для уніфікації критеріїв діагностики МС у 2009 році було прийнято висновок Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation, IDF), Національного інституту серця, легенів та крові (National Heart Lung and Blood Institute, NHLBI), Американської кардіологічної асоціації (American Heart Association, АНА), Всесвітньої кардіологічної федерації (World Heart Federation, WHF), Міжнародного товариства атеросклерозу (International Atherosclerosis Society, IAS) та Міжнародної асоціації з вивчення ожиріння (International Association for the Study of Obesity, IASO). Згідно із цим висновком, для встановлення діагнозу МС необхідна наявність трьох із п'яти нижче перерахованих критеріїв (табл. 1.1) [57].

Таблиця 1.1

Уніфіковані критерії діагностики метаболічного синдрому за критеріями IDF, NHLBI, АНА, WHF, IAS, IASO (за K.G. Alberti et al., 2009 [57])

<p><i>Будь-які три із п'яти зазначених критеріїв</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> <i>1. Абдомінальне ожиріння (відомості, специфічні для окремих країн та популяцій)</i> <i>2. Тригліцериди >1,7 ммоль/л (150 мг/дл) або медикаментозна терапія гіпертригліцеридемії</i> <i>3. Зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ): у чоловіків: <1,0 ммоль/л (40 мг/дл), у жінок: <1,3 ммоль/л (50 мг/дл) або медикаментозна терапія дисліпідемії</i> <i>4. Підвищений рівень артеріального тиску, 130/85 мм рт. ст., або прийом антигіпертензивної терапії пацієнтом з артеріальною гіпертензією в анамнезі</i>
--	---

<i>5. Підвищений рівень глікемії натще, 100 мг/дл, або прийом антигіперглікемічних препаратів</i>

Аналіз поширеності метаболічного синдрому в Сполучених Штатах Америки, ґрунтується на критеріях Всесвітньої організації охорони здоров'я та третьої панелі Національної освітньої програми США з холестерину (National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III, NCEP/ATP III), продемонстрував, що в середині минулого десятиліття показник розповсюдженості МС у країні у віковій категорії від 20 до 70 років становив 25,1% та 23,9% відповідно [14, 58]. В Ірані за результатами досліджень на основі критеріїв Adult Treatment Panel III в цей же часовий проміжок частота спостережень метаболічного синдрому була в 1,5 рази вищою і склала 36,9% [59]. В Україні, за Ю.С. Калмиковою (2023), показник розповсюдженості МС сягає 35% [15].

Варто враховувати, що поширеність МС залежить від статі, віку, етнічного походження, території проживання, освіти, рівня фізичної активності та багатьох інших параметрів та факторів. Так, поширеність МС найнижча на Філіппінах (11,9%) [50] та у Китаї (15,2-21,1% населення) [60], тоді як у США цей показник в середньому вдвічі вищий [48]. Висока поширеність цієї патології також у Пакистані (49,0%) [61]. Слід зауважити, що за останніми дослідженнями, захворюваність на МС має тенденцію до збільшення в Китаї, Південній Кореї та Тайвані [50, 60, 62, 63].

Дотепер недостатньо зрозуміло, якою мірою компоненти метаболічного синдрому різняться серед населення з різним етнічним походженням. Так, переважаючими компонентами МС у індонезійців були гіпертонія (61%) та гіперглікемія (51%), у населення Нідерландів – гіпертонія (62%) та абдомінальне ожиріння (40%) [64], високу частоту якого реєстрували також у американців із Південної Азії [65]. Високий рівень глікемії найчастіше спостерігався у жителів Південно-Східної Азії та Західної частини Тихого океану, проте очікується, що в найближчі 25 років

зростання захворюваності на діабет буде особливо значним у країнах Африки [66].

Певний інтерес представляють гендерні відмінності в поширеності МС: у більшості досліджень повідомлялося про значно високу частоту метаболічного синдрому в жінок [50, 67]. Так, поширеність МС у Китаї склала 17,1–19,6% серед чоловічого та 13,0%–22,7% серед жіночого населення [60]. У мешканок Індонезії цей показник перевищує захворюваність на МС серед осіб чоловічої статі (46% і 28% відповідно) [64]. Однак поширеність МС у високогірних районах Китаю вища у чоловіків (5,9%) порівняно з жінками (1,8%) [68]. У чоловіків, які проживають у Нідерландах, захворюваність на МС також вища (36%), ніж у жінок (24%) [64].

Крім того, заслуговують уваги вказівки на деякі статеві відмінності щодо компонентів метаболічного синдрому: у жінок порушення толерантності до глюкози трапляється частіше, а високий рівень глікемії натще – рідше, ніж у чоловіків; водночас ізольована постпрандіальна гіперглікемія в осіб жіночої статі є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань [69]. За відомостями японських вчених, МС у жінок асоційований з вищим ризиком ішемічного інсульту порівняно із чоловіками [70]. Повідомляється про більш високу смертність від інфаркту міокарда в жінок із цукровим діабетом 2 типу порівняно із чоловіками, як і про більш високий ризик хронічної серцевої недостатності в жінок із діабетом та ожирінням [71]. Знання гендерних відмінностей з метаболічним синдромом можуть допомогти розробити гендер-специфічну стратегію профілактики та лікування, яка матиме позитивний вплив на загальний стан здоров'я населення [72–74].

За повідомленням J. Dallongeville et al., внесок деяких метаболічних порушень у формування МС у чоловіків і жінок різний. Так, у жінок більший вплив на формування метаболічного синдрому роблять надлишкова маса,

окружність талії, рівень ліпопротеїдів високої щільності, тоді як у чоловіків – систолічний та діастолічний артеріальний тиск, а також рівень аполіпопротеїну В [75]. Отримані дослідниками результати підтримують концепцію необхідності у різних діагностичних критеріях МС у чоловіків та жінок.

Продемонстровано, що велика кількість вагітностей та пологів підвищує ризик розвитку метаболічного синдрому незалежно від наявності ожиріння до вагітності та збільшення маси тіла під час вагітності [76–79]. Навпаки, тривале грудне вигодовування асоційоване з низьким ризиком МС [79–81]. Наявність гестаційного діабету або порушення толерантності до глюкози під час вагітності є чинником ризику розвитку метаболічного синдрому протягом трьох місяців після пологів [82]. Автори вважають, що гестаційна гіперглікемія є виявом латентного МС. Такої ж думки дотримуються Н. Nakkarainen et al., які, спостерігаючи в середньому протягом 7,3 років після пологів за 774 жінками з різними результатами перорального глюкозотолерантного тесту під час вагітності, дійшли висновку, що навіть незначні порушення толерантності до глюкози можуть трансформуватися в метаболічний синдром [83].

Показано, що менопауза також є незалежним предиктором розвитку МС [84–86]. За результатами низки досліджень, швидке збільшення маси тіла спостерігається після менопаузи у 60% жінок [87–89], що дало змогу окремо виділити менопаузальний метаболічний синдром. Формування абдомінального ожиріння за умов менопаузального метаболічного синдрому пояснюють зміною балансу енергії, регуляції жирових клітин, підвищеною глюкокортикостероїдною стимуляцією, впливом чинників росту, відносною гіперандрогенією [90]. У період менопаузи у зв'язку з дефіцитом естрогенів змінюється розподіл жирової тканини з периферичного на центральний тип, знижується чутливість тканин до інсуліну [73, 86, 91, 92]. Доведено, що дефіцит естрогенів призводить до зменшення інтенсивності ліполізу, що

спричиняє накопичення жирової тканини, в основному в області передньої черевної стінки [93]. Тривалими спостереженнями за жінками однакового віку продемонстровано, що в постменопаузі швидкість метаболізму «в спокої» знижується приблизно на 420 кДж/день, тоді як при збереженій функції яєчників подібний ефект відсутній [94].

Як свідчать результати, отримані J. Reckelhoff (2018), у жінок ендогенні та екзогенні естрогени знижують артеріальний тиск з артеріальною гіпертензією, спричиняючи вазодилатацію через збільшення активації передачі сигналів ендотеліальної NO-синтази та оксиду азоту [95]. Ендогенні естрогени посилюють синтез ангіотензиногену та експресію захисних ангіотензинових рецепторів 2-го типу, пригнічуючи експресію рецепторів ангіотензину-1 [96]. Навпаки, андрогени активують ренін-альдостерон-ангіотензинову систему (РААС), посилюють активність реніну, що призводить до збільшення концентрації ангіотензину II. Крім того, андрогени активують оксидативний стрес, що, так само, підвищує активність РААС [95], тому в чоловіків порівняно із жінками підвищення систолічного та/або діастолічного артеріального тиску робить більший вплив у формування метаболічного синдрому [75].

Важливим моментом вивчення гендерних відмінностей метаболічного синдрому є механізми розвитку інсулінорезистентності в осіб чоловічої та жіночої статі. Відмінності в метаболізмі глюкози та ступені ІР виникають через різний профіль статевих гормонів, композиційний склад тіла та ступінь/вид ожиріння між чоловіками та жінками. Чоловіки зазвичай характеризуються центральним типом розподілу жиру, жінки – периферичним типом із переважним його відкладенням на кінцівках та стегнах, особливо в нижній частині тіла [97, 98]. Вісцеральне ожиріння в чоловіків пов'язане з підвищеними рівнями постпрандіального інсуліну, вільних жирних кислот, тригліцеридів та інсулінорезистентністю, тоді як периферичний тип у жінок – з більш високою чутливістю до інсуліну [99,

100]. У жінок також виявляється вищий рівень адипонектину – гормону, який продукується виключно жировою тканиною. Адипонектин у м'язовій тканині посилює окислення жирів, знижуючи внутрішньоклітинне накопичення ліпідів, покращує чутливість м'язів до інсуліну; у печінці – зменшує надходження жирних кислот та стимулює їхнє окислення; у судинах – демонструє протизапальні та антиатерогенні властивості; у серці – впливає на ремоделювання міокарда після ішемічного ушкодження (рис. 1.2). Вищевикладене свідчить, що високий рівень адипонектину пов'язаний із низьким ризиком розвитку інфаркту міокарда та ішемічної хвороби серця, а його низький рівень призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, концентричної гіпертрофії міокарда та діастолічної дисфункції лівого шлуночка, і також має прямий зв'язок з інсулінорезистентністю [101 – 103]. Водночас гіперандрогенні стани в жінок, зокрема, синдром полікістозних яєчників, мають прямо протилежний ефект [97] і пов'язані з порушенням толерантності до глюкози та ІР [99, 104, 105].

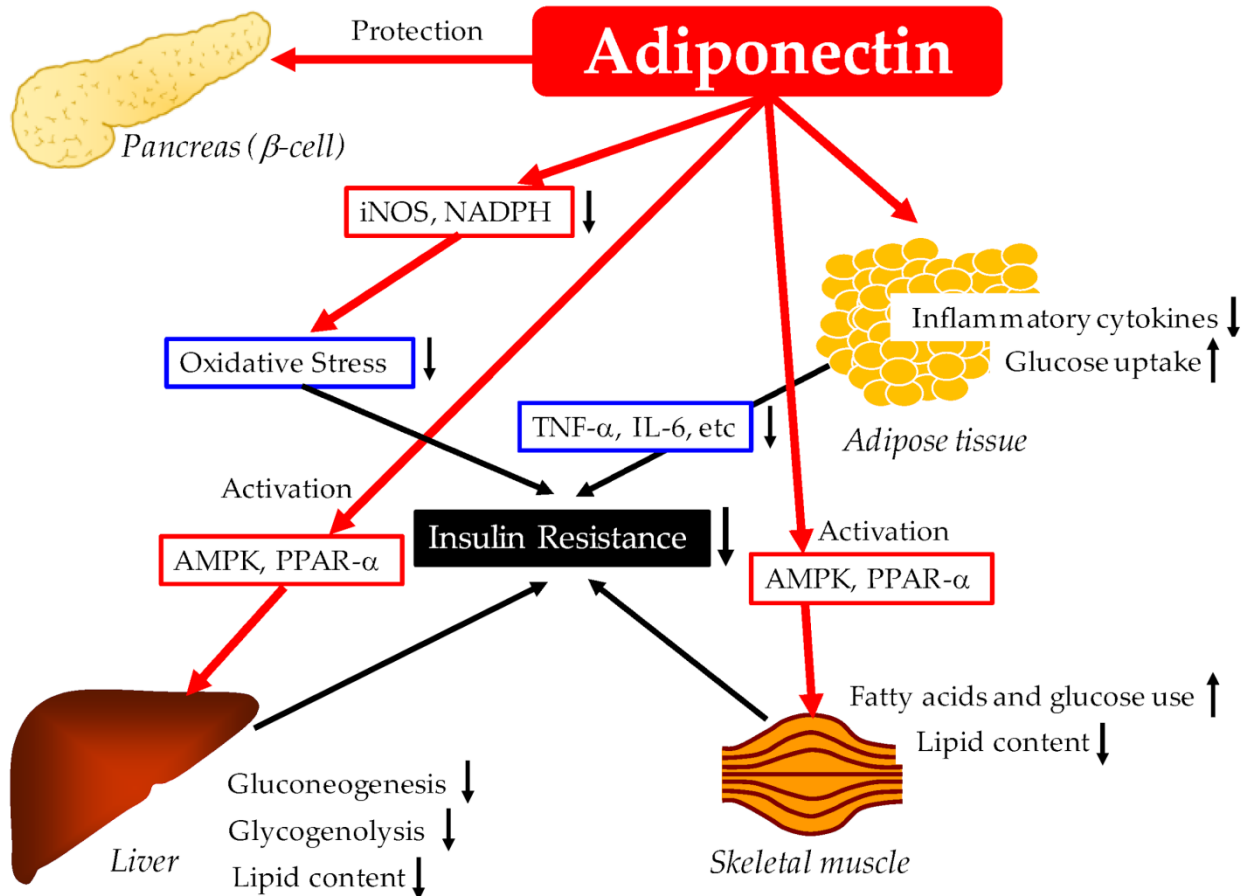


Рис. 1.2. Основні функції адипонектину (за Н. Yanai et al., 2019 [103])

Варто зазначити, що в усіх епідеміологічних дослідженнях поширеність МС збільшується з віком, що, на думку дослідників, обумовлено спільністю біохімічних змін цього симптомокомплексу та старіння [51, 106, 107]. E.S. Ford et al. (NHANES III, 1988-1994) продемонстрували зростання поширеності метаболічного синдрому з віком: якщо у пацієнтів від 20 до 29 років цей показник складав 6,7%, то у осіб 60–69 років – більш ніж 43,5% [108]. Дослідження A.D. Sumner et al. доповнило ці відомості, демонструючи аналогічні результати в значно більшій вибірці [109]. Під час проведення двоетапного дослідження Family Heart Study у 2458 жителів США відповідно до критеріїв діагностики NCEP/АТР III А.Т. Кража та його колеги також повідомили про вікове збільшення поширеності метаболічного синдрому – МС був майже втричі вищий у осіб 50 років і старших порівняно з молодшими учасниками [110].

Крім того, в осіб старшої вікової групи (50+) характерними були розлади сну: як короткий (менше 6 годин), так і тривалий (понад 9 годин) сон асоціювалися з підвищеним ризиком розвитку МС [111]. Тривалість сну може бути визначальним чинником метаболічного здоров'я у літніх людей, оскільки сон відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу внутрішнього середовища, яке може регулювати фізіологічні, гормональні та психологічні процеси [112].

З метою вивчення динаміки розвитку метаболічного синдрому V. Roos et al. (2017) проаналізували 19129 пацієнтів з ожирінням від 45 до 75 років, встановивши, що з віком збільшується поширеність МС і його компонентів [113]. Крім того, у літньому та старечому віці патологію багато в чому визначає мультиморбідність, що ускладнює лікування та реабілітацію пацієнтів. Терміни початку та хронізації захворювань, що формують синдром поліморбідності, можуть припадати й на молодий вік, а результати сумарного накопичення та період яскравої клінічної демонстрації виявляються в літньому віці. Накопичення факторів ризику із часом у поєднанні з гормональними змінами (особливо в жінок) та варіаціями секреторної функції β -клітин підшлункової залози, яка поступово знижується, може принаймні частково пояснити вплив віку на розвиток інсулінорезистентності та збільшення поширеності метаболічного синдрому [98]. Аналіз компонентів МС, проведений A.D. Sumner et al., показав, що молодь із цим симптомокомплексом характеризується іншим розподілом його компонентів порівняно з літніми людьми, що представляє два різних фенотипи для пацієнтів зі МС на двох кінцях вікового спектру. Поширеність метаболічного синдрому та пов'язаних з ним факторів ризику була визначена у 41474 учасників віком 18 років і старше, ідентифікованих як такі, що мають метаболічний синдром відповідно до третьої панелі Національної освітньої програми США з холестерину NCEP/АТР III. Найчастішим проявом безсимптомного МС в осіб молодого віку було абдомінальне ожиріння та

низький рівень ХС-ЛПВЩ, на відміну від найстарішої вікової групи, у якій найчастіше зустрічалася триада абдомінального ожиріння, артеріальної гіпертензії та гіпертригліцеридемії. Абдомінальне ожиріння було переважаючим фактором у всіх вікових групах і не продемонструвало жодних значущих змін у поширеності серед оцінюваних вікових груп. З іншого боку, частота гіпертригліцеридемії, артеріальної гіпертензії та гіперглікемії значно збільшувалися з віком [109].

З виникненням та поширенням метаболічного синдрому в дитячому та підлітковому віці, частота якого коливається від 6 до 39%, тісно пов'язана епідемія дитячого ожиріння [110, 111], до того ж найбільша його частка (51%) припадає на підлітків віком 15–17 років [112]. Також Р.В.Nolan та його колеги зазначають, що у віковій категорії до 30 років МС наявний у 4,8–7% осіб. Найпоширенішим компонентом МС у цьому віці була атерогенна дисліпідемія, що визначалася як зміна рівня ліпопротеїдів низької щільності (26,9–41,2%), надалі – підвищення артеріального тиску (16,6–26,6%), абдомінальне ожиріння (6,8–23,6%), підвищення рівня тригліцеридів (8,6–15,6%) та глюкози натще (2,8–15,4%) [107].

Отже, дослідження з оцінки поширеності МС свідчать про суперечливі результати через відмінності в застосовуваних діагностичних критеріях. Проте загально визнано, що поширеність цієї патології збільшується в розвинених країнах світу і таких, що розвиваються, що супроводжується зростанням поширеності цукрового діабету II типу, гіпертонії, серцево-судинних захворювань і ожиріння. Продовження досліджень епідеміологічних аспектів етнічних, гендерних та вікових особливостей метаболічного синдрому дасть змогу підвищити ефективність первинної профілактики зазначених захворювань та їхніх наслідків, а згодом проводити персоналізовану профілактику та терапію цієї категорії хворих [112].

1.2. Роль метаболічного синдрому та його компонентів у розвитку морфо-функціональних змін периферичних нервів і скелетних м'язів

Однією з найбільш актуальних проблем сучасної неврології є невропатії різного генезу, які досить широко поширені в популяції і спричиняють низку серйозних несприятливих наслідків для пацієнта, що порушує всі види його активності, суттєво знижує якість життя, підвищує ризик госпіталізації, інвалідизації та передчасної смерті. Як свідчать результати численних досліджень, ключовим чинником ризику уражень периферичної нервової системи, який обумовлює близько третини всіх випадків розвитку полінейропатії, є цукровий діабет [114–118], а роль переддіабету та метаболічного синдрому в цьому процесі залишається не до кінця з'ясованою [119–124].

Відповідно до отриманих кілька років тому результатів, на момент маніфестації цукрового діабету в значній кількості хворих уже мала місце периферична невропатія, а ризик її розвитку був підвищеним навіть у осіб із переддіабетом. Так, у дослідженні KORA-A частота виявлення периферичної невропатії в групі осіб із цукровим діабетом становила 28%, без порушень вуглеводного обміну – 7,4%, з гіперглікемією натще – 11,3%, а з порушеною толерантністю до глюкози – 13%, що на 76% вище порівняно з контрольною групою [120, 121]. З урахуванням наведених відомостей не викликає подиву той факт, що не лише цукровий діабет, але й метаболічний синдром асоціюється із суттєвим збільшенням ризику розвитку периферичної невропатії. Так, N.A. Visser та його колеги зазначають, що МС значно частіше виявляють у пацієнтів із невропатією, особливо її больовою формою, ніж у осіб без неї [122], оскільки для МС характерні всі прояви, що ушкоджують нервову систему – дисглікемія, дисліпідемія та мікроангіопатія. На підтвердження останньому в осіб із метаболічним синдромом та в пацієнтів із діабетичною невропатією M. Richner et al. виявили порівнянні

патологічні аномалії судин, які можуть додатково сприяти прогресуванню уражень периферичних нервів: потовщення базальної мембрани, деградацію щільних з'єднань і гіпертрофію ендотеліальних клітин, що призводить до розладів мікроциркуляції в ендоневральному просторі через порушення просвіту капілярів (рис. 1.3) [123].

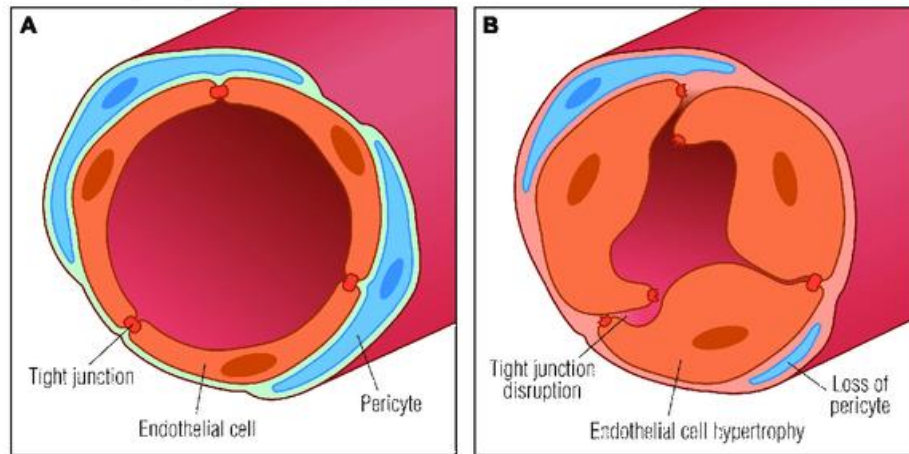


Рис. 1.3. Потовщення базальної мембрани ендоневральних судин з метаболічним синдромом та діабетичною невропатією. А – норма: судина з ендотеліальними клітинами, з'єднаними щільними контактами та вбудованими в базальну мембрану з оточуючими перицитами. В – потовщення базальної мембрани, деградація щільних з'єднань і гіпертрофія ендотеліальних клітин (за M. Richner et al., 2019 [123])

Ще одним чинником, який відіграє важливу роль в ушкодженні периферичних нервів за умов метаболічного синдрому та активно вивчається на тепер, є хронічне системне запалення, асоційоване з абдомінальним ожирінням. Таке поєднання отримало назву адипозопатія, яка характерна для більшості пацієнтів зі МС. Серед численних негативних наслідків некоригованого системного запалення фігурує ушкодження нервових клітин та волокон, а також посилення болювого невропатичного синдрому, оскільки прозапальні цитокіни, які вивільняються макрофагами жирової тканини, активують ноцицептори [124–126].

Тісний зв'язок метаболічного синдрому, абдомінального ожиріння та дисліпідемії з поліневропатією незалежно від наявності діабету було продемонстровано в проспективному популяційному дослідженні R. Hanewinkel et al. (2016). Для оцінки асоціацій діабету, переддіабету та метаболічного синдрому і його окремих компонентів із поліневропатією в 1256 учасників популяційного Роттердамського дослідження автори використовували логістичну регресію. Було встановлено, що діабет асоціювався з поліневропатією з показником відношення шансів OR 3,01 (95% ДІ 1,60 – 5,65), тоді як метаболічний синдром – з OR 1,92 (95% ДІ 1,09 – 3,38), до того ж зв'язок був сильнішим, коли наявними були більше компонентів МС. Аналіз певних компонентів метаболічного синдрому (після виключення з дослідження пацієнтів із діабетом) виявив зв'язок між збільшенням окружності талії (OR 2,84, 95% СІ 1,35-5,99) і підвищеним рівнем тригліцеридів (OR 2,01, 95% СІ 1,11-3,62). Водночас в учасників без поліневропатії метаболічний синдром асоціювався також із нижчими амплітудами потенціалу дії ікроножних сенсорних нервів [119].

К.М. Маденбай в дослідженні 2015 року також представив результати вивчення поширеності периферичної невропатії з метаболічним синдромом залежно від наявності порушень вуглеводного обміну [127]. Периферична невропатія діагностувалася із застосуванням модифікованої шкали невропатичного дисфункціонального рахунку (NDSm) в осіб із сумарним балом 2 та більше [128]. У результаті розрахунків були отримані високі показники периферичної невропатії не лише з метаболічним синдромом з порушенням вуглеводного обміну, але й у випадках із МС з нормоглікемією. Найвищий показник поширеності периферичної невропатії (18,4%) було виявлено в групі з метаболічним синдромом та присутністю гіперглікемії, що, безумовно, має місце за умов цукрового діабету. Водночас в групі осіб із метаболічним синдромом, але без порушень вуглеводного обміну показник поширеності периферичної невропатії становив 17%. Автор вважає, що

такий високий показник периферичної невротії в стадії метаболічного синдрому без будь-яких порушень вуглеводного обміну створює необхідність переглянути механізми ушкодження нервової тканини та розвитку патологічного процесу за умов цукрового діабету 2 типу та МС [128].

Результати численних перехресних досліджень, проведених протягом останніх чотирьох десятиліть у Європі, Сполучених Штатах та Азії, також свідчать, що певні компоненти МС, зокрема, ожиріння, переддіабет і дисліпідемія тісно пов'язані з підвищеним ризиком ідіопатичної, або криптогенної сенсорної поліневротії (КСНП) – розповсюдженої генералізованої повільно прогресуючої невротії, яка за своїм поширенням поступається лише діабетичній [116, 122, 129 – 132].

Так, зв'язок КСНП із переддіабетом уперше спостерігали клініцисти в пацієнтів із невротією без будь-яких порушень вуглеводного обміну. Подальші спостереження розширили уявлення про асоціацію криптогенної сенсорної поліневротії з метаболічним синдромом та його компонентами [130–132], а також підтвердили важливу роль його складових (ожиріння, переддіабету й дисліпідемії) в розвитку КСНП, що мали більшу значимість, ніж глікемічний індекс. У 2016 році В.С. Callaghan з колегами продемонстрували, що зв'язок між ожирінням і невротією зберігається за умов нормоглікемії [129]. В іншому дослідженні В.С. Callaghan et al. глікемічний статус також не впливав на асоціацію низького рівня ліпопротеїдів високої щільності з наявністю невротичних симптомів (OR 0,091; 95% ДІ 0,85-0,97) [133].

Як зазначалося раніше, існують незаперечні клінічні та експериментальні докази того, що важлива роль в ушкодженні аксонів периферичних нервів з метаболічним синдромом належить хронічному запальному процесу, який розвивається за умов ожиріння [124–126, 134, 135]. Під час ожиріння жирова тканина піддається патологічному ремоделюванню:

гіпертрофовані адипоцити продукують велику кількість цитокінів – резистину, ФНП- α , ІЛ-6, -18, -1 β , моноцитарного хемоаттрактантного протеїну-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1), С-реактивного білка, ангіотензину II тощо, що в поєднанні зі зниженням васкуляризації жирової тканини (як наслідок недосконалого ангіогенезу) спричиняє розвиток вираженої гіпоксії. Гіпоксія є тригером загибелі адипоцитів через ішемічний некроз та апоптоз. Це також стимулює інфільтрацію жирової тканини активованими макрофагами-рекрутами (M1 фенотип) [136, 137], які утворюють короноподібні структури навколо загиблих адипоцитів [138, 139]. Поляризація макрофагів у бік переважання прозапального M1 фенотипу зрештою порушує проведення сигналів інсуліну [140, 141]. Кожен кілограм зайвого жиру призводить до накопичення близько 30 млн. макрофагів; продукція прозапальних цитокінів різко зростає [142]. Каскад останніх індукує локальне запалення жирової тканини, яке трансформується в системну запальну відповідь [143–145]. Свій внесок у розвиток запалення роблять також клітини неспецифічного імунітету: встановлено, що Т- і В-лімфоцити входять до складу короноподібних структур, що оточують загиблі адипоцити, а їхнє накопичення підвищує вміст прозапальних медіаторів та імуноглобуліну G [146].

Ожиріння супроводжується інсулінорезистентністю внаслідок порушення передачі сигналу від рецептора інсуліну до його мішеней за механізмом негативного зворотного зв'язку у внутрішньоклітинних інсулінозалежних сигнальних каскадах [147, 148]. Більшість індукованих ожирінням цитокінів знижують чутливість тканин до інсуліну шляхом активації низки кіназ: NF- κ B (nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B cells), IKK (inhibitor of κ B kinase), JNK (c-jun N-terminal), які фосфорилують субстрат інсулінового рецептора (білок IRS) за кількома сериновими залишками, переводячи в неактивний стан і перериваючи передачу сигналу інсуліновим каскадом [147, 149, 150]. Зниження чутливості

тканин до інсуліну призводить до збільшення потоку жирних кислот у клітини Шванна та подальшого розвитку периферичної невропатії [151, 152].

Індуковані ожирінням прозапальні цитокіни зумовлюють прискорення ліполізу та гальмування продукції тригліцеридів у адипоцитах. Надлишок вільних жирних кислот спричиняє накопичення активованих ліпідів у формі довголанцюгових ефірів ацил-Со-А в печінці, посмугованих м'язах та інсулярному апараті підшлункової залози, що призводить до порушення їхньої фізіологічної функціональної активності – феномену ліпотоксичності [153, 154]. Ліпотоксичність модифікує індуковану ліпідами внутрішньоклітинну передачу сигналів і призводить до нейродегенерації аксонів периферичних нервів та неврологічної дисфункції [116, 122, 134, 135].

Зниження чутливості тканин до інсуліну також патогенетично пов'язане з генетично детермінованою мітохондріальною дисфункцією, яка унеможливорює утилізацію жирних кислот шляхом оксидації, що посилює ліпотоксичність [155, 156], модифікує аксональний мітохондріальний транспорт та викликає гіперполяризацію зовнішньої мембрани мітохондрій [157], спричиняючи порушення цілісності мітохондріального ланцюга переносу електронів. В умовах перевантаження субстрату порушується окисне фосфорилування мітохондрій, знижується продукція аденозинтрифосфату, окислюються ліпопротеїни низької щільності, утворюються активні форми кисню тощо, що призводить до подальшого пошкодження мітохондріальної мембрани [158–160]. Усе вищевикладене свідчить про те, що МС-індукована периферична невропатія є результатом кульмінації взаємодії кількох етіологічно пов'язаних патофізіологічних процесів (рис. 1.4).

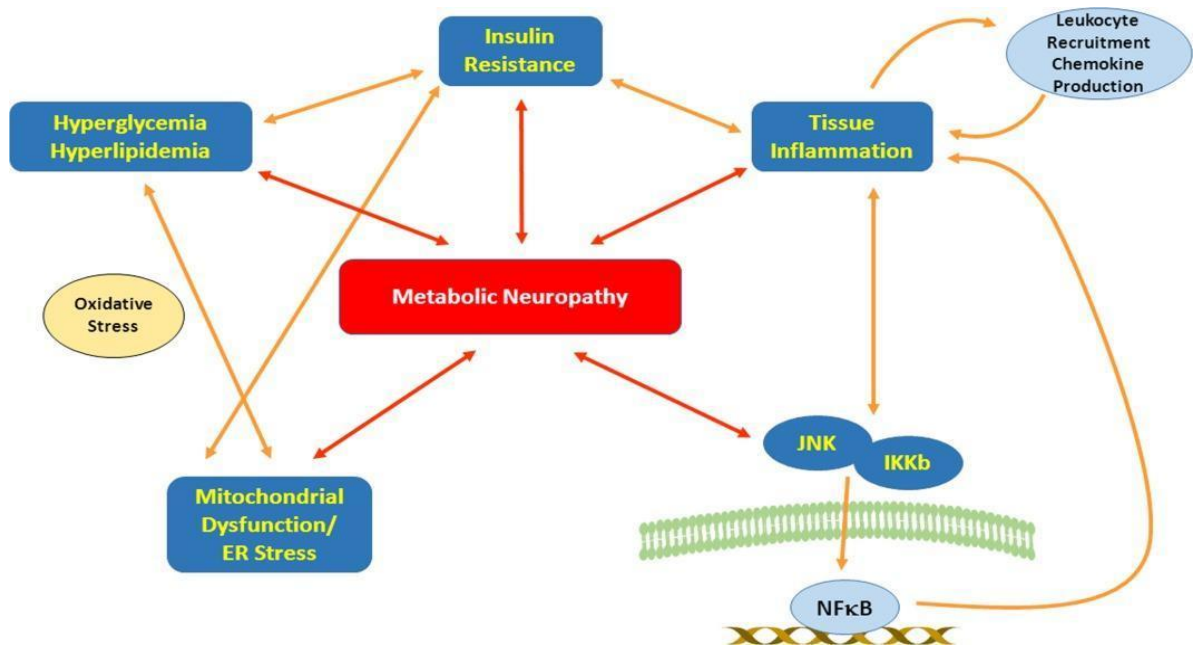


Рис. 1.4. Патолофізіологічні механізми МС-індукованої невропатії (за В. Callaghan et al., 2013 [118])

Одним із ключових патогенетичних чинників метаболічного синдрому є інсулінорезистентність на рівні м'язової тканини [148]. За умов ожиріння в скелетних м'язах спостерігається збільшення вмісту жирової тканини, ліпідів та зростання маркерів запалення, що порушує проведення сигналів інсуліну. Розвиток ІР визначається розміром ліпідних крапель, локалізацією, складом ліпідів і станом білків, що її стабілізують (переліпін, адипофілін) [161, 162]. Надходячи з кров'яного руслу, цитокіни, а також вільні жирні кислоти індукують запалення внутрішньом'язової жирової тканини (рис. 1.5) [163].

Так, у фізіологічно здорових м'язах міститься незначна кількість імунних клітин (А). З ожирінням (В) розвивається експансія внутрішньом'язової жирової тканини (інтерміоцитарної та періміоцитарної). Імунні клітини (макрофаги, Т-лімфоцити) інфільтрують внутрішньом'язову жирову тканину, що призводить до м'язового запалення, в умовах якого міоцити експресують цитокіни і хемокіни.

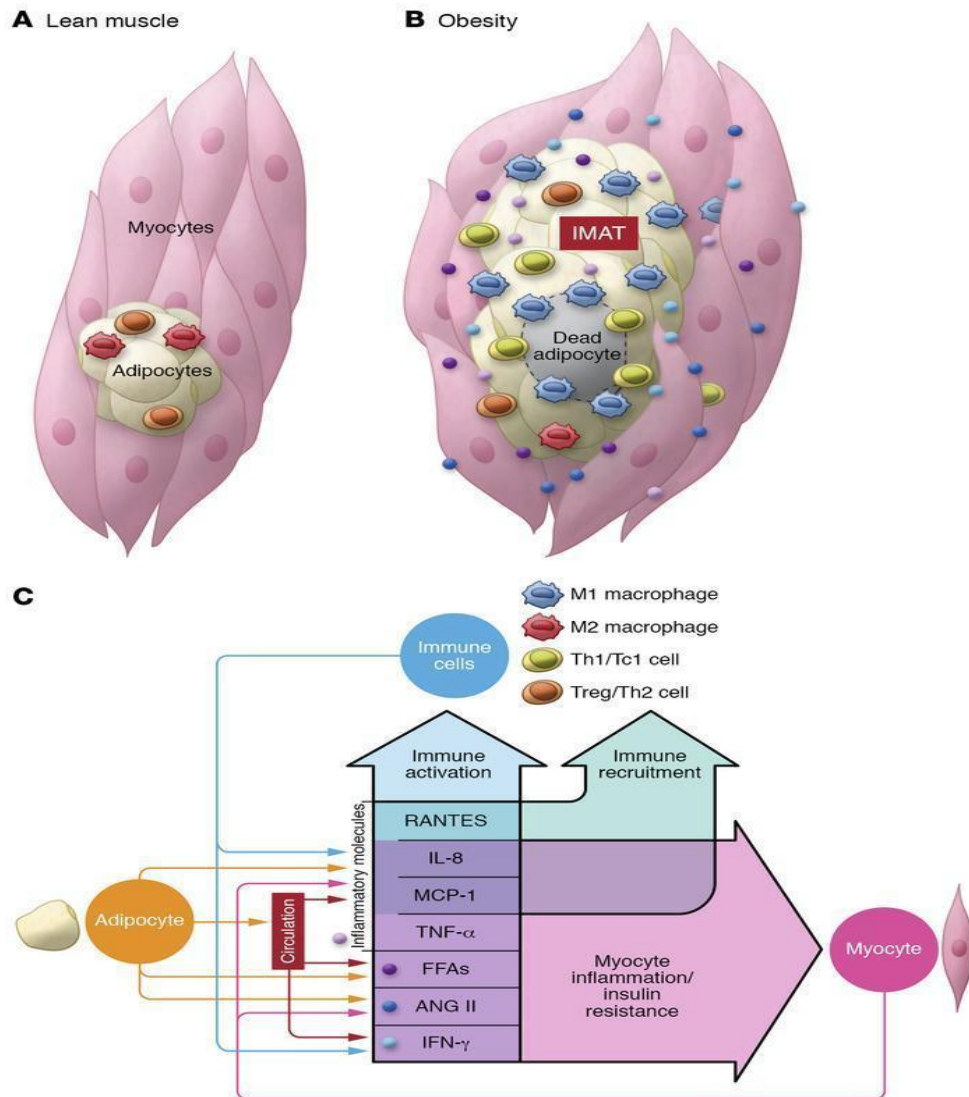


Рис. 1.5. Запалення в скелетних м'язах за умов ожиріння (за *H. Wuet al., 2017 [163]*); описання в тексті.

Примітки: *IMAT* – інтерміоцитарна жирова тканина; *Th₁* – Т-хелпери 1 типу; *Tc₁* – цитотоксичні Т-клітини 1 типу; *Treg* – Т-регуляторні клітини; *Th₂* – Т-хелпери 2 типу; *IL-8* – інтерлейкін-8; *MCP-1* – моноцитарний хемоаттрактантний протеїн-1; α -*TNF* – α -фактор некрозу пухлини; *FFAs* – вільні жирні кислоти; *ANG II* – ангіотензин II; *IFN- γ* – інтерферон- γ .

Отже, адипоцитарна дисфункція як компонент метаболічного синдрому, що поєднує надлишкову масу з інсулінорезистентністю і ліпотоксичністю, може позиціонуватися в якості ключового патогенетичного чинника периферичної невропатії та морфо-функціональних змін скелетних м'язів зі МС.

1.3. Оцінка модифікації редокс-балансу та функціональних змін експресії, активності й регуляторних властивостей нейрональної NO-синтази (nNOS) з метаболічним синдромом

Патогенез метаболічного синдрому є складною системою взаємодіючих чинників, що характеризують порушення обмінних процесів та внутрішньоклітинного гомеостазу на тлі зниженої чутливості тканин до інсуліну [164–168]. Вісцеральне ожиріння, як один із компонентів МС, є тригером для виникнення численних системних метаболічних порушень, що опосередковують нейроімунноендокринну дисфункцію на системний рівень [169–171].

Сучасні дослідження показують, що гіпертрофія адипоцитів тісно пов'язана з розвитком резистентності до інсуліну, хронічним запаленням та окислювальним стресом [171, 172]. Відмінною ознакою дисфункції адипоцитів є нездатність клітин накопичувати надлишок нутрієнтів у вигляді внутрішньоклітинних ліпідів, що призводить до підвищення концентрації триацилгліцеролів та вільних жирних кислот у крові та супроводжується ектопічним накопиченням жирів, зокрема, у печінці, скелетних м'язах, підшлунковій залозі та міокарді.

На цьому тлі в організмі реалізуються системні ліпотоксичні ефекти, а жирова тканина набуває прозапального функціонального статусу внаслідок порушення процесів регуляції секреції адипокінів (гормонів лептину, адипонектину, резистину тощо) та адипоцитокінів (IL-6, IL-8, TNF- α , хемокіну CCL2, IL-10) [165, 173]. Так, за умов ожиріння рівень лептину, який продукується майже виключно адипоцитами, значно підвищується [169], що може спровокувати виникнення окислювального стресу через стимуляцію окислення жирних кислот у мітохондріях [171], активацію НАДФН-оксидази (NOX) та індукцію синтезу перекису водню (H_2O_2) і гідроксильних радикалів [174], а також стимулювати активацію моноцитів та макрофагів у жировій

тканині [169]. Здатність лептину посилювати продукцію TNF- α та IL-6, спровокувати виникнення окислювального стресу, збільшувати рівень хемоаттрактантного протеїну-1 та ендотеліну-1 спричиняє розвиток атерогенезу та артеріальної гіпертензії в осіб із гіперлептинемією та IP [175], що також зумовлено здібністю лептину викликати кальцифікацію стінки кровоносних судин та індукувати тромбогенез унаслідок підвищення агрегації тромбоцитів [176].

Підвищення продукції активних форм кисню (АФК) у жировій тканині є однією з характеристик порушення функції адипоцитів з їхньою гіпертрофією, що сприяє порушенню окислювально-відновлювального балансу і є одним із чинників формування інсулінорезистентності [168, 177]. Водночас показано, що значне зростання інтенсивності продукції АФК в адипоцитах щурів, які перебували на дієті з високим вмістом цукрози більше 15 тижнів, було тісно пов'язане з розвитком гіперглікемії [169]. Генеровані активні форми кисню стимулюють подальшу продукцію прозапальних цитокінів, а також експресію молекул адгезії та факторів росту через редокс-чутливі транскриптаційні чинники, зокрема, FoxO, NF- κ B, AP-1, а також редокс-чутливу систему Keap1/Nrf2/ARE [178–181].

Показово, що адипоцити, ймовірно, адаптуються до динамічних змін рівнів АФК і використовують їх як вторинних месенджерів. Виявлено, що H₂O₂ імітує дію інсуліну: вплив H₂O₂ на адипоцити призводив до швидкої транслокації переносників глюкози та збільшення її поглинання, посилення синтезу ліпідів [177]. Однак надлишок АФК провокує окисне ушкодження молекулярних компонентів клітин, що спричиняє перекисне окислення ліпідів та/або карбонілювання білків [182, 183]. Окислювальна модифікація білків відбувається переважно через пряме окислення амінокислот проліну, треоніну, лізину та аргініну. Результати досліджень свідчать про те, що окислювальний стрес призводить до інтенсивного окислення та карбонілювання численних білків, що опосередковують дисфункцію жирової

тканини, включно з FABP4 або GLUT4, що, ймовірно, спричиняє втрату їх функціональної активності [182].

Окислювальний стрес, що виникає в жировій тканині, може бути обумовлений не лише підвищенням продукції АФК, а і зниженням антиоксидантного захисту адипоцитів. Так, у щурів, які отримували високовуглеводний корм, було зафіксовано зниження активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, починаючи з 3-го тижня експерименту [169]. У клінічних випробуваннях було встановлено, що експресія глутатіонпероксидази в жировій тканині пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу була значно нижчою порівняно зі здоровими добровольцями [184]. Зазначається, що в жировій тканині тварин, що знаходилися на високожировій та високовуглеводній дієті, концентрація ферменту глутатіон-S-трансферази, що бере участь у метаболізмі прооксидантного альдегіду 4-HNE, була знижена приблизно в 3-4 рази внаслідок карбонілювання [183].

Поряд з антиоксидантними ферментами важливу участь у нейтралізації ендогенних АФК виконує трипептид L-γ-глутаміл-L-цистеїніл-гліцин – глутатіон (glutathione, GSH) [174]. Антиоксидантна функція GSH здебільшого реалізується завдяки реакціям, що каталізує глутатіонпероксидаза, яка відновлює H_2O_2 і гідроперекиси ліпідів у міру того, як GSH окислюється до дисульфіду глутатіону (glutathione disulfide, GSSG). Водночас останній так само відновлюється назад до GSH глутатіонредуктазою завдяки НАДФН. Отже, важливим показником внутрішньоклітинного редокс-балансу є відношення GSH до GSSG. Під час окисного стресу порушується здатність клітин відновлювати GSSG до GSH, що призводить до накопичення GSSG та виснаження запасів GSH [185].

Подібна зміна редокс-балансу з МС може свідчити про дисфункцію і недостатність нейтралізуючої дії системи глутатіону з надлишком АФК, що утворюється. Однак, незважаючи на те, що більшість експериментальних

результатів вказує на пригнічення активності глутатіон-залежної антиоксидантної ферментативної системи, існують відомості, що зниження функції глутатіонпероксидази та підвищення експресії гамма-глутамілцистеїн-синтетази призводило до надмірного накопичення GSH в ізольованих 3T3-L1 адипоцитах [186], а в трансгенних тварин з гіперекспресією глутатіонпероксидази відзначалося зниження чутливості адипоцитів до інсуліну [187].

Неоднозначність описаних у науковій літературі ефектів антиоксидантних ферментів створює передумови для подальшого вивчення їхньої активності в різних тканинах на тлі порушень обміну речовин, характерних для метаболічного синдрому.

Поширеність МС та супутніх йому захворювань змушує більш уважно вивчати молекулярні механізми, які залучені до етіології та патогенезу метаболічного синдрому. Останнім часом отримано переконливі свідчення того, що ключову роль серед молекулярних причин МС відіграють функціональні зміни експресії, активності та регуляторних властивостей нейрональної NO-синтази (nNOS), що каталізує утворення найважливішого вторинного посередника – оксиду азоту (NO) та залежних від неї NO/цГМФ-сигнальних шляхів у мозку, міокарді та скелетних м'язах [188–190].

У мозку nNOS є переважаючою ізоформою NO-синтаз – її наявність показана в префронтальній корі, гіпокампі, гіпоталамусі та низці інших областей [191, 192]. Вона інтенсивно експресується в нейронах і, меншою мірою, в астроцитах та нейрональних стовбурових клітинах. У нейронах nNOS локалізується переважно на постсинаптичній мембрані та асоційована з глутаматними рецепторами N-метил-D-аспартатного типу (NMDAR) та білками, що забезпечують фіксацію рецепторів у синапсі, у тому числі з білком PSD95 [191]. У фізіологічних умовах помірна стимуляція NMDAR глутаматом забезпечує приплив іонів кальцію та зв'язування їх із CaM, що призводить до стабілізації комплексу NMDAR/PSD95/nNOS, активації

ферменту та утворенню NO [193, 194]. Разом з тим, NO здатний за принципом зворотного зв'язку регулювати функції nNOS через посттрансляційну модифікацію ферменту, зокрема, оборотного S-нітрозилювання (приєднання NO до тіолової групи цистеїну в молекулі білка або модифікацію тирозину, що викликає утворення 3-нітротирозину).

У фізіологічних умовах синтезуються невисокі, ефективно контрольовані кількості NO, які, взаємодіючи з розчинною формою гуанілатциклази (sGC), призводять до посилення синтезу вторинного посередника цГМФ, що регулює активність великої кількості ферментів, іонних каналів та транскрипційних чинників. Цей процес запускає сигнальні каскади, що забезпечують нормальну синаптичну пластичність, диференціювання та виживання нейронів [194, 195]. Однак генерація недостатньої або, навпаки, надлишкової кількості NO може призводити до патологічних змін, у тому числі до когнітивного дефіциту та порушення функцій серцево-судинної системи.

Існують незаперечні докази, що порушення сигнального шляху L-аргінін-nNOS-NO можуть бути асоційовані з метаболічним синдромом [195]. З МС відбувається тривала, надмірна активація NMDAR, що призводить до гіперстимуляції nNOS та підвищеної продукції NO і, у результаті, до прогресування як МС, так і нейродегенеративних змін у мозку. Гіперпродукція NO викликає інтенсивне нітрузування та нітрозилювання білків, що стає причиною нітрузуючого та окисного стресу. Разом із надмірним утворенням пероксинітрит-іонів порушується метаболізм нейронів, посилюється нейротоксичність, активується апоптоз та нейропатичні болі [193, 194], які є одним із важких ускладнень за умов метаболічного синдрому. Усі три ізоформи NO-синтаз та їхній кінцевий продукт NO здатні її модулювати. Найбільшою мірою важлива гіперактивація NMDAR, яка індукує надмірну активацію nNOS, що дає змогу вважати цей фермент вирішальним чинником, котрий визначає розвиток

гіперчутливості до болю [192]. Поряд із цим, надлишок NO в результаті реакції із супероксидним аніон-радикалом (O_2^-) утворює високореактивний та цитотоксичний окислювач – пероксинітрит ($ONOO^-$), який посилює перекисне окиснення ліпідів [193, 196]. Внаслідок цих подій порушується нейротрансмісія через мітохондріальну дисфункцію та синаптичне ушкодження [193].

Варто зазначити, що відомості про зміни активності nNOS у мозку з МС і старінням натепер нечисленні та неоднозначні. Одні автори вказують на значне збільшення активності ферменту [197], інші – зниження його активності та експресії [198]. Як зауважувалося вище, глутамат у мозку активує NMDAR, викликаючи приплив Ca^{2+} у клітину, стимулюючи nNOS та підвищуючи рівень NO. Водночас однією з причин розвитку деменції є агрегація β -амілоїдних пептидів, які перешкоджають CaM -залежному синтезу NO за участю nNOS. Отже, ослаблення стимуляції nNOS, опосередковане β -амілоїдними пептидами, може бути однією з причин амілоїд-індукованого когнітивного дефіциту та зменшення синаптичної пластичності в гіпокампі [199, 200]. Оскільки компенсаторно за умов зниження активності може зростати експресія гена nNOS, низка протиріч, пов'язаних із різноспрямованими змінами активності та експресії ферменту, може обумовлюватися подібними інгібуючими впливами β -амілоїдних пептидів та інших чинників, вміст та активність яких підвищуються з метаболічним синдромом та під час старіння [197, 199, 200].

Одним із найбільших органів в організмі людини й найбільш важливою тканиною, яка бере участь у підтримці гомеостазу глюкози, є скелетні м'язи [201–203]. У скелетних м'язах ссавців виявляється найбільше зміст nNOS та експресуються дві її ізоформи – μ і β , до того ж найбільш активною з них є ізоформа μ [201 – 204].

У людини nNOS у різних типах м'язових волокон експресується подібним чином. Показано, що nNOS пов'язана переважно із сарколемою та

саркоплазматичним ретикулумом. Взаємодії, відповідальні за локалізацію nNOS у сарколемі, а також визначаючі експресію та активність ферменту, дуже важливі для функціонування скелетних м'язів. Локалізація nNOS у сарколемі з внутрішньої сторони мембрани зумовлена її взаємодією із сарколемальним дистрофіновим комплексом (дистрофін-глікопротеїновий комплекс, ДГК). З молекулою nNOS взаємодіють спектринові повтори 16 та 17 дистрофіну, що утримує фермент поблизу мембрани. Поряд із цим, з nNOS пов'язана молекула α_1 -синтрофіну, що знаходиться в комплексі з α -дистробревіном (рис. 1.6) [204 – 206].

За умов метаболічного синдрому в скелетних м'язах виявляються дефекти локалізації nNOS- μ [205].

Основний процес, який регулює nNOS в м'язах – це поглинання глюкози, яке відбувається внаслідок інсулін-стимульованої транслокації переносника глюкози GLUT4 із цитозолу у плазматичну мембрану. У процес транслокації GLUT4 залучені кальцієві шляхи та АМФ-активована протеїнкіназа, яка фосфорилує та активує nNOS. В умовах метаболічного синдрому спостерігається порушення толерантності до глюкози, а також ослаблення інсулінового сигналіngu в скелетних м'язах [207, 208], що призводить до послаблення стимулюючого впливу інсуліну на nNOS та неминуче супроводжується порушенням у цих клітинах та тканині загалом NO/цГМФ-залежного сигналіngu.

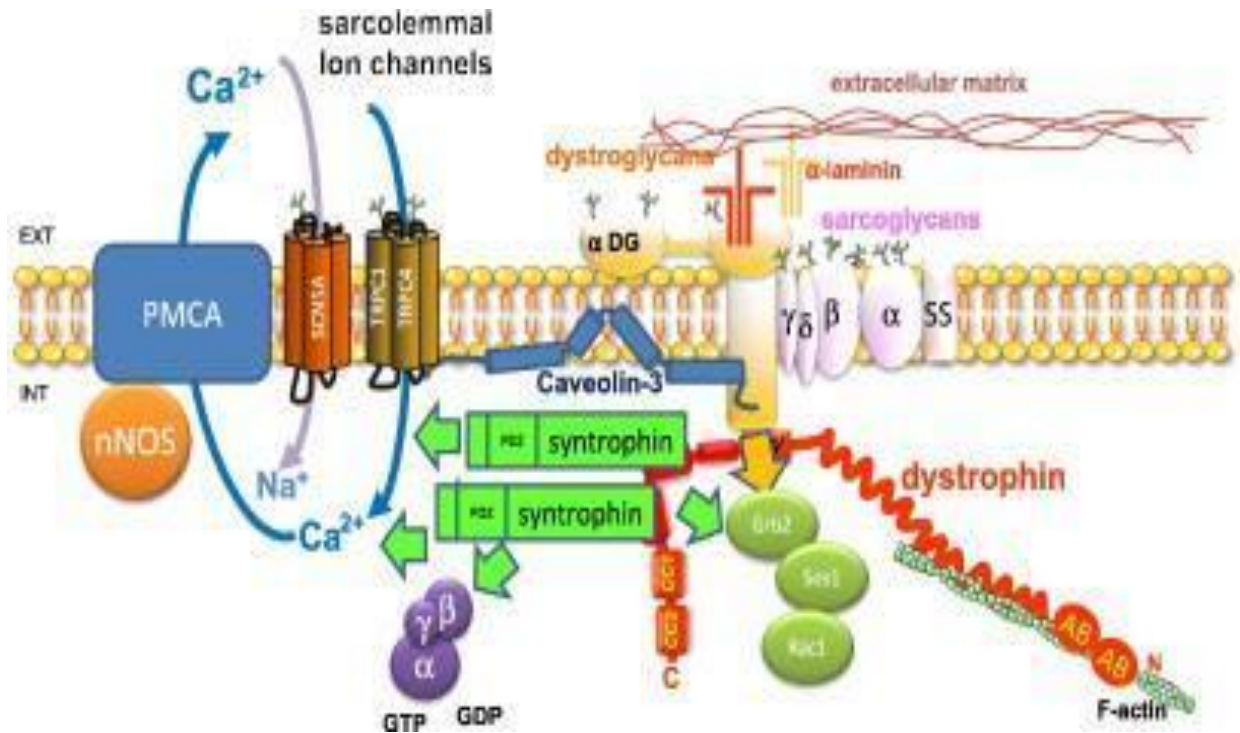


Рис. 1.6. Комплекс дистрофіну з nNOS-μ у скелетних м'язах (за B. Constantin, 2014 [35])

У дослідженнях низки авторів [209–211] вказується на те, що генерація NO можлива й без участі NO-синтаз, а нітратні та нітритні аніони можна розглядати як субстрати в нітритних і нітратредуктазних ланках циклу NO. Крім того, наводяться докази того, що нітрит може бути формою зберігання NO, а вивільнення NO здійснюється переважно в кислих та/або гіпоксичних умовах, і ця реакція каталізується різними нітрат- і нітритредуктазами [212]. Однак участі цього циклу в патогенезі метаболічного синдрому практично не приділяється уваги, що значною мірою гальмує розвиток нових підходів для корекції серцево-судинних та інших порушень, що розвиваються з МС.

Значне поширення метаболічного синдрому змушує більш уважно вивчати молекулярні механізми, які залучені до етіології та патогенезу МС. В останні роки встановлено, що важливе місце серед них займають порушення функцій nNOS та залежних від неї NO/цГМФ-сигнальних шляхів. За умов МС гіперактивація NMDAR призводить до надмірної стимуляції nNOS, що спричиняє NO-індуковане пошкодження нейронів та порушення центральної

регуляції фізіологічних процесів та нейродегенерації [193, 213, 214]. Розуміння молекулярних основ функціонування значущих компонентів циклу NO, закономірності їхніх змін, взаємозв'язку цього циклу з окислювальним та нітрозуючим стресом нададуть можливість у майбутньому розробити методи більш ефективної діагностики, лікування та профілактики метаболічного синдрому [242-251].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Матеріал дослідження

Об'єктом дослідження став спинний мозок лабораторних статевозрілих щурів. Комісією з етичних питань та біоетики Дніпровського державного медичного університету (*протокол № 22 від 13 листопада 2024 року*) встановлено, що проведені дослідження відповідають етичним вимогам, відповідно до наказу МОЗ України №231, від 01.11.2005 року. Під час роботи з експериментальними тваринами дотримувалися принципів Гельсінської декларації, прийнятою Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964-2000 р.), Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), відповідно положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та законам України: відповідно до законодавства України (Закон України №3447-IV, 2006) (Закон України №3447-IV, 2006), Законом України «Про захист тварин від жорстокого положення»; наказом Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України №249 від 01.03.2012 р. «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах»; «Загальним етичним принципам експериментів над тваринами», які затверджені I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001р.) згідно з положенням Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та в інших наукових цілях (Страсбург, 18 березня 1986 р.); Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes; положення Всесвітньої медичної асамблеї про використання тварин у біомедичних дослідженнях (Гонконг, вересень 1989) [215].

Дослідження проводили на кафедрі фізіології Дніпровського медичного університету. Спинний мозок, в умовах експериментального метаболічного синдрому, був досліджений на 100 білих статевозрілих щурах-самцях, але з різною вагою, враховуючи експериментальні групи – від 180 до 200 грам (контрольна група) та від 320 до 530 грам у двох експериментальних групах. Відповідно до санітарно-гігієнічних норм утримання експериментальних тварин здійснювалося у віварію Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ), м. Дніпро, відповідно до стандартів: температурний режим повітря 22 ± 2 С, вологість не менш 50%, світлий/темний цикл 12/12 годин, їжа та пиття *adlibitum*. Молоді щури після транспортування та карантину (2 тижні) не мали ушкоджень на шкіряних покриттях та вухах, були здорові, активні, добре споживали їжу. Ми дотримувались усіх етичних норм поведіння з лабораторними тваринами контрольних та експериментальних груп під час їх утримання. Увесь період підготовки до експерименту та під час його проведення, щури знаходилися у віварії ДЗ “ДМУ”, з температурою 20-25 С, вологості не менше 50%, у добре провітрюваному приміщенні та світовому режимі день / ніч, у стандартних пластикових клітках із розмірами, не більше п’яти особин у кожній (контроль) зі стандартним раціоном харчування в контрольній групі: добова потреба дорослої тварини становить у середньому 30-32 г (25 г сметанного корма, 5-7 г овочів (контрольна група)). Щурів двох експериментальних груп, які знаходились у стандартних пластикових клітках не більше чотирьох особин навпаки годували дуже висококалорійною їжею для формування метаболічного синдрому. Після чого тварини були залучені до експерименту. Для наркозу вводили тіопентал натрію в дозі 50 мг/кг маси щура, який є об’єктом описової та експериментальної науки. Розподіл досліджуваного матеріалу контрольної та експериментальних груп представлений у таблиці 2.1.

Такий розподіл контрольної та експериментальної груп дав змогу визначити вплив метаболічного синдрому в різних вікових групах на спинний мозок та нервово м'язовий комплекс. Макроскопічне дослідження проводилося після фіксації рідиною Буена та після тотального забарвлення гематоксиліном, проводили зі світлом, яке падає та зі світлом, яке проходить.

Таблиця 2.1

Розподіл матеріалу контрольної та експериментальних груп

Назва експериментальних груп	Контрольн а (молоді щури)	Метаболічний синдром, молоді	Контрольн а (старі щури)	Метаболічний синдром, старі
	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4
Усього об'єктів: 100 (100 %)	<u>10</u> 10,0 %	<u>40</u> 40,0 %	<u>10</u> 10,0 %	<u>40</u> 40,0 %

2.2.1. Методи моделювання

Щури є об'єктом морфологічних досліджень, які проводилися за період 2020–2023 років. Для моделювання метаболічного синдрому (МС) використовувалася високовуглеводна та висококалорійна комбінована дієта (ВККД). Моделювання метаболічного синдрому проводили за загальноприйнятою методикою. ВККД здатна спричинити швидший і виражений розвиток низки біохімічних і морфологічних змін, характерних для МС, на відміну від інших типів дієт. Після виведення з експерименту проводили фізіологічне, біохімічне та морфологічне дослідження.

2.2.2. Імунофлюоресцентний аналіз

Тканини для дослідження вилучали у тварин після евтаназії через інгаляцію етиловим ефіром, потім проводили декапітацію, брали спинний мозок при температурі $0 - \pm 2^{\circ}\text{C}$. Відібрані тканини обробляли рідким азотом. Далі спинний мозок подрібнювали в цьому азоті до порошкоподібного стану та гомогенізували в пропорції 1:9 в охолоджену розчину, який містив (у ммольях): сахарозу – 250, трис-НСІ буфер – 20, ЕДТА – 1 (рН 7,4). Мікросомальну фракцію виділяли методом диференційного центрифугування. 10% гомогенату центрифугували в рефрижераторній центрифугі (4°C) при 10000 g упродовж 10 хвилин для осадження ядер і мітохондрій. Супернатант піддавали повторному центрифугуванню протягом 20 хвилин при 17000 g: зливали та зберігали при -80°C . Визначення концентрації медіаторів у гомогенаті мозку проводили методом тонкошарової хроматографії.

2.2.3. Подразнення збудливих утворень та відведення їхньої біоелектричної активності, пристрої, особливості відведення

Для генерації імпульсів подразнення був застосований електростимулятор ЕСУ-2. Цей прилад повністю відповідав поставленим задачам, оскільки дає змогу отримувати поодинокі імпульси прямокутної форми з можливістю зміни їхньої амплітуди та тривалості, а також пачки імпульсів, з регулюванням їхньої кількості у серії та періоду їхнього слідування. У досліджах було застосовано прямокутні стимули тривалістю 0,3 мс, інтенсивність подразнення складала від 1 до 5 П, залежно від поставлених задач.

Викликані потенціали дії (ПД) підсилювалися за допомогою біологічного модульного підсилювача типу УБМ та передавалися на аналогово-цифровий перетворювач із подальшою обробкою та реєстрацією на персональному комп'ютері.

Здебільшого вивчали такі параметри збудження, як поріг, хронаксія та

латентний період (ЛП), а також амплітудно-часові характеристики отриманих відповідей: амплітуду та тривалість компонентів ПД. Для вивчення динаміки залучення до процесу збудження структур з різною збудливістю використовували стимули зростаючої інтенсивності від 1 П до 2 П.

Порогову величину збудження визначали за струмом. Силу струму визначали опосередковано через реєстрацію падіння напруги на прецизійному резисторі $100 \text{ Ом} \pm 0,5 \%$, який було включено послідовно в ланцюг подразнення, та наступному розрахунку за формулою закону Ома, як відношення падіння напруги до опору резистора.

Під час дослідження біоелектричної активності нервово-м'язового апарату з непрямим подразненням литкового м'язу, середню третину сідничного нерва (СН) розташовували на подразнюючих срібних біполярних електродах з між електродною відстанню 5 мм, відведення викликаного ПД проводили за допомогою голчастих електродів, які було введено в литковий м'яз і його сухожилок. Під час прямого подразнення голчасті електроди вколювали безпосередньо в м'язову тканину. Під час непрямих подразнення застосовували силу – від 1 до 2 П. Далі аналізували ПД литкового м'язу, який є показником сумарної активності його волоконцець. Для аналізу динаміки збудливості литкового м'язу поступово збільшували силу стимуляції від 1,1 до 2 П. Для виявлення гальмівних процесів використовували стимуляцію подвійними імпульсами та пачкою імпульсів із різним періодом генерації.

Після експерименту відпаровували сідничний нерв для дослідження біоелектричних змін у нервово-м'язовому комплексі за умов метаболічного синдрому. Відпрепарований сідничний нерв розміщували на біполярних подразнювальних електродах. За допомогою двох голчастих електродів проводили відведення потенціалу дії (ПД) від литкового м'язу, а також його пряме подразнення, які вводили безпосередньо в м'яз. Проводили аналіз таких показників збудливості нервово-м'язової системи, як амплітуда,

латентний період (ЛП), тривалість ПД, поріг (П) та хронаксія литкового м'яза. Через непряме подразнення аналізували явище рефрактерності парними стимулами з інтервалом від 1 до 20 мс, тривалістю 0,3 мс, інтенсивністю 2П. Дослідження проводили за допомогою стандартної електрофізіологічної апаратури (електростимулятор ЕСУ-2, підсилювач УБП 2-03, аналого-цифровий пристрій з реєстрацією та обробкою результатів на комп'ютері).

2.2.4 Тензометричний метод

У роботі були використані тензометричні методи, які дали змогу кількісно оцінити силу скорочень м'язів розгиначів задніх кінцівок і згиначів передніх кінцівок щурів з метаболічним синдромом. Принцип дії ґрунтується на природному інстинкті: під час спроби витягнути тварину за хвіст із камери, вона намагалася впертися кінцівками в T-подібні упори або хапалася за сітчасті пластини на вході камери, які були з'єднані з тензодатчиками. З використанням відомостей тарування показники максимальних зусиль перераховували в Ньютони ($1000 \text{ г} = 9,8 \text{ Н}$) (рис. 2.1). Вимірювання проводили тричі.

Також нами розраховувався відносна сила м'язових зусиль, що обчислюється за формулою – сила м'яза в Ньютонах поділена на масу щура. Описаний розрахунок є відносною силою або відносною продуктивністю м'язів. У цьому випадку максимальна сила, яку виробляє м'яз, ділиться на масу тварини.

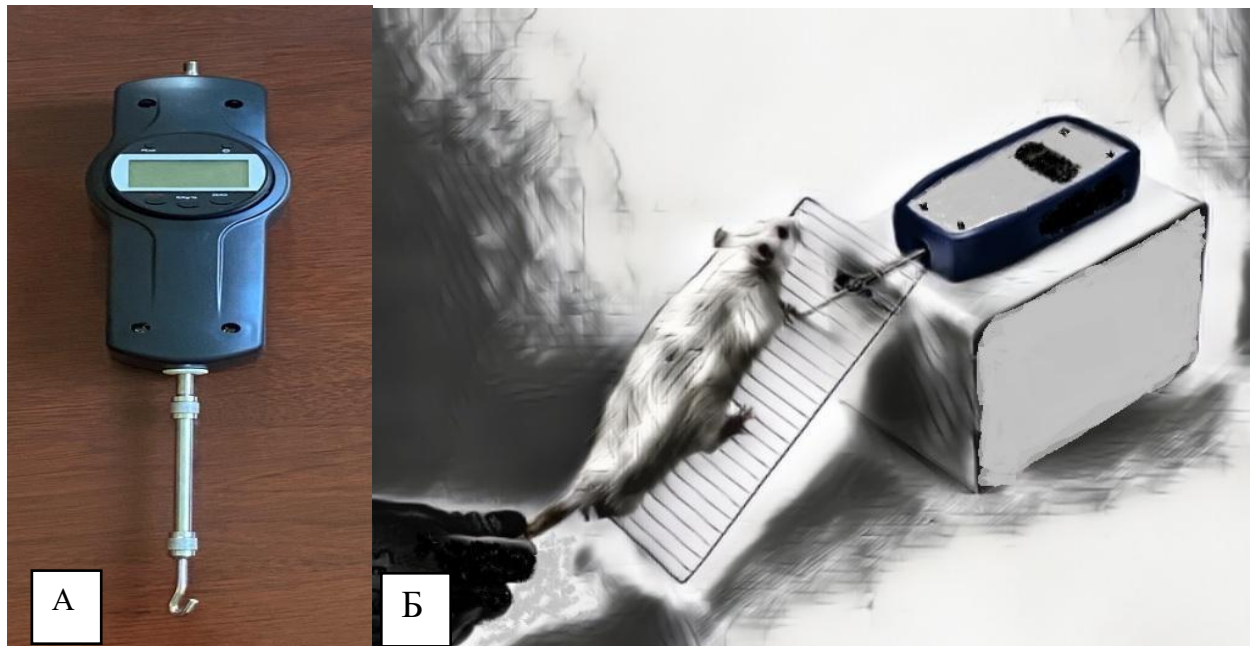


Рис 2.1. Тензометрія кінцівок щурів. А – тензометр, Б – тензометричне дослідження кінцівок щурів

Це уможлиблює оцінку ефективності використання м'язової маси тварини.

Формула виглядає так: $R=F/M$,

де: R— відносна сила,

F—сила м'яза (Н),

M— маса тварини(кг).

2.2.5. Морфологічні методи

Для виділення спинного мозку використовували препарування з таким виділенням і фіксацією фрагментів спинного мозку (рис. 2.2) [216].

Для виконання гістологічного дослідження спинного мозку проводили фіксацію в нейтральному формаліні, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації та заливали в парафінові блоки для виготовлення серійних гістологічних зрізів, які забарвлювалися класичними гістологічними барвниками. Відповідно до мети та завдань гістологічними дослідженнями

визначалися зміни спинного мозку під мікроскопом, фотографували та проводили порівняння з контролем. Для отримання цифрових зображень використовувалася камера для світлової мікроскопії фірми ZEISS AxioCam ERc 5s з адаптером P95-C 1/2" 0,5x, приєднана до мікроскопу Primo Star компанії ZEISS. Ми використовували програмні інструменти для вимірювання лінійних розмірів та сплайновий контур для обрахування площі структур.

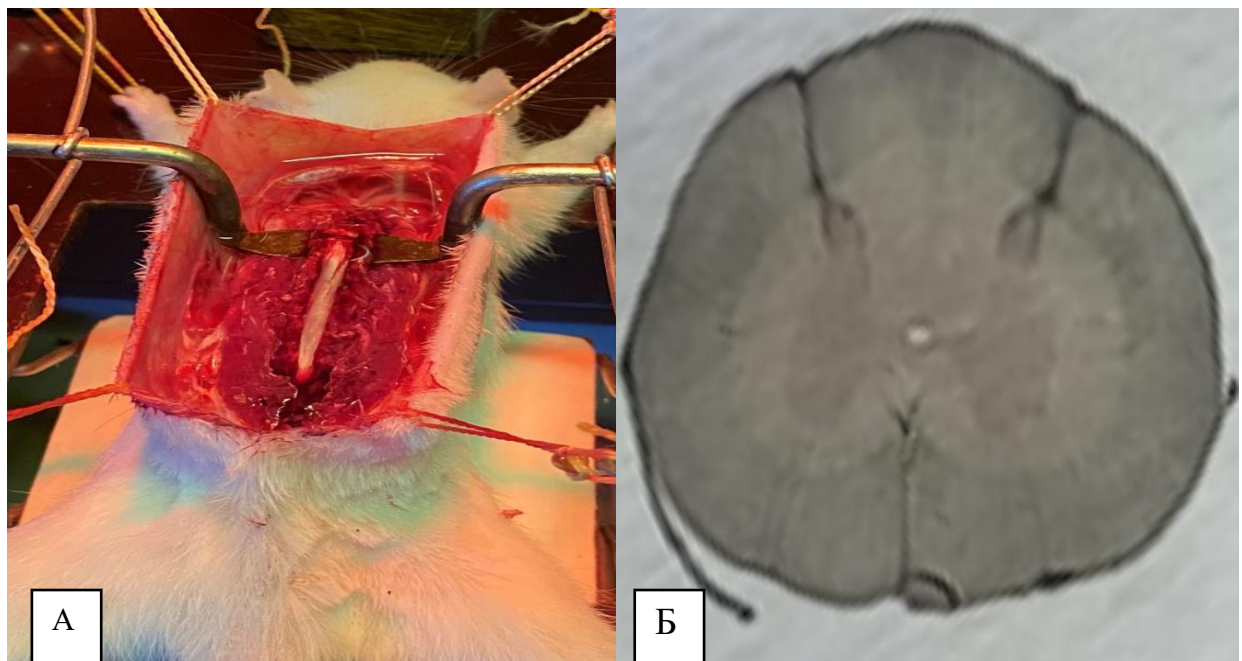


Рис. 2.2. Морфологічне дослідження спинного мозку. А – препарування спинного мозку. Б – зріз спинного мозку у поперековому відділі

2.3.3. Варіаційно-статистичні методи

На думку Г.Г. Автандилова [217], морфолого-математичний аналіз виявлених структурно-функціональних зрушень є складовою частиною комплексного морфологічного дослідження. Цей аналіз складається з певних етапів, кожний із яких виконує специфічні завдання.

Планування морфологічної роботи з визначенням необхідного обсягу вибірки є необхідним і найбільш важливим етапом під час виконання будь-

якого наукового дослідження, тому що від цього залежить вірогідність отриманих результатів. Попереднє обчислення наближених значень середньої арифметичної і середнього квадратичного відхилення для досліджуваної ознаки визначало необхідний обсяг вибірки [216]:

$$x = \frac{x_{\max} + x_{\min}}{2} ; \quad (2.1)$$

$$s_x = \frac{x_{\max} + x_{\min}}{K} , \quad (2.2)$$

де x – середнє арифметичне;

x_{\min} и x_{\max} – ліміти значень параметру;

s_x – середнє квадратичне відхилення;

K – коефіцієнт, що встановлюється залежно від об'єму вибірки.

Визначення необхідного обсягу вибірки встановлювали за формулою:

$$n = \frac{t^2 s_x^2}{\Delta^2} , \quad (2.3)$$

де n – чисельність вибірки;

t – нормоване відхилення, з яким зв'язаний той чи інший рівень вірогідності;

s_x – вибіркова дисперсія;

Δ – величина, що визначає межі довірнього інтервалу.

У тому випадку, якщо отримане в роботі статистичного розподілу відповідає нормальному розподілу Гауса, стереологічні показники піддаються статистичній обробці, що включає визначення таких параметрів: x - середнє арифметичне; s_x^2 - дисперсія; s_x - середнє квадратичне відхилення; C_v - коефіцієнт варіації; ss - помилка середнього квадратичного

відхилення. Для обчислення вищевказаних значень використовували стандартні формули:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i ; (2.4)$$

$$s_x^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n} ; (2.5)$$

$$s_x = \sqrt{s_x^2} ; (2.6)$$

$$C_v = \frac{s_x}{\bar{x}} \cdot 100 ; (2.7)$$

$$s_s = \frac{s_x}{\sqrt{2n}} , (2.8)$$

де n – чисельність вибірки;

x_i – варіанти вибірки.

Визначення достовірних розходжень між вибірками проводили з урахуванням критерію Стьюдента (t), що обчислюється за формулою:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{s_{s1}^2 + s_{s2}^2}} , (2.9)$$

где \bar{x}_1 і \bar{x}_2 – середні порівнюваних вибірок;

s_{s1} і s_{s2} – помилки відповідних середніх квадратичних відхилень.

Нульова гіпотеза відкидалася за умови, що критерій t Стьюдента перевищував табличні значення для відповідних ступенів свободи і 5%-го рівня значущості.

Статистичне опрацювання та аналіз результатів виконані за загальноприйнятими методиками з використанням ліцензійних програм статистичного аналізу Statistica v.6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA) та Microsoft Excel. Оцінку вірогідності статистичних досліджень проводили за допомогою t-критерію Стьюдента. Відмінності між групами вважалися достовірними зі значенням $p < 0,05$.

Статистичне опрацювання та аналіз результатів виконані за загальноприйнятими методиками з використанням ліцензійних програм статистичного аналізу Statistica v.6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA) та Microsoft Excel. Оцінку вірогідності статистичних досліджень проводили за допомогою t-критерію Стьюдента. Відмінності між групами вважалися достовірними зі значенням $p < 0,05$. Пакет Statistica – це універсальний пакет статистичного аналізу, у якому реалізовані основні математичні методи аналізу даних. Розробником пакету є фірма StatSoft, Inc (США). Statistica дає змогу проводити різні процедури обробки статистичних відомостей: розрахунок описових статистик, регресія, факторний аналіз. За допомогою вбудованої мови програмування Statistica Basic можна створювати рішення, які просто інтегруються до інших застосунків. Microsoft Excel є популярним програмним продуктом, який, багатьма спеціалістами, активно використовується в медичній сфері для обробки та аналізу отриманих результатів. Це електронна таблиця, що надає медичним працівникам, дослідникам і різним фахівцям з охорони здоров'я потужні інструменти для організації, обробки та аналізу медичних результатів. За допомогою Excel можна виконувати різноманітні обчислення, створювати графіки та діаграми, проводити статистичний аналіз та візуалізувати медичні показники та дає можливість краще зрозуміти тенденції та робити обґрунтовані висновки. Вона має широкий набір вбудованих функцій та формул, що дає змогу виконувати складні обчислення та статистичний аналіз без необхідності писати програми або скрипти. Заслуговує уваги той

факт, що Microsoft Excel має опції для спільної роботи в інтерфейсі SPSS Statistics, що значно полегшує роботу та обчислення результатів дослідження, і водночас надає більше можливостей. Нормальність розподілу (Normal distribution) перевіряли через визначення основних характеристик, а саме три міри центральної тенденції (середнє, медіану і моду), якщо вони збігаються – тобто середнє дорівнює медіані й дорівнює моді, розподіл називається нормальним. Кореляційний аналіз проводили за допомогою лінійної регресії Пірсона. Тракували коефіцієнт кореляції Пірсона значеннями від -1 до 1. Значення близькі до 1 вказували на позитивну лінійну залежність, де зі зростанням однієї змінної зростає інша. У результатах дослідження вважали достовірними тільки ті висновки, для яких значення p (рівень значущості) були менші за 0,05.

Отже, представлений в цьому розділі матеріал та методи дослідження є послідовними етапами вирішення поставлених завдань, що дає змогу здійснити системний підхід до вивчення впливу метаболічного синдрому в різних вікових групах на спинний мозок і елементи нервово м'язового комплексу порівняно з нормою [242–251].

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКИ СТАНУ ТКАНИНИ СПИННОГО МОЗКУ В НОРМІ ТА ЗА УМОВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

3.1. Макроскопічні та мікроскопічні особливості будови спинного мозку щурів у нормі

За допомогою анатомічних та гістологічних досліджень на органному, тканинному та клітинному рівнях проводилося комплексне дослідження спинного мозку у старих та молодих щурів у нормі.

Спинний мозок щурів голотопічно розміщується в хребетному каналі і прикріплюється до його стінки (рис. 3.1..



Рис. 3.1. Макропрепарат спинного мозку щура, який вказано стрілками.

Мікроскопічно спинний мозок щурів з фронтальним зрізом представлено сірою та білою речовиною (рис.3.2 – А, Б; 3.3 – А, Б). Сіра

речовина має вигляд метелика та містить тіла нейронів, нейроглію та безмієлінові нервові волокна з нерівномірно повнокровними судинами.

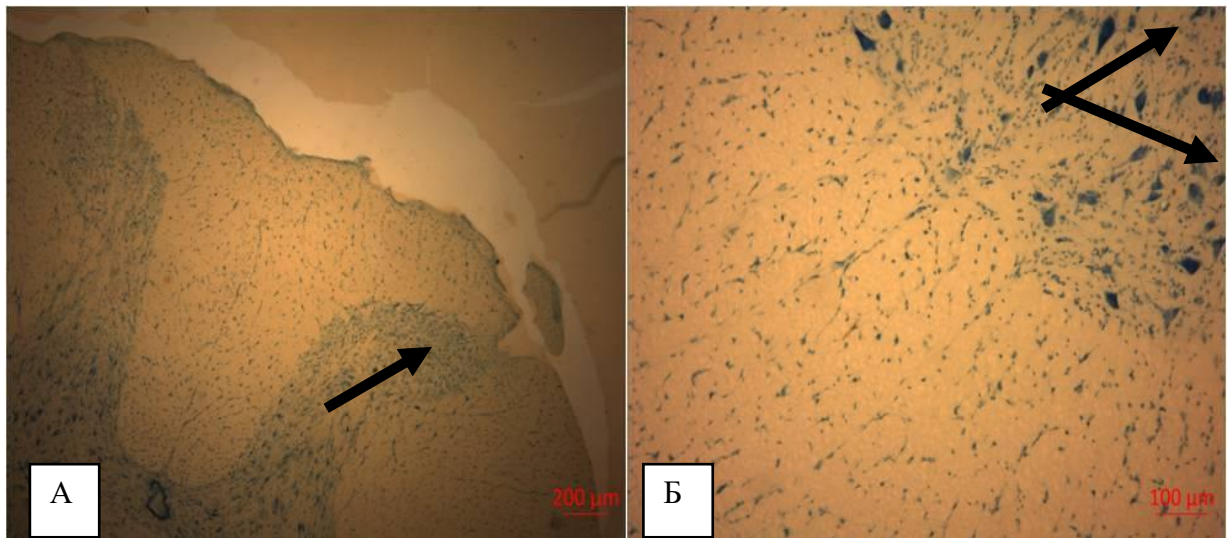


Рис. 3.2. Мікропрепарат спинного мозку. Стрілками вказано сіра речовина А – задні роги спинного мозку. Б – збільшений фрагмент

Рис. 3.2 – А. Забарвлення гематоксилін – еозин. А -- окх 4; обх 10, Б – окх 4; обх 40.

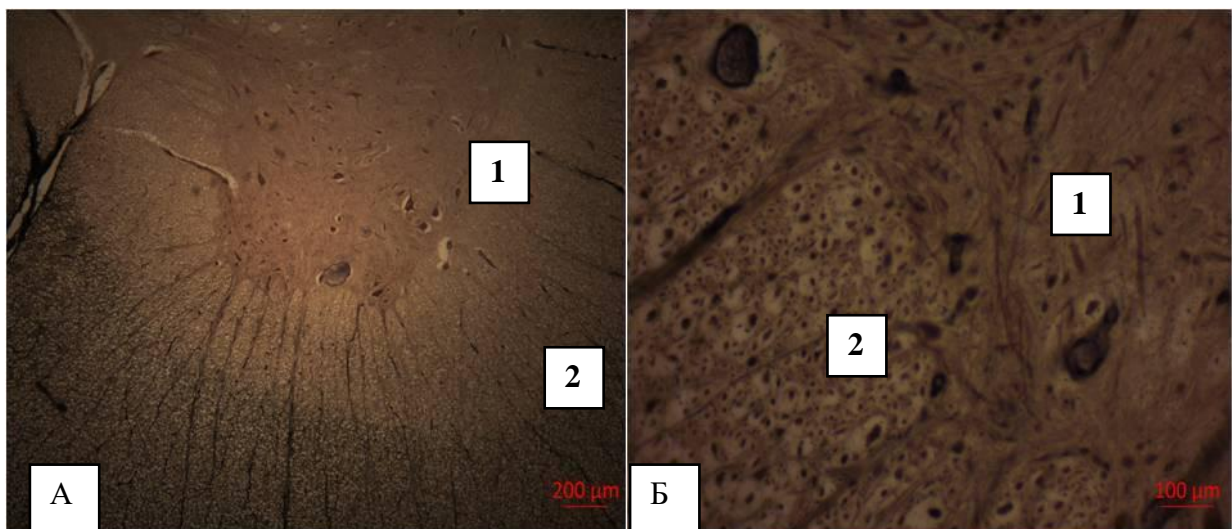


Рис. 3.3. Мікропрепарат спинного мозку. Забарвлення гематоксилін – еозин.

А – окх 4; обх 10, Б – окх 4; обх 40. 1 – сіра речовина, 2 – біла речовина.

А біла речовина в щурів має більшість мієлінових волокон, незначну кількість мієлінових та нейроглію (рис. 3.4 – А, Б).

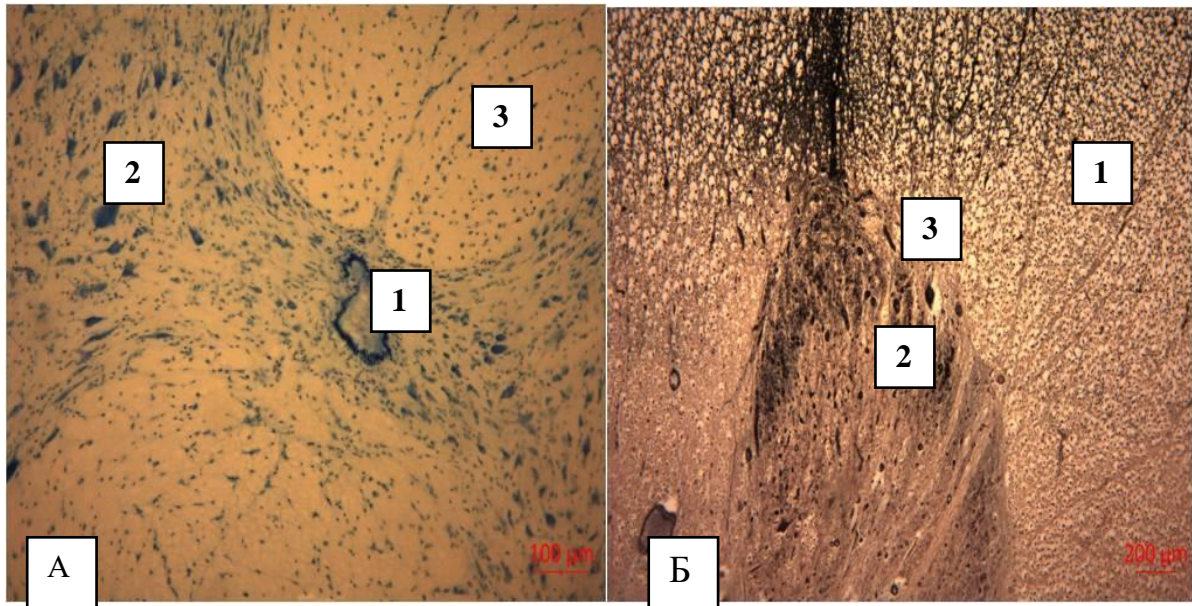


Рис. 3.4. Мікропрепарат спинного мозку. Забарвлення гематоксилін – еозин. А – окх 4; обх 10. 1 – центральний канал, 2 – сіра речовина, 3 – біла речовина. Б – окх 4; обх 40. 1 – біла речовина, 2 – сіра речовина, 3 – передній ріг спинного мозку.

Гістологічно в нашому дослідженні ми спостерігали тіла нейронів в сірій речовині, які знаходилися на відстані один від одного, але нерівномірно, а, на перший погляд, хаотично. Клітини мали витягнуто зірчасту форму, вони були різних розмірів зі вмістом органел та навколо з розташуванням нейрогліальних клітин, які були меншими. Від тіл нейронів відходять довгі відростки внутрішніх аксонів, які формують зв'язки між нейронами та деякі з них виглядають як павутина (рис.3.5).

Під час спостереження за нейроглією та нейрогліальними клітинами ми помітили дрібні блакитні ядра та ядерця, які зустрічалися в нервовій тканині спинного мозку, а в цитоплазмі її клітин рівномірно була розподілена хроматофільна речовина (рис.3.6).

Таку будову спинного мозку ми спостерігали в нормі, що було використано порівняно з особливостями змін у нервовій тканині за умов метаболічного синдрому в молодих та старих щурів.

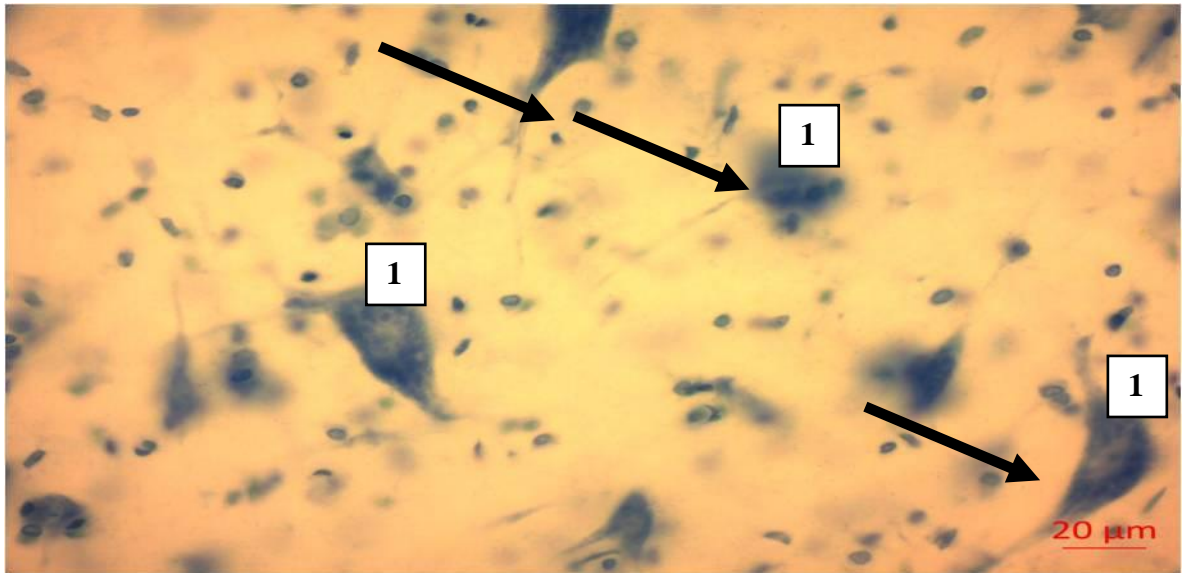


Рис. 3.5. Мікропрепарат спинного мозку. Забарвлення гематоксилін – еозин, окх 40; обх 100. 1 – тіла нейронів. Стрілками вказані відростки нейронів сірої речовини спинного мозку.

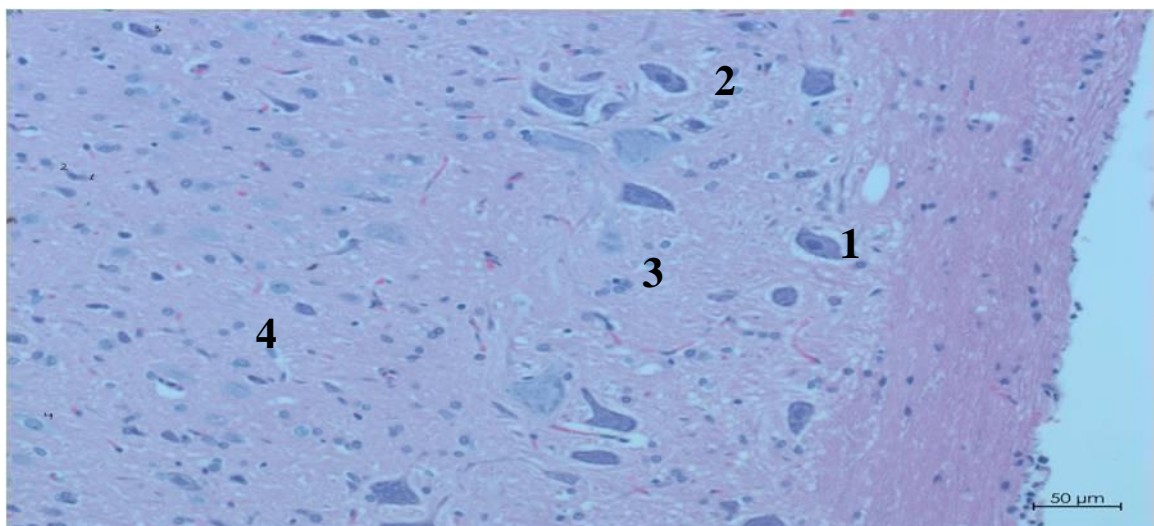


Рис. 3.6. Мікроскопічна будова спинного мозку щура в нормі. Забарвлення гематоксилін – еозин, окх 10; обх 40. 1 – нейронциту; 2 – ядро та ядерце нейронциту; 3 – нейрогліальні клітини, 4 – нейроглія.

3.2. Мікроскопічні особливості будови спинного мозку за умов метаболічного синдрому в старих та молодих щурів

У нашому дослідженні під час метаболічного синдрому ми спостерігали зміни в щурів, але вони були неоднакові в щурів молодих та старих особин. За умов метаболічного синдрому, який супроводжується багатьма синдромами та захворюваннями, які мають важливі прояви на мікроскопічному рівні, однією із важливих є реакція судинного компоненту. Тому на гістологічному рівні ми відстежували реакцію судин, але прояви були різними у тварин старої та молодшої вікової групи. Так, у молодих особин була більш агресивна реакція судин, як у тканині білої речовини, так і сірої речовини спинного мозку. У білій речовині спостерігалися синусоїди у вигляді довгих порожнин, а в сірій – зустрічались судини різного діаметру. Певні з них були розширені зі стазом і розташовані серед різноспрямованих нервових волокон, і в них зустрічались поодинокі наповнення форменими елементами (рис.3.7). Загалом реакція судинного компонента в молодих щурів була більш агресивною, а саме реакція на гіпоксичні явища. У старих щурів теж були помічені зміни судинного компоненту, але усі прояви були менш виражені. Судини були різного діаметру, до того ж явища стазу та його наслідки майже не були простежені нами. Проте ці судини були розташовані більш фрагментарно і візуально їх було більше, частіше, вони повністю були заповнені форменими елементами і теж розташовувалися навколо різного напрямлення волокон, серед яких, зустрічались волокна штопороподібної форми, набряк був менший і синусоїди були зменшені у діаметрі (рис.3.8).

Така різна реакція судин в умовах метаболічного синдрому в молодих та старих щурів нами інтерпретувалася нижче наведеними результатами.

Молоді щури, у яких виникає така мікроскопічна картина нервової тканини, більш активні, а реакція судин – із підвищеним тиском, який виникає в умовах метаболічного синдрому; а в старих щурів, незважаючи на прояви, ця реакція більш сповільнена, так як вони майже не переміщалися. Враховуючи ознаки наслідків метаболічного синдрому, мікроскопічна картина у старих тварин була теж виражена, але застійні явища превалювали.

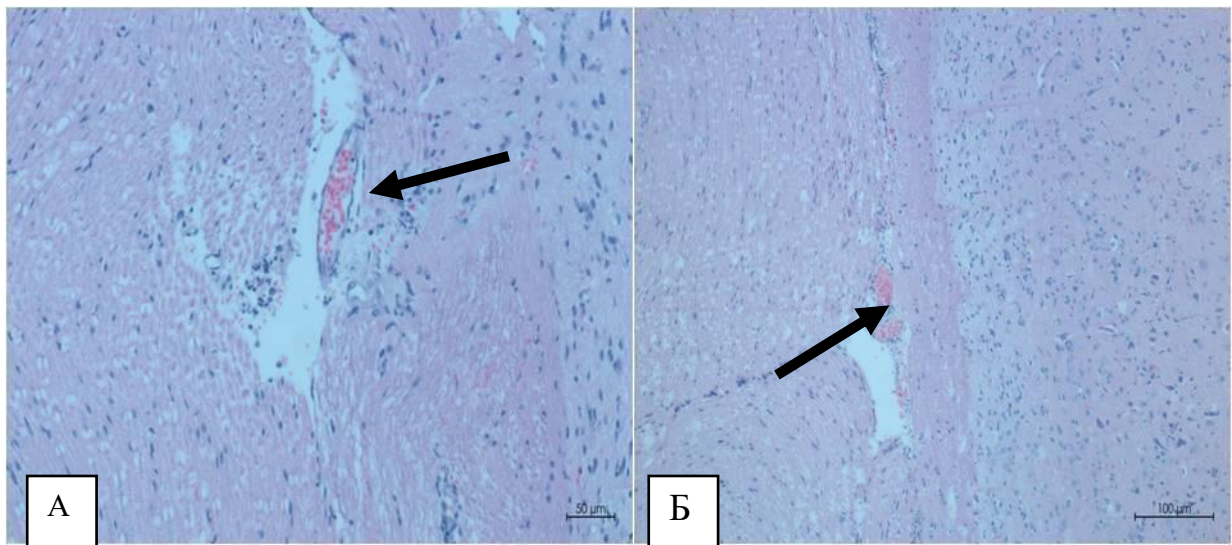


Рис. 3.7. Мікропрепарат спинного мозку в молодих щурів з метаболічним синдромом. Судини різного діаметру вказані стрілками. Забарвлення гематоксилін – еозин, А – окх 4; обх 40, Б – окх 4; обх 10.

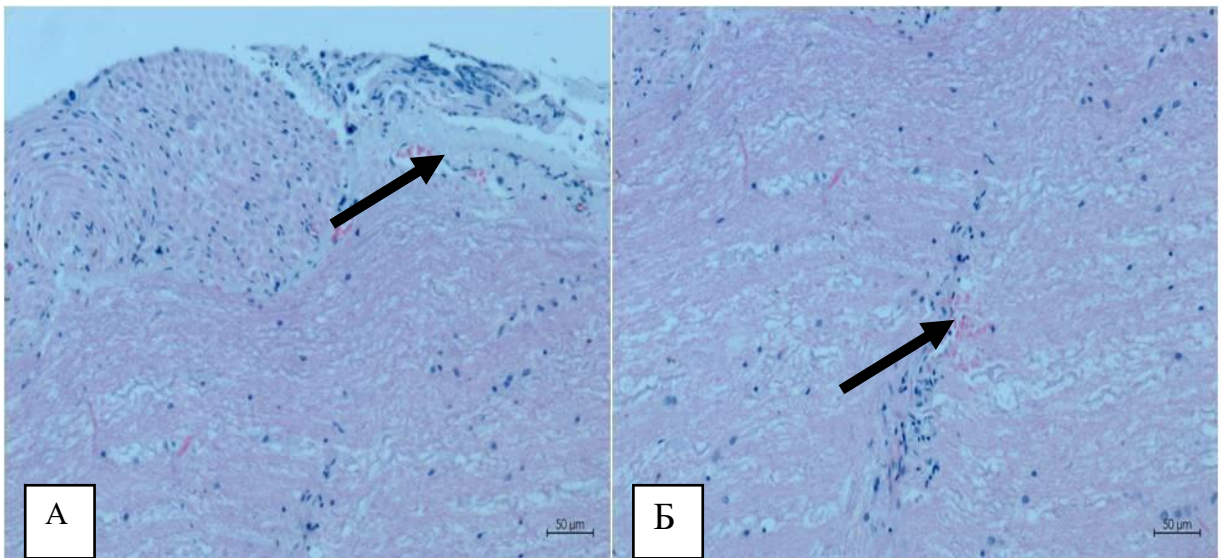


Рис. 3.8. Мікропрепарат спинного мозку в умовах метаболічного синдрому в старих щурів. Судини різного діаметру вказані стрілками. Забарвлення гематоксилін – еозин. А – молоді щури, окх 4; обх 10, Б – старі щури, окх 4; обх 10.

3.3. Нейроспецифічні білки тканини спинного мозку в нормі та гістологічні зміни за умов метаболічного синдрому в старих та молодих щурів

У нашому дослідженні ми відстежили зміни показників нейромедіаторів у тканині спинного мозку після формування метаболічного синдрому у двох експериментальних групах різного віку – молодий та старий, порівняно з контрольними групами. Але методом ІФА було доказово досліджено кількість специфічних медіаторів як показників реакції спинного мозку на метаболічний синдром. Були досліджені специфічні медіатори центральної нервової системи, а в нашому випадку – спинному мозку, та їхні середні показники порівняно з контрольною групою. На сьогодні відомо, що більшість патологічних процесів супроводжується розвитком оксидантного стресу, який розглядається як надлишкове накопичення активних форм кисню та азоту, які збільшуються у більш патологічному стані.

Таблиця 3.1

Розподіл матеріалу контрольної та експериментальних груп

	iNOS	S 100	NITRO TYROSIN	Глутатионредуктаза	Серотонін
контроль	0.278±0,05	0.257±0,04	1.603±0,11	7.525±1,08	4.85±0,57
старі	7.243±0,65	3.351±0,17	6.146±0,65	6.402±1,34	4.13±0,76
молоді	9.902±1,46	2.99±0,57	7.308±1,55	1.948±0,67	3.324±0,84

З огляду на це, ми дослідили медіатор **нітротирозин**, як маркер пошкодження клітин та запалювального процесу. Так, у контрольної групи цей показник складав – 1,603; у старих щурів – перша експериментальна група – 6,146; у молодих щурів – друга експериментальна група – 7,308. Як ми у нашому дослідженні інтерпретували ці показники? Так, з метаболічним синдромом цей показник різко збільшувався у двох експериментальних групах, що свідчило про виражений процес ушкодження клітин та запалювального процесу під час формування МС. Проте в першій експериментальній групі (старі щури) цей показник був менший на одиниці в середньому значенні, ніж у другій експериментальній групі – молоді щури, але різко збільшений відносно контрольних груп, що підтверджуються показниками нейромедіатора в патологічному стані з метаболічним синдромом в молодих та старих щурів, але, що зрозуміло, не приходять у норму. Другий нейромедіатор, який ми дослідили – це **глутатионредуктаза (GR)**, що є найбільш важливим клітинним антиоксидантом та відіграє важливу роль у захисті клітини від оксидативного стресу, спричиненого активними формами кисню. Встановлено, що на початковій стадії гіпоксії в тканинах щурів знижується вміст глутатіону та підвищується активність глутатионредуктази, а в аганальній стадії вміст глутатіону підвищується, а активність другої – падає. Усі ці процеси доказово були підтверджено у нашому дослідженні показниками глутатионредуктази–у контрольної групи –

7,525; у першої експериментальної групи (старі щури) – 6,402; а в другій експериментальної групи (молоді щури) – 1,948. Тобто, у молодих тварин (друга група), показники глутатіонредуктази різко падали, що свідчило про підвищення глутатіону. Це відбувається в аганальної стадії гіпоксичних явищ, але в першої експериментальної групи (старі щури) показник глутатіонредуктази різко підвищувався, що характерно для початкової стадії гіпоксії. Отже, ми спостерігаємо, що в молодих щурів процеси гіпоксичних явищ були найгіршими, що нами інтерпретувалося як активність реакції на метаболічному рівні, а в старих щурів, логічно, активність метаболічних процесів на фоні більш вираженого метаболічного синдрому була різко знижена. Ми дослідили в роботі **iNOS** – індуцібельну синтазу оксиду азота, яка теж є показником ступеню патологічного стану в нейронах спинного мозку після формування метаболічного синдрому. У контрольної групи цей показник був – 0,278; у першої експериментальної групи (старі щури) – 7,243; у другій експериментальної групи (молоді щури) – 9,902. У більш патологічному стані оксид азоту (iNOS) збільшується, що й було підтверджено в нашому дослідженні, особливо, у другій експериментальної групи – молоді щури, у котрій цей показник був найбільш виражений; та зменшення цього показника у першої експериментальної групи – старі щури, порівняно з між двома експериментальними групами, але в обох ці показники були в 7 та 9 разів більше, ніж у контрольних. Наступний медіатор, який ми дослідили це **S-100**, зв'язуючий білок, який бере участь у процесах диференціювання та росту клітин, м'язових волокон та регуляції запрограмованої гибелі клітин. Тому в результаті нашого дослідження ми спостерігали в контрольній групі показник S-100, який був – 0,257; у першої експериментальної групи (старі щури) він підвищувався до 3,351; а в другій експериментальної групи цей показник зменшувався щодо першої до 2,990; та був підвищений в обох експериментальних групах порівняно з контрольними групами. Високий рівень S-100 свідчив про збільшення

процесів росту клітин, що з метаболічним синдромом також показує більш виражений патологічний стан на клітинному рівні. У нашому дослідженні ми спостерігали зміни показника нейромедіатора **серотоніну** в тканині спинного мозку після формування метаболічного синдрому в двох експериментальних групах різного віку – молода та стара, порівняно з контрольними групами. Раніше методом імуофлюоресцентного аналізу було доказово досліджено кількість специфічних медіаторів як показників реакції спинного мозку на метаболічний синдром, таких як iNOS, глутатионредуктаза, нитротирозин та S-100. У дослідженні було визначено специфічний медіатор спинному мозку – серотонін, його середні показники у експериментальних групах – старих та молодих щурів на фоні метаболічного синдрому порівняно з контрольною групою. **На стадії стресу** порушується взаємодія між серотоніном та його рецепторами – гормону радості та щастя, збільшується активність серотониненергійних нейронів, що потребує споживання серотоніну, що викликає його подальшу недостатність. У результаті нашого дослідження показники серотоніну були такими: **серотонін** – у контрольної групи – 4,85; в експериментальній групі старих щурів цей показник був – 4,13; у другій групі молодих щурів цей показник – 3,324. Тобто в молодих тваринах (друга група) ми спостерігали більш виражений стрес на нейрони спинного мозку. Варто зазначити, чим більший стрес, тим менший показник серотоніну, що в нашому випадку доказово у молодих щурів, а в першій експериментальній групі старих щурів цей показник був теж знижений, але незначно порівняно з контрольною та другою групами. Тобто спостерігається більш виражений патологічний стан у групі молодих щурів, який супроводжується стресом за умов метаболічного синдрому. Показник серотоніну зменшувався порівняно з контрольною групою, але в групі старих щурів зазначений показник відрізняється лише на 0,7%, менш ніж 1%, що практично є проявом майже непомітного стресу, який переживають більш компенсовано старі щурі, ніж молоді.

Отже, у нашому дослідженні за допомогою імунофлюоресцентного методу було проаналізовано показники нейромедіаторів клітин спинного мозку – нітротирозин, глутатіонредуктаза, iNOS – індукцйбельна синтаза оксиду азота і S-100, що й було відображено графічно в групі молодих (рис. 3.9) та старих щурів (рис. 3.10).

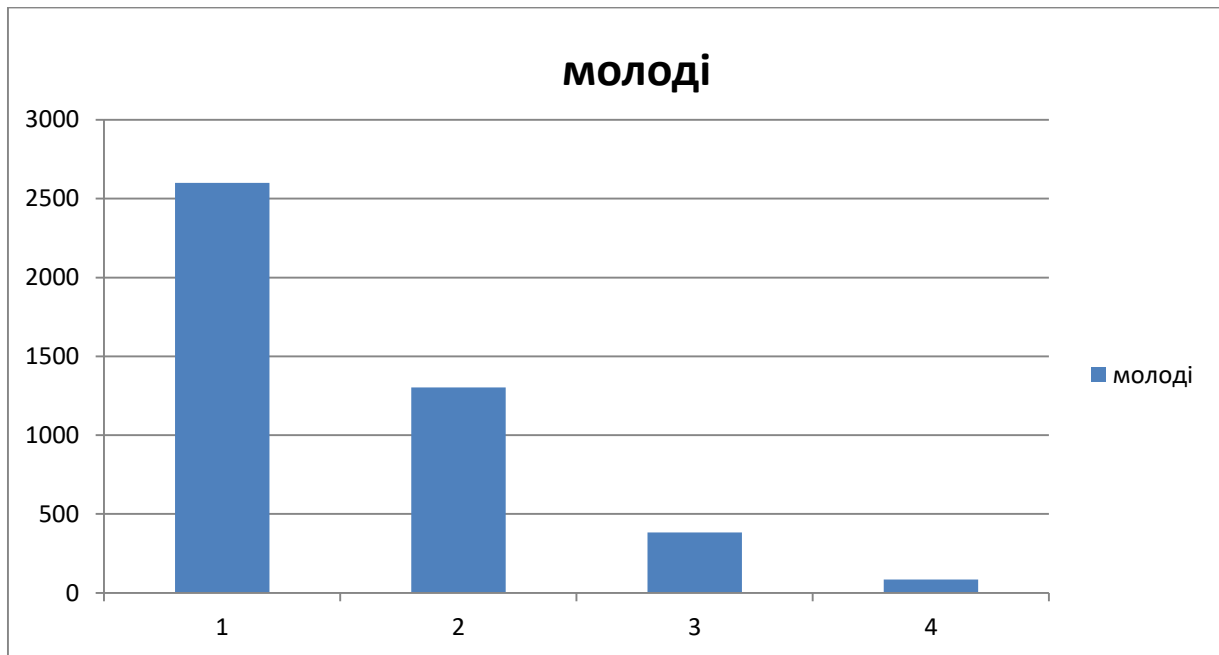


Рис. 3.9. Показники всіх чотирьох нейромедіаторів клітин спинного мозку в експериментальній групі молодих щурів, де 1 – iNOS, 2 – S-100, 3 – нітротирозин, 4 – глутатіонредуктаза.

Усі показники цих хімічних речовин доказово підтвердили ті процеси, які ми простежили після проведення експерименту на макроскопічному та мікроскопічному рівні, які відбуваються в спинному мозку після формування метаболічного синдрому.

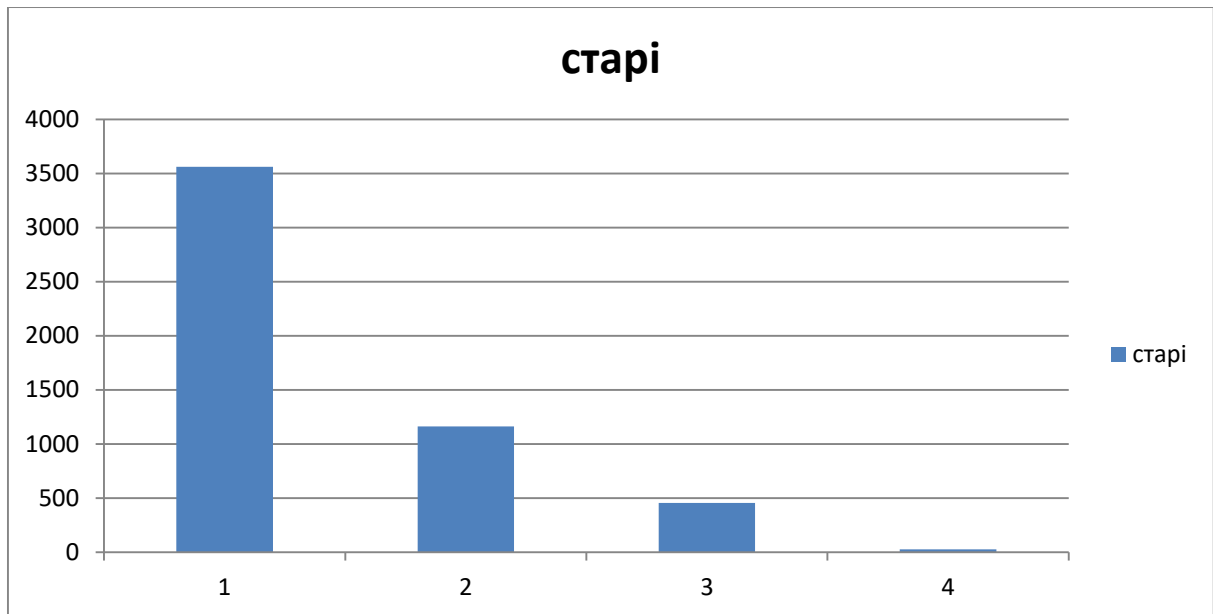


Рис. 3.10. Показники всіх чотирьох нейромедіаторів клітин спинного мозку в експериментальній групі старих щурів, де 1 – iNOS, 2 – S-100, 3 – нітротирозин, 4 – глутатіонредуктаза.

Отже, на фоні активності метаболічних процесів у молодих щурів ми спостерігали збільшення показника нітротіроzinу та індукцибельної синтази оксиду азота, як показник патологічний стану. Проте на фоні інтенсивної активності процесів метаболізму, які більш виражені у молодих щурів, показники глутатіонредуктази різко зменшувалися порівняно з контрольною групою, що свідчило про процеси гіпоксичних явищ. Вони були найгіршими в молодих щурів, що нами інтерпретувалось як активність реакції на метаболічному рівні, а S-100, зв'язуючий білок, який бере участь у процесах росту клітин, був збільшений порівняно з контрольною групою, що нами пояснювалося як патологічний стану з метаболічним синдромом на клітинному рівні.

У дослідженні було проаналізовано показник нейромедіатору спинного мозку – серотонін, що доказово підтверджував ті процеси, які ми простежили після проведення експерименту та формування метаболічного синдрому, які відбуваються в спинному мозку в старих та молодих щурів. Тобто на фоні

активності метаболічних процесів у молодих щурів ми спостерігали зменшення показника серотоніну, як прояв патологічного стресового стану, який був більш виражений у молодих щурів. Однак на фоні метаболічного синдрому в першій експериментальній групі цей показник майже не відрізнявся від результатів щурів контрольних груп, що нами було інтерпретовано так, що старі щури переносять більш спокійно стрес з метаболічним синдромом [242–251].

Результати розділу опубліковані в наукових працях:

1. Родинський О. Г., Селезнева О.І. Нейроспецифічні білки в оцінці стану тканини спинного мозку за умов метаболічного синдрому. Морфологія. 2023;17(3):120-24.
2. Родинський О. Г., Селезнева О.І. Зміни показників серотоніну за умов метаболічного синдрому. Перспективи та інновації науки. 2023;15(33):1240-48.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ БІОЕЛЕКТРИЧНИХ ЗМІН У НЕРВОВО-М'ЯЗОВОМУ КОМПЛЕКСІ ЗА УМОВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У СТАРИХ ТА МОЛОДИХ ЩУРІВ

4.1. Біоелектричні зміни в нервово-м'язовому комплексі за умов метаболічного синдрому в старих та молодих щурів

У нашому дослідженні експериментальним шляхом було досконало проаналізовано зміни біоелектричних характеристик нервно-м'язового комплексу, а саме: поріг збудження, хронаксія, латентний період, амплітуда, тривалість викликаної дії, рефрактерність та сила м'язів за умов метаболічного синдрому.

Таблиця 4.1

Розподіл матеріалу контрольної та експериментальних груп біоелектричних змін

№ п/п	Параметри збудження		Характеристики ПД		
	Поріг при непр. раздр. (мА)	Хронак сія (мкс)	ЛП ПД (мс)	Амплітуда ПД (мВ)	Длит. ПД (мс)
1	0,085	40	1,02	24,66	3,71
2	0,03	35	1,03	34,76	3,27
3	0,071	50	0,99	26,85	3,51
4	0,1	35	1,27	29,97	3,56
n	21	21	21	21	21
M	0,053	45,5	1,19	20,95	3,51
m	0,004	4,54	0,027	1,70	0,11

Нами було досліджено щурів поділених на чотири групи: дві контрольні (перша та третя) та дві експериментальні (друга та четверта). Щури другої групи, які є першою експериментальною групою, – це молоді щури вагою 340–400 г, тоді як щури четвертої групи, які складають другу експериментальну групу, – це старі щури вагою 450–500 г. У нашій роботі був застосований комплекс тензометричних методів, що дав змогу кількісно оцінити силу довільних скорочень м'язів розгиначів задніх кінцівок щурів у різних піддослідних групах, до того ж принцип дії цих методів був заснований на норковому інстинкті.

Таблиця 4.2

Розподіл матеріалу контрольної та експериментальних груп біоелектричних змін

№ п/п	Пакетні подразнення (%)								
	50 Гц	70 Гц	100 Гц	150 Гц	200 Гц	250 Гц	300 Гц	400 Гц	500 Гц
1	118,36	104,87	93,48	93,00	96,03	85,30	33,33	13,36	0,00
2	87,08	89,84	84,75	75,04	51,13	20,94	19,46	9,82	0,00
3	96,00	104,57	110,27	74,79	87,08	57,67	31,15	0,00	0,00
4	124,51	132,12	119,34	113,44	103,82	94,63	77,78	46,47	28,48
n	21	21	21	21	21	21	21	21	21
M	101,6 9	99,63	93,46	81,47	66,01	53,16	37,6	14,86	1,357
m	1,33	2,36	3,19	3,37	3,27	4,32	3,52	2,24	1,485

Таблиця 4.3

Розподіл матеріалу контрольної та експериментальних груп біоелектричних змін

№ п/п	Здвосні подразнення (мс)%											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	20
1	17,15	21,0 3	54,8 8	75,6 4	89,2 9	103, 78	102, 27	99,55	108,3 7	101,3 0	106,8 2	109,7 2
2	12,19	23,1	18,9	31,6	78,3	92,8	97,9	109,1	104,5	99,13	100,4	100,4

		2	3	8	0	7	7	9	7		2	2
3	28,51	48,4 4	37,5 4	38,8 1	60,8 7	74,3 6	78,2 1	95,50	101,9 9	118,5 1	121,5 6	110,9 8
4	8,35	73,4 3	99,0 8	95,7 3	101, 76	106, 06	118, 90	116,8 6	117,0 6	113,3 2	118,0 2	124,8 7
n	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
M	16,18	18,3 6	61,1 2	76,2 6	84,5 1	93,2 1	97,8 1	103, 12	104, 49	106, 36	109, 08	110, 54
m	6,35	7,58	4,09	3,91	3,27	2,26	1,74	1,52	1,52	2,16	1,86	2,09

Таблиця 4.4

Розподіл матеріалу контрольної та експериментальної груп біоелектричних змін

№ п/п	Параметри збудливості	
	Поріг (мА)	Хронаксія (мкс)
1	0,14	57
2	0,07	60
3	0,065	45
4	0,2	45
n	21	21
M	0,12	70,6
m	0,01	3,1

Ми встановили, що в контрольних групах для молодих і старих щурів показник збудження литкового м'яза з його непрямим подразненням становив 100% (n=21). Водночас у тварин першої експериментальної групи – молодих щурів (n=21) цей показник збудження з таким же подразненням виявився достовірно вищим ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою (20 щурів у кожній контрольній групі) і становив зліва – 161,32%, а справа – 56,60%. У старих щурів (n=21) показники збудження були ще більш вражаючими: зліва – 135,61%, а справа – 188,68%. Поріг збудження – це мінімальна сила подразника, достатня для того, щоб викликати збудження клітини.

У нашому дослідженні ми спостерігали в старих щурів більш виражений поріг збудження, що, можливо, було пов'язано з виникненням у старих щурів набряку нерву, мікросудинними пошкодженнями та порушеннями ультраструктури мембрани аксону. Ці зміни так само призвели до збільшення мінімальної сили подразника порівняно з молодими щурами, що свідчить про складні взаємозв'язки між віком, станом нервової системи та реакцією на подразнення.

Крім того, результати нашого дослідження підкреслюють важливість урахування вікових особливостей під час оцінки реакцій на подразники, оскільки зміни в нервово-м'язовій активності можуть впливати на загальний функціональний стан організму. Розуміння цих механізмів може стати основою для подальших досліджень у галузі медицини, особливо у сфері реабілітації та лікування пацієнтів з метаболічними розладами і травмами. (рис. 4.1).

Для оцінки часової динаміки збудження ми використовували метод хронаксиметрії. **Хронаксія** (мкс) – це мінімальний час, необхідний для того, щоб електричний струм удвічі перевищував силу реобазис (найнижчої інтенсивності з невизначеною тривалості імпульсу, який стимулює м'язи або нерви), яка з непрямим подразненням була більш виражена в старих щурах.

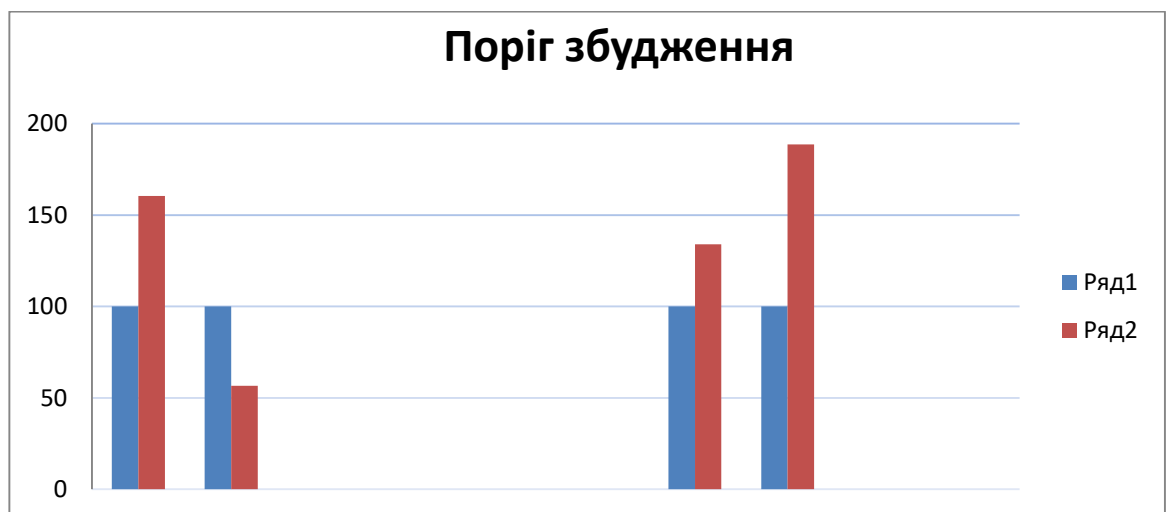


Рис. 4.1. Середні показники порогу збудження литкових м'язів білих щурів за умов їхнього непрямого подразнення. За 100% прийняті значення в контрольній групі тварин з метаболічним синдромом.

Так, в експериментальній групі старих щурів ($n=21$) показник хронаксії у молодих тварин був зменшений – зліва та справа, порівняно з контрольними групами. Натомість у старих тварин другої експериментальної групи значення хронаксії зліва було підвищене, тоді як справа залишалось таким же, як у молодих щурів (див. рис. 4.2). Результати нашого дослідження чітко засвідчили, що значення хронаксії литкового м'яза з непрямим подразненням суттєво відрізняються у молодих та старих тварин.

Ми також проаналізували латентний період у двох експериментальних групах – молодих та старих щурів. Зафіксоване нами збільшення латентного періоду в експериментальній групі старих щурів ($n=30$) під час непрямой стимуляції литкового м'яза можна пояснити погіршенням аксонального транспортування, а також уповільненням проведення імпульсу нервовим волокном. Це так само викликане порушеннями нормальної системи аксонів через деструктивні зміни фізичної організації аксолеми в умовах метаболічного синдрому та порушення обміну речовин, що виникають із віком.

В експериментальній групі молодих щурів ($n=21$) спостерігається зменшення латентного періоду, що, ймовірно, викликано підвищенням збудливості нервової системи. Це підвищення може бути пов'язане зі збільшенням рівня гормонів, таких як глюкокортикоїди, у відповідь на стрес. Цей стрес, як показали результати, був більш вираженим у молодих щурів через порушення обміну речовин, що супроводжує метаболічний синдром.

Зрозуміло, що ці зміни в латентному періоді і хронаксії можуть мати серйозні наслідки для функціонування нервової системи та загального стану здоров'я тварин. Дослідження таких параметрів може надати цінну

інформацію для розробки нових терапевтичних стратегій, які враховують вікові та метаболічні фактори під час лікування порушень нервово-м'язової системи (рис. 4.3).

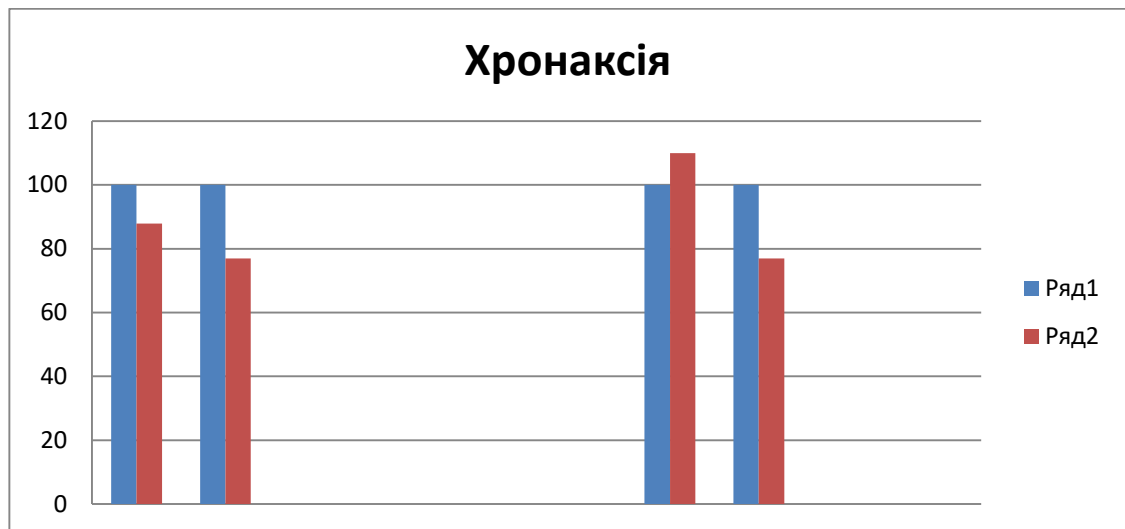


Рис. 4.2. Середні показники хронаксії спричинених відповідей литкових м'язів білих щурів з їх непрямого подразнення за умов метаболічного синдрому. За 100% прийняті значення в контрольній групі тварин з МС.

У проведеному нами дослідженні в групі молодих щурів ($n=21$) спостерігалось збільшення амплітуди викликаної відповіді литкового м'яза, тоді як у групі старих щурів ($n=21$) цей показник виявився меншим. Різниця була достовірною ($p < 0,05$) відносно обох контрольних груп (блакитний стовбур) ($n=21$), ($n=21$) (див. рис. 4.4). Цей результат вказує на значну варіацію в м'язовій активності між молодими та старими тваринами, що може бути пов'язано з різними механізмами регуляції нервово-м'язової функції залежно від віку.

Аналіз загальної тривалості викликаної відповіді свідчить, що в контрольній групі цей показник становив 100% ($n=21$) і майже не змінювався у експериментальній групі старих щурів ($n=21$), залишаючись на рівні 100–

102% (див. рис. 4.5). Тривалість спричиненої відповіді не продемонструвала виражених змін, особливо в старих щурів, оскільки подразнення подвійними стимулами не показало чітких відмінностей з наявністю метаболічного синдрому (рис. 4.6).

Ці результати можуть свідчити про те, що метаболічний синдром впливає на механізми регуляції, що контролюють тривалість м'язових скорочень. У молодих щурів, де відзначається збільшення амплітуди, можливо, спостерігається підвищена чутливість нервової системи до подразнень, що веде до посилення м'язових відповідей. У старих щурів, навпаки, може бути присутня адаптація або компенсаторні механізми, які обмежують зміни в тривалості реакцій.

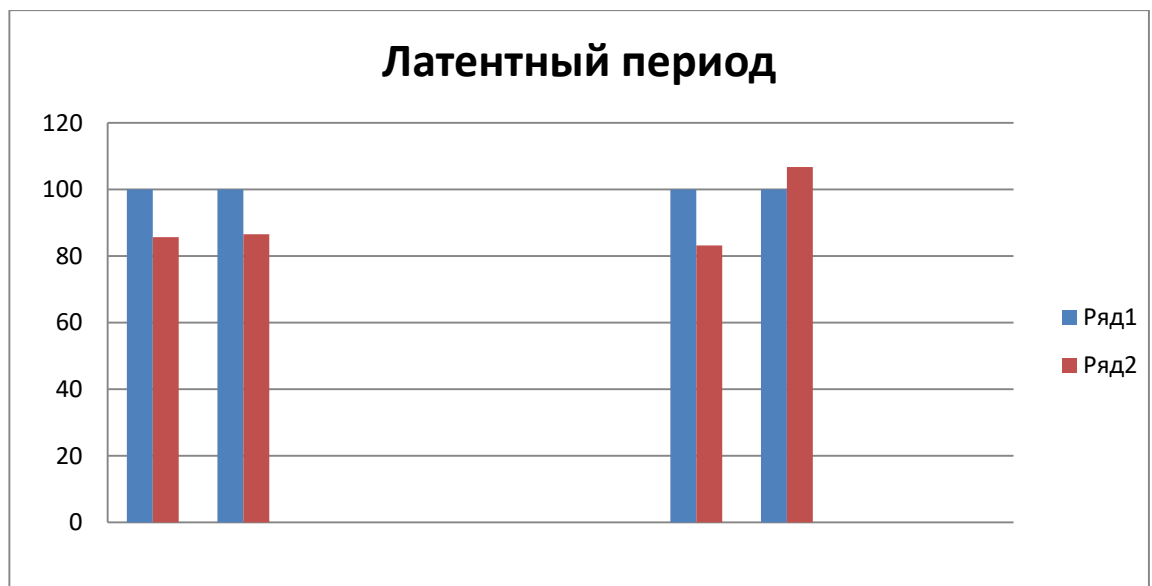


Рис. 4.3. Середні показники латентного періоду литкових м'язів білих щурів з їх непрямого подразнення за умов метаболічного синдрому. За 100% прийняті значення в контрольній групі тварин з МС.

Подразнення пачками з 10 стимулів проводилось із метою дослідження функціональної стійкості нервово м'язового синапсу і продемонструвало збільшення максимально межевої частоти подразнення без трансформації

ритму, водночас, ймовірніше за все, максимальні зміни відбувались у експериментальної групи – старих щурів (червоний колір), а в експериментальної групі молодих щурів функціональна мобільність нервово-м'язового апарату майже не змінювалась за умов метаболічного синдрому порівняно з контрольною групою.

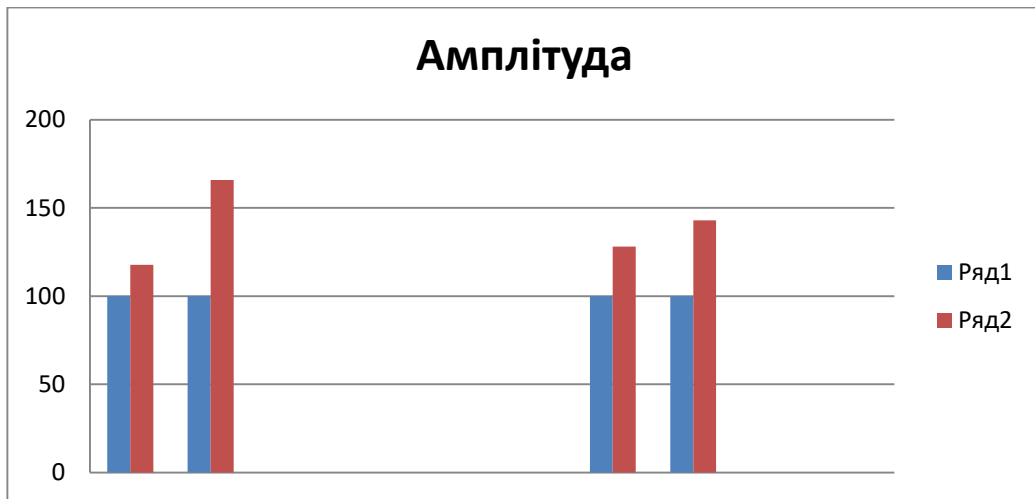


Рис. 4.4. Середні показники амплітуди викликаної дії литкових м'язів білих щурів з їх непрямого подразнення за умов метаболічного синдрому. За 100% прийняті значення в контрольній групі тварин з метаболічним синдромом.

Так, якщо у тварин контрольної групи (n=21) середнє значення лабільності становило від 55 до 500 Гц, то у піддослідних тварин, а саме у старих щурів (n=21) (червона крива), показник був підвищений вдвічі відносно тварин контрольної групи – від 55 до 150 Гц та від 150 до 200 Гц, а до 500 Гц знижувався, й у молодих щурів – підвищився незначно від 150 до 250 Гц та протягом всього періоду більш збігався з показниками контрольної групи.

Під час стимуляції сідничного нерва парними стимулами із заданими часовими інтервалами (від 1 до 20 мс) реєстрували зміни в динаміці фаз

рефрактерності відповідей литкового м'яза. З одного мс і до 3,5 мс було виявлено достовірне ($p < 0,05$) збільшення рефрактерності в експериментальній групі старих щурів (червона крива) та зменшення в експериментальній групі молодих щурів (блакитна крива) щодо контрольної групи (рис.4.6).



Рис. 4.5. Середні показники тривалості викликаної відповіді литкових м'язів білих щурів з їх непрямого подразнення. За 100% прийняті значення в контрольній групі тварин з МС.

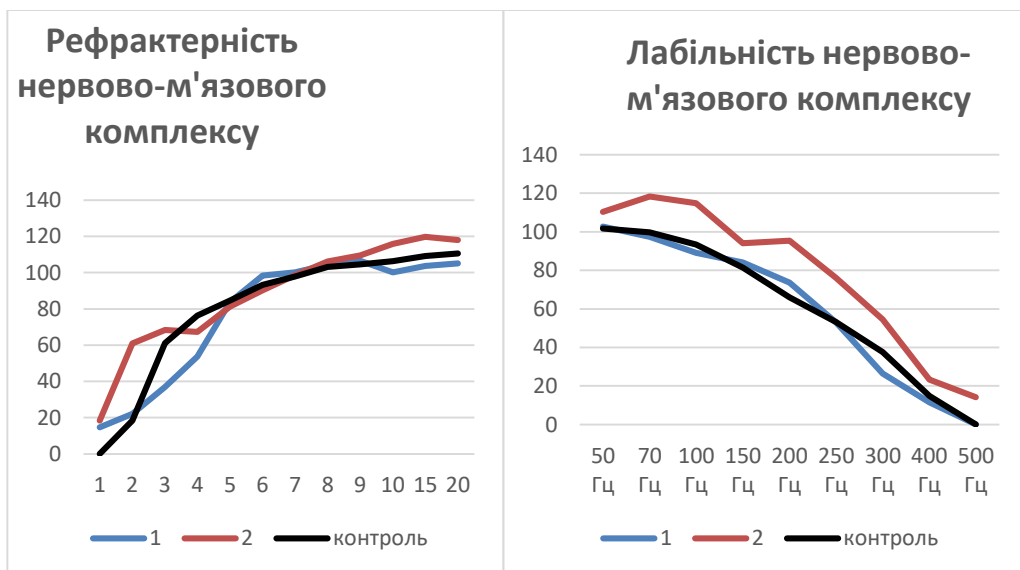


Рис. 4.6. Середні показники рефрактерності й лабільності нервово-м'язового комплексу литкових м'язів білих щурів з їх непрямого подразнення за умов метаболічного синдрому.

Отримані результати свідчать про те, що порушення обміну речовин може спричиняти тривалі патофізіологічні зміни, які призводять до дефіциту основних синаптичних властивостей. Зокрема, посмуговані м'язи продемонстрували чітку тенденцію до зростання збудливості в експериментальній групі старих щурів (червона крива). Це, на нашу думку, може бути пов'язано з гіперкальціємією, яка спостерігається на початкових етапах дослідження. У нервово-м'язовому синапсі за допомогою іонів кальцію виділяється ацетилхолін, що є медіатором нервового збудження, особливо в умовах метаболічного синдрому.

Водночас ми зафіксували зниження збудження різнопорогових нейромоторних одиниць з 1,5 до 1,9 щодо контрольної групи, що інтерпретується як період зі зниженими показниками кальцію. Це свідчить про порушення в нервово-м'язовій взаємодії, яке може бути наслідком метаболічних збоїв, що виникають у старих щурів. Незважаючи на ці зміни, пізніше спостерігалася нормалізація збудження у тварин усіх груп, що вказує на можливість адаптаційних механізмів, які спрацьовують у відповідь на стресові умови.

У молодих щурів (блакитна крива) зміни в амплітуді відповіді, ймовірно, пов'язані зі збільшенням початкового трансмембранного потенціалу, що виникає внаслідок зниження концентрації позаклітинного кальцію. Це зниження могло бути спричинене підвищеним рівнем глюкокортикоїдів, які активуються в умовах стресу, який спостерігається з метаболічним синдромом (див. рис. 4.7).

Отже, молоді щури демонструють відмінну реакцію на подразнення порівняно зі старими. У молодих тварин спостерігається більш висока

чутливість до змін у зовнішніх умовах, що може бути пов'язано з активнішими механізмами нейропластичності. Вони здатні швидше адаптуватися до змін, які викликані метаболічними порушеннями, порівняно з їхніми старшими родичами.

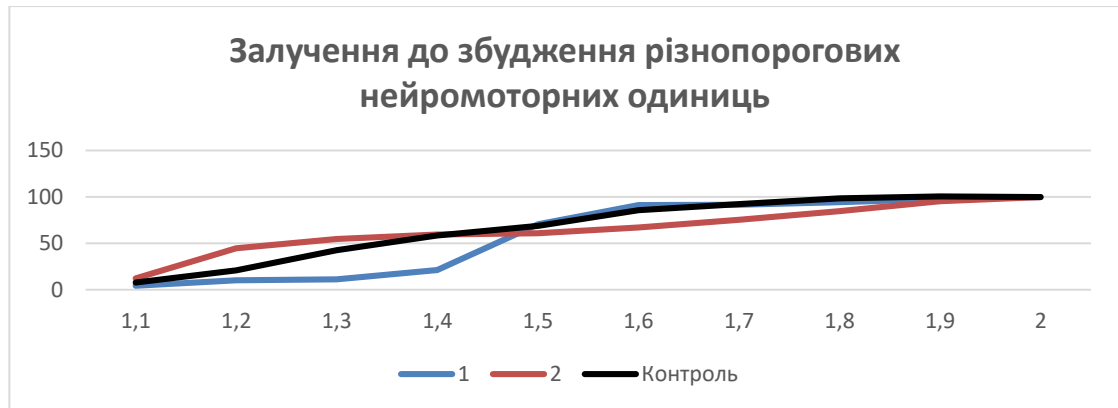


Рис. 4.7. Середні показники залучення до збудження різнопорогових нейромоторних одиниць литкових м'язів білих щурів з їх непрямого подразнення за умов метаболічного синдрому.

Подразнення серіями з 10 стимулів для дослідження функціональної стійкості нервово-м'язового синапсу може свідчити про швидке виснаження пулу медіатора в пресинаптичних нервових закінченнях. На нашу думку, це може бути наслідком зниження швидкості його відновлення або сповільнення вивільнення ацетилхоліну в синаптичну щілину, ймовірно, через зниження вхідного кальцієвого струму.

4.2. Тензометричні показники в нервово-м'язовому комплексі за умов метаболічного синдрому в старих та молодих щурів

Також, окремо, за допомогою тензометричних методів в умовах метаболічного синдрому ми кількісно оцінили силу довільних скорочень м'язів розгиначів задніх кінцівок щурів у молодих (друга група) та старих (четверта група) щурів.

Було встановлено, що сила м'язів на **різних термінах** у першій та третій групах (контрольних) в умовах метаболічного синдрому майже не відрізнялись, а в другій групі (молоді щури) була в 1,22 рази вищою від контрольної групи (таблиця 4.5).

Таблиця 4.5

Аналіз змін середніх значень сили м'язів на різних термінах з метаболічним синдромом ($M \pm m$; $n=20$ контрольні групи, $n=30$ експериментальні групи)

№ п/п	Сила м'язів	Контроль 1	молоді	Контроль 2	старі
1	Поступове навантаження	6,8±0,25	8,3±0,67	6,9±0,36	10,5±1,46
2	Ривок	7,5±0,45	10,7±0,63	7,9±0,36	12,7±1,82

Під час аналізу **відносної сили** було встановлено, що в контрольних групах вона була вищою від експериментальних, а в групі молодих щурів вона була більшою, ніж у групі старих щурів в умовах метаболічного синдрому (таблиця 4.6).

Таблиця 4.6

Аналіз змін відносної сили м'язів з метаболічним синдромом (Н/кг)

№ п/п	Відносна сила	Контроль 1	молоді	Контроль 2	старі
-------	---------------	------------	--------	------------	-------

1	Поступове навантаження	35,79±1,35	23,06±1,24	34,50±1,37	21,88±2,13
2	Ривок	39,47±1,46	29,72±1,53	39,50±1,43	26,46±1,21

Отже, отримані результати свідчать про те, що під час порушення обміну речовин можуть бути викликані тривалі патофізіологічні зміни, що призводять до дефіциту основних синаптичних властивостей. Так, ми бачимо, що дія метаболічного синдрому спричиняє суттєві зміни у функціонуванні нервово-м'язового комплексу, але ці зміни різні, частіше протилежні у двох експериментальних групах – тварин молодого та старого віку. А саме, у старих щурів, підвищений поріг збудження, хронаксія, латентний період з непрямим подразненням литкового м'яза порівняно з тваринами контрольної групи. В експериментальній групі молодих щурів відмічалось підвищення порога збудження, але він різний – зліва більше, а справа – нижче, щодо контрольної групи, у молодих щурів. Хронаксія за умов непрямого подразнення достовірно зросла в старих щурів, але не синхронно, щодо контрольної групи. Тривалість викликаної відповіді залишилася без виражених змін, особливо у старих щурів, оскільки подразнення подвійними стимулами чітких відмінностей не продемонструвало за умов метаболічного синдрому. МС призводить до змін фаз рефрактерності, відбувається достовірне збільшення амплітуди, як у молодих та і в старих тварин, але більш виражений у перших представників. За умов моделювання порушення обміну речовин з метаболічним синдромом розвиваються достовірні зміни, щоби були зумовлені біоелектричною активністю литкового м'яза, це проявлялось у підвищенні збудливості,

зменшенні ступеня синхронізації відповіді досліджуваного м'яза та в уповільненні його відповіді на непряме подразнення в групі старих тварин.

А за допомогою методів тензометрії в умовах метаболічного синдрому, у нашому експерименті, дало змогу кількісно оцінити силу довільних скорочень м'язів розгиначів задніх кінцівок щурів у двох різних піддослідних групах, молодих та старих щурів. Завдяки цьому експерименту і аналізу нами було доказово обґрунтовано, що в абсолютних показниках, щури з великою вагою можуть виявляти велику силу через більшу м'язову масу та механічну перевагу. Однак це не завжди означає найкращу фізичну підготовленість. Відносна сила, яка враховує вагу, буде нижчою у тварин із надмірною вагою, що важливо для оцінки фізичної ефективності. Тобто було досліджено, що з ожирінням абсолютна сила може бути вищою, але це не завжди свідчить про кращу фізичну форму [242–250].

Результати розділу опубліковані в наукових працях:

1. Родинський О. Г., Селезнева О.І. Аналіз біоелектричних змін у нервово-м'язовому комплексі за умов метаболічного синдрому. Перспективи та інновації науки. 2023;14(32):1038-47.
2. Rodynskiy O. H., Seleznyova O. I. Electrophysiological analysis of the excitability of the nerve – muscular complex under the conditions of the metabolic syndrome in young rats. В: Фізіологічний журнал: матеріали всеукраїнської конференції з нейронаук, присвяченої 90-річчю від дня народження академіка Володимира Скока; 2022 липня 25-27. Київ; 2022; 68 (3):33.
3. Родинський О. Г., Селезнева О.І. Аналіз біоелектричних змін у нервово – м'язовому комплексі за умов метаболічного синдрому. Перспективи та інновації науки. 2023;14(32):1038-47.

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Актуальність вивчення уражень спинного мозку та нервової системи за умов метаболічного синдрому зумовлена зростаючою поширеністю цієї патології, а дослідження показують, що метаболічний синдром суттєво впливає на центральну нервову систему, змінюючи моторну функцію [218]. У таких умовах можуть відбуватися модифікації в мотонейронах, включно з утворенням нових нейронних зв'язків. З огляду на недостатню кількість відомостей про електрофізіологічні механізми, що призводять до порушень у центральній та периферичній нервовій системі за умов метаболічного синдрому, ця тема є актуальною та потребує більш глибокого вивчення.

У теперішній час, за науковими джерелами, існують важливі чинники навколишнього середовища, які визначають вплив на біологічні об'єкти, зокрема й на метаболічний синдром, його вплив на центральну нервову систему, особливо спинний мозок у різні вікові періоди [219–222]. Так, окрім генетичної схильності, існують важливі фактори навколишнього середовища, які можуть впливати на патогенез метаболічного синдрому. Певні зміни способу життя можуть позитивно впливати на метаболічний синдром. Епідеміологічні відомості свідчать про те, що дієта з високим вмістом фруктів, овочів, риби та цільного зерна може покращити всі аспекти ризику, пов'язані з метаболічним синдромом. Доведено, що споживання продуктів, які містять антиоксидантні сполуки з протизапальною дією, знижує частоту виникнення метаболічного синдрому та покращує динаміку компонентів, що визначають цей патологічний стан [223]. Метаболічний синдром (МС) є однією з актуальних медико-соціальних проблем і причиною інвалідизації в багатьох випадках. Це мультифакторне захворювання, що виникає внаслідок інсулінорезистентності та супроводжується аномальним відкладенням

жирової тканини та визначається як поєднання факторів ризику метаболічного походження (інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет 2-го типу, вісцеральне ожиріння, атерогенна дисліпідемія або високий артеріальний тиск (АТ), що підвищує ризик розвитку серцево-судинних захворювань) [224–227]. Поширеність метаболічного синдрому серед дорослого населення та його наслідки досить високі. Вирішення наслідків метаболічного синдрому, особливо на нервову систему, зокрема на спинний мозок, можливість відновлювальних процесів зв'язують з нейромедіаторами, які підтримують життєздатність нейронів та регенерацію аксонів у спинному мозку [228]. На фоні результативності нейрорегенерації представляється важливим дослідити та проаналізувати біологічні активні хімічні речовини – нейромедіатори, за допомогою яких здійснюється передача електрохімічного імпульсу від нервової клітини через синаптичні простори між нейронами. Визначення цих нейромедіаторів уможливорює оцінку можливості нейрорегенерації для подолання наслідків впливу метаболічного синдрому на тканину спинного мозку. Тому виникає потреба поглибленого вивчення окремо структур спинного мозку в нормі та в умовах метаболічного синдрому, його можливих ускладнень, а також впливу порушень обміну на клітинному рівні за допомогою анатомо-фізіологічних методів [229]. Експериментальні моделі в поєднанні з клінічними та морфологічними дослідженнями дають нам змогу оцінити адаптаційні можливості спинного мозку та нейротрофічну, нейропротекторну дію нервової системи за умов метаболічного синдрому [230]. Ці результати дослідження можуть становити важливі перспективи для терапії пацієнтів з неврологічними захворюваннями з ураженням спинного мозку, у механізмі розвитку котрих мають дії нервові клітини, зокрема в умовах метаболічного синдрому. Деякі вчені досліджували прояви впливу окремих чинників метаболічного синдрому на спинний мозок у щурів, Проте, яких морфологічних, гістологічних змін зазнають структури спинного мозку

порівняно з нормою та відповідно до вікового аспекту, змін нейромедіаторів щодо всіх цих процесів, ще не знайшли достатнього відображення у наукових виданнях, що й послужило напрямку в наших досліджень [230].

Деякі дослідники вивчали метаболічний синдром (MetS або синдром X, резистентність до інсуліну IR), але розглядаючи його як групу метаболічних порушень регуляції, включно з резистентністю до інсуліну, аерогенну дисліпідемію, центральне ожиріння та гіпертонію. У 1988 році Рівен припустив, що резистентність до інсуліну бере участь не лише в етіології цукрового діабету другого типу, але ще і в серцево-судинних захворюваннях, і описав його як синдром X. До цього синдрому він додав «метаболічний», щоб він був відмінний від інших. У нашому дослідженні ми експериментальним чином досягали ожиріння в щурів і спостерігали за впливом цього синдрому на спинний мозок. У роботах іноземних учених були описані експериментальні моделі, але вивчення MetS на мишах. Ці, так названі, мишині моделі отримали найбільше визнання в дослідженнях ожиріння. Серед них були миші з дефіцитом лептину, з дефіцитом до рецептору лептину та жовті миші агуті. У цьому експерименті у мишей спостерігали, насамперед, фенотипічне ожиріння, але з інсулінорезистентністю та дисліпідемією [231, 232].

Що стосується гістологічних досліджень, які ми застосовували в нашій роботі для спостереження патоморфологічної картини в умовах метаболічного синдрому та можливих відновлювальних процесів, ми використали забарвлення тканини спинного мозку гематоксилін – еозином та спостереження за судинами різного діаметру. Так, на гістологічному рівні ми зауважили реакцію судин, але вона була різною у тварин старої та молодшої вікової групи. У молодих форм була більш агресивна реакція судин та тканини білої речовини спинного мозку у вигляді порожнин та в сірій речовині судин різного діаметру зі стазом; також була наявність різноспрямованих нервових волокон, у яких зустрічались поодинокі

наповнення форменими елементами. А в старих щурів спостерігалися зміни судинного ендотелію, але всі прояви були менш виражені: судини були теж різного діаметру, до того ж більшість – без наслідків стазу, але розширених судин було візуально більше і вони були розташовані фрагментарно. Вони повністю були заповнені форменими елементами і теж були розташовані навколо різного напрямлення волокон, серед яких зустрічалися волокна штопороподібної форми, набряк був менший і синусоїди були зменшені в діаметрі. Отже, у молодих форм, була більш агресивна реакція судин, як у тканини білої, так і сірої речовини спинного мозку, тому що молоді особи більш активні і реакція судин, як відповідь на підвищений тиск, який виникає в умовах метаболічного синдрому, більш провокуюча. У старих щурів теж спостерігалися зміни судинного компоненту, але незважаючи на прояви, ця реакція більш сповільнена, так як вони майже не переміщуються, особливо, враховуючи ознаки наслідків метаболічного синдрому. Тому, хоч і мікроскопічна картина була теж виражена, але застійні явища превалювали.

У науці існують роботи деяких морфологів та фізіологів, які вивчали будову спинного мозку на гістологічному рівні і нейрофізіологічні особливості в різних патологічних станах, але ці зміни спостерігали у спинному мозку після травматичної хвороби в різні періоди після ударно-хвильового впливу. Ці модифікації носили ішемічний характер і були виражені на пізніх етапах, на чотирнадцяту добу після травми, з прогресуючими дистрофічними змінами та можливим некрозом нервової тканини [233].

У нашому дослідженні за допомогою використання електрофізіологічних методів отримані нами результати свідчать про те, що з порушенням обміну речовин можуть виникати тривалі патофізіологічні зміни, частіше протилежні у двох експериментальних групах – тварин молодого та старого віку порівняно з двома контрольними групами.

Так, у старих щурів, підвищений поріг збудження, хронаксія зі збільшенням амплітудиза умов непрямого подразнення, але не синхронно, збільшений латентний період з непрямим подразненням литкового м'яза порівняно з тваринами контрольної групи. У групі молодих щурів відмічалось підвищення порога збудження щодо контрольної групи молодих щурів. Хронаксія за умов непрямого подразнення достовірно зросла в старих щурів, а тривалість викликаної відповіді залишилася без виражених змін, особливо у щурів цієї експериментальної групи, оскільки подразнення подвійними стимулами чітких відмінностей не продемонструвало з метаболічним синдромом. Цей синдром призводить до змін фаз рефрактерності, відбувається достовірне збільшення амплітуди, як у молодих так і в старих тварин, але більш виражений у молодих тварин. У роботі [234] теж вивчали електрофізіологічні властивості нейронів, що дали змогу зробити припущення стосовно особливої ролі проєкційних нейронів із потужними аферентними входами в передачі ноцицептивної інформації, зокрема про їхню роль у передачі відчуття гострого болю. А результати дослідження [235] показали, що з наростанням ступеню порушень вуглеводного обміну у пацієнтів з клінічними проявами метаболічного синдрому відмічалось прогресивне зниження сумарного рівня хвильової активності регуляторних систем, що клінічно асоціюється з великим ризиком розвитку аритмій. Також збільшується рівень активності симпатичної ланки в регуляції серцево-судинної системи, з підвищенням артеріального тиску та прогресуючою діабетичною вегетативною нейропатією. На мікроскопічному рівні в нашій роботі ми спостерігали зміни в ендотелію та судинах різного діаметру в тканині спинного мозку, що теж мало значення з метаболічним синдромом, прогнозували важкість стану та можливу корекції цих змін, особливо, відповідно до вікового аспекту. У літературі теж зустрічалися роботи про судинний ендотелій за умов метаболічного синдрому, але як доказові процеси ендотеліальної дисфункції. Так, у роботі [236] проводили

дослідження для оцінки ролі нових біомаркерів ендотеліальної дисфункції за умов метаболічного синдрому. Автори цієї роботи продемонстрували, що ендотеліальна дисфункція є ключовим компонентом метаболічного синдрому. Також результати нашої роботи показали, що за допомогою імунофлюоресцентного методу є зміни рівня нейромедіаторів клітин спинного мозку в умовах метаболічного синдрому в різних вікових групах. У дослідженні були проаналізовані показники чотирьох нейромедіаторів спинного мозку, серед яких: перший – iNOS (індуцибельна синтаза оксиду азоту), другий – S-100– зв'язуючий білок, третій – нітротирозин та четвертий – глутатіонредуктаза у молодих та старих щурів (рис. 5.1) та п'ятий – серотонін (рис. 5.2). Показники цих медіаторів підтвердили всі процеси, які ми простежували на макроскопічному та мікроскопічному рівні в спинному мозку щурів різних вікових груп в умовах експериментального метаболічного синдрому.

Але в групі молодих щурів, ці показники були яскраво виражені, що було чинником більш вражаючих, але агресивних результатів. Так, у більш патологічному стані оксид азоту (iNOS) збільшується, що і було досліджено, і підтверджено в експериментальній групі молодих щурів, у якої цей показник був найбільш виражений. Нейромедіатор – S-100 був підвищений у молодих щурів. Високий рівень S-100 зв'язуючого білка свідчив про збільшення процесів росту клітин, що за умов метаболічного синдрому, свідчить про більш виражений патологічний стан на клітинному рівні в цій експериментальній групі.

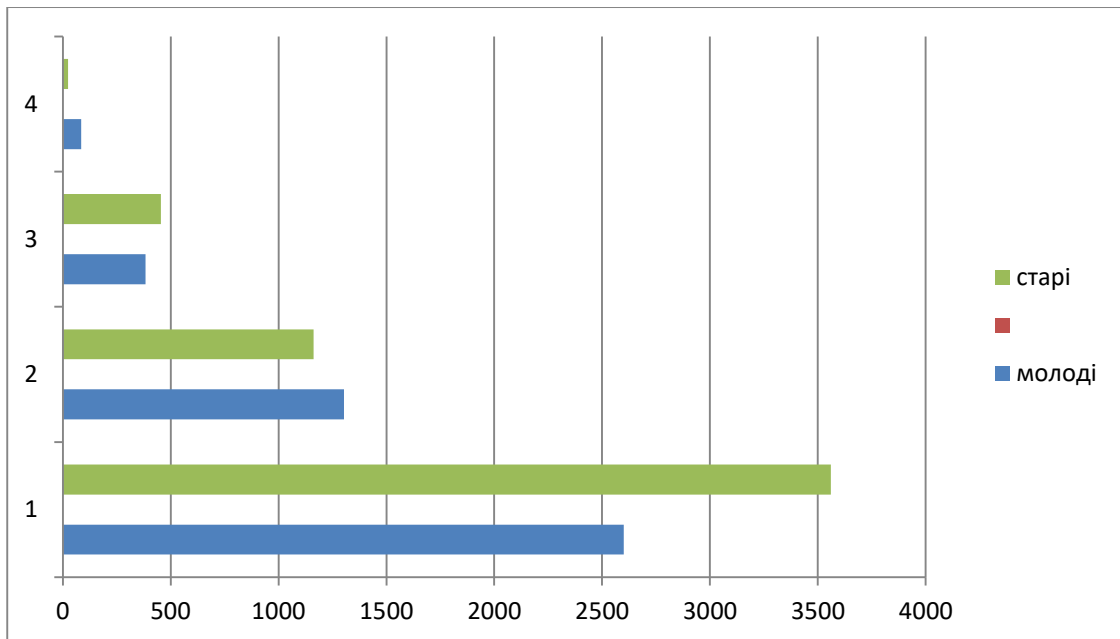


Рис. 5.1. Показники всіх чотирьох нейромедіаторів клітин спинного мозку в групі молодих та старих щурів, де 1 – iNOS, 2 – S-100, 3 – нітротирозин, 4 – глутатіонредуктаза.

Деякі автори також досліджували нейромедіатори S-100 в умовах метаболічного синдрому за допомогою імунофлюоресцентного методу. У роботі було показано, що є зв'язок між абдомінальним ожирінням та рівнем тригліцеридів у крові, а також з гіпертонією. Вище був рівень білку у суб'єктів з абдомінальним ожирінням та гіпертонією [237]. А інші автори з'ясували, що зміни рівня циркулюючого білку S100A1 відбувається в пацієнтів з метаболічним синдромом [238].

Ми дослідили медіатор нітротирозин, як маркер пошкодження клітин та запалювального процесу. Тому, під час метаболічного синдрому, цей показник різко збільшувався у експериментальної групи молодих щурів. Показник глутатіонредуктази різко знижувався у молодих щурів, тоді як відразу підвищувався показник глутатіону, що є основою для посиленню гіпоксичних явищ, які були дуже чітко виражені, що було дуже показово відображено графічно (рис. 5.2).

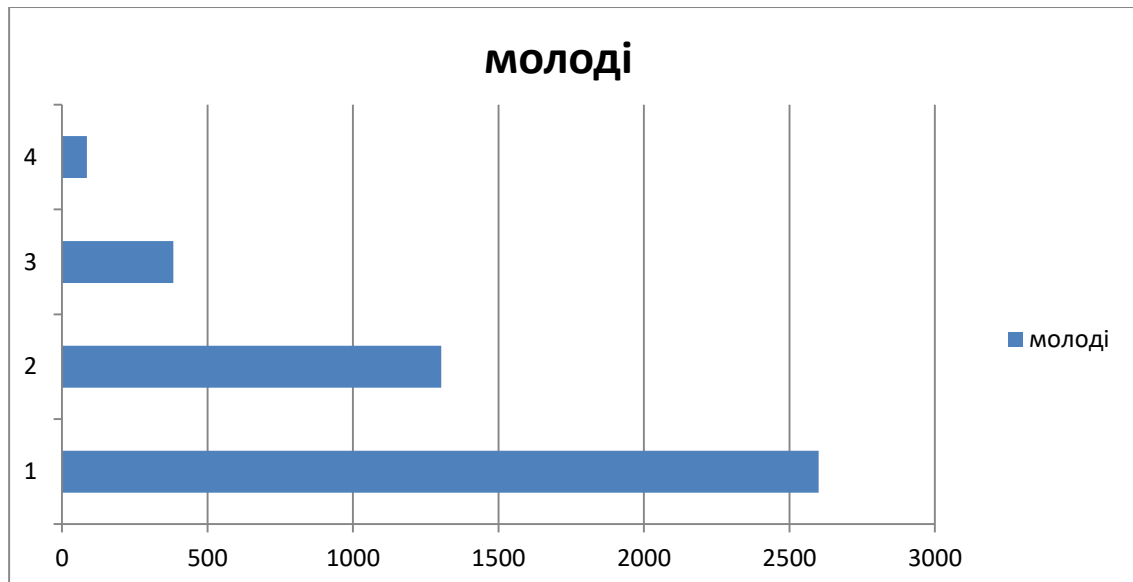


Рис. 5.2. Показники всіх чотирьох нейромедіаторів клітин спинного мозку в групі молодих щурів, де 1 – iNOS, 2 – S-100, 3 – нітротирозин, 4 – глутатіонредуктаза.

У молодих щурів процеси гіпоксії були найгіршими, що нами інтерпретувалось як активність агресивних реакції на метаболічному рівні, а у старих щурів активність метаболічних процесів на фоні більш вираженого метаболічного синдрому був різко знижений. Деякі автори теж досліджували та визначали нейромедіатори глутатіонтрансферазу, глутатіонредуктазу та глутатіонпероксидазу, але не в нервовій системі, а в сліпій кишці й печінці коня та вівці [239]. Але ми не зупинилися лише на процесах росту клітин, гіпоксично-ішемічних та запалювальних, а помітили ще один процес стресостійкості, який, особливо в теперішній час дуже важливий, відповідно до вікового аспекту. В експериментальному метаболічному синдромі важливе місце займає стрес, й окремо ми дослідили нейромедіатор – серотоніну – гормону радості, як показник адаптування та можливої стресостійкості в різні вікові періоди. Але в стадії стресу збільшується активність серотониненергійних нейронів, що потребує споживання серотоніну, та викликає його недостатність. Тобто на фоні активності

метаболічних процесів у молодих щурів ми спостерігали зменшення показника серотоніну, що є наслідком патологічного стресового стану, який був більш виражений у молодих щурів, але в групі старих щурів порівняно з контрольною групою цей показник, був збільшений, тобто інтерпретован як показник майже непомітного стресу. Так, ми спостерігали зменшення показника серотоніну в молодих щурів, але він був більший у старих щурів, що нами було інтерпретовано, як то, що старі щури переносять більш спокійно стрес під час метаболічного синдрому, що було відображено у графічному вигляді (рис. 5.3).

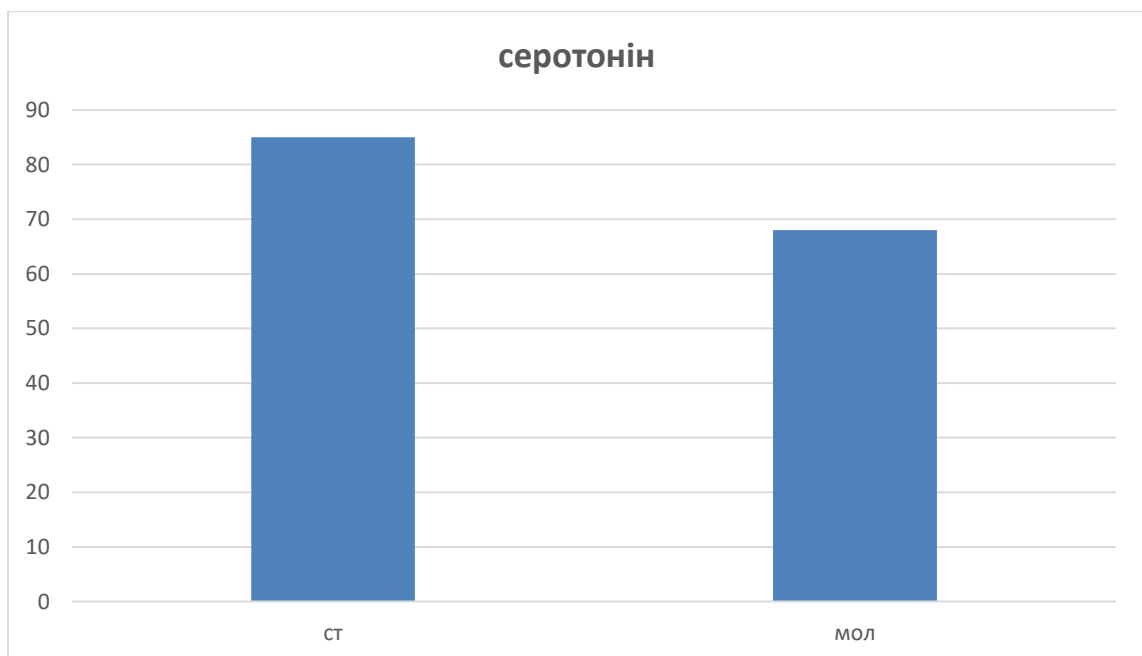


Рис. 5.3. Показники нейромедіатора – серотоніну в молодих та старих щурів.

Інші фізіологи теж вивчали нейромедіатори за умов метаболічного синдрому. Так, у роботах морфологів [240] було доказово розглянута роль впливу біогенних амінів – серотоніну і дофаміну, як маркерів метаболічних порушень з ожирінням. У результаті дослідження було показано, що зв'язок метаболічної регуляції, який реагує на дефіцит та залишок енергосубстратів, є «гедоністичним», який зумовлений отриманням задоволення від процесу

споживання їжі та здійснюється за допомогою опіоїдних та канабіноїдних рецепторів і їхніх рецепторних лігандів, які тісно пов'язані з амінергічними регуляторними системами центральної нервової системи.

Однак морфологи та клініцисти розглядали окремо зміни в головному мозку в умовах метаболічного синдрому.

Дуже важливий симптом метаболічного синдрому – це інсулінорезистентність, яка пов'язана з рівнем глюкози та інсуліном. Наприклад, морфологами в роботах [241] був вивчений інсулін, пептидний білок, який секретується бета-клітинами підшлункової залози як відповідь на збільшений рівень глюкози у крові, і він надає анаболічну дію за допомогою інгібування ліполізу та глюконеогенезу в печінці, одночасно збільшуючи поглинання глюкози печінкою, м'язами та жировою тканиною. Під час розвитку інсулінорезистентності (ІР) у жировій тканині інсуліноопосередковані гальмування ліполізу порушується, виникає збільшення кількості циркулюючих вільних жирних кислот, що так само погіршує резистентність до інсуліну, викликаючи зміни в сигнальному каскаді інсуліну в різних органах, створюючи тим самим порочне коло.

Отже, актуальним напрямом морфологічних експериментальних досліджень є виявлення спектру змін структур спинного мозку в умовах метаболічного синдрому. Простеженні нами зміни в спинному мозку з метаболічним синдромом пояснюють неблаготворну дію цього чинника. Саме ці результати нашого дослідження та відомості інших вчених дають можливість коригувати ураження нервової системи, особливо спинного мозку, їхні наслідки, які виникають за умов метаболічного синдрому, і після надалі за допомогою показників нейромедіаторів на клітинному та тканинному рівні дають можливість впливати на можливі відновлюючі процеси в умовах метаболічного синдрому.

У результаті всіх проведених нами досліджень можна констатувати, щоза умови метаболічного синдрому, виникають порушення гемоциркуляції

та гіпоксичні ішемічні процеси в тканині спинного мозку. З огляду на актуальність вищезгаданих аспектів, метою нашої роботи було з'ясувати особливості мікроскопічних змін спинного мозку за умов метаболічного синдрому, а розуміння механізмів впливу метаболічного синдрому на нервову систему є важливим для розробки ефективних методів профілактики та лікування. Проте у клінічному аспекті метаболічний синдром може призводити до серйозних невропатологічних змін у нервово-м'язовому комплексі, проявів порушення моторної функції та ускладнювати перебіг супутніх захворювань. Тому в нашому дослідженні ми з'ясували за допомогою тензометричних методів силу м'язів в умовах метаболічного синдрому в чотирьох групах – двох контрольних та двох експериментальних – у молодих та старих щурів. Але навантаження ми проводили двома способами – уривчасте та поступове, та визначали силу м'язів у ньютонках та відносну силу м'язів у співвідношенні на масу щурів, що мало значення в інтерпретації даних експерименту.

У нашому експерименті з уривками пікове значення сили м'язів в усіх групах було вище ніж під час поступового навантаження, а у групі молодих щурів було вищою від контролю в 1,43 рази. У групі старих щурів за умов поступового навантаження сила м'язів була в 1,52 рази вищою від контрольної групи старих щурів, а з уривками – вищою від контролю в 1,61 рази (рис. 5.4).

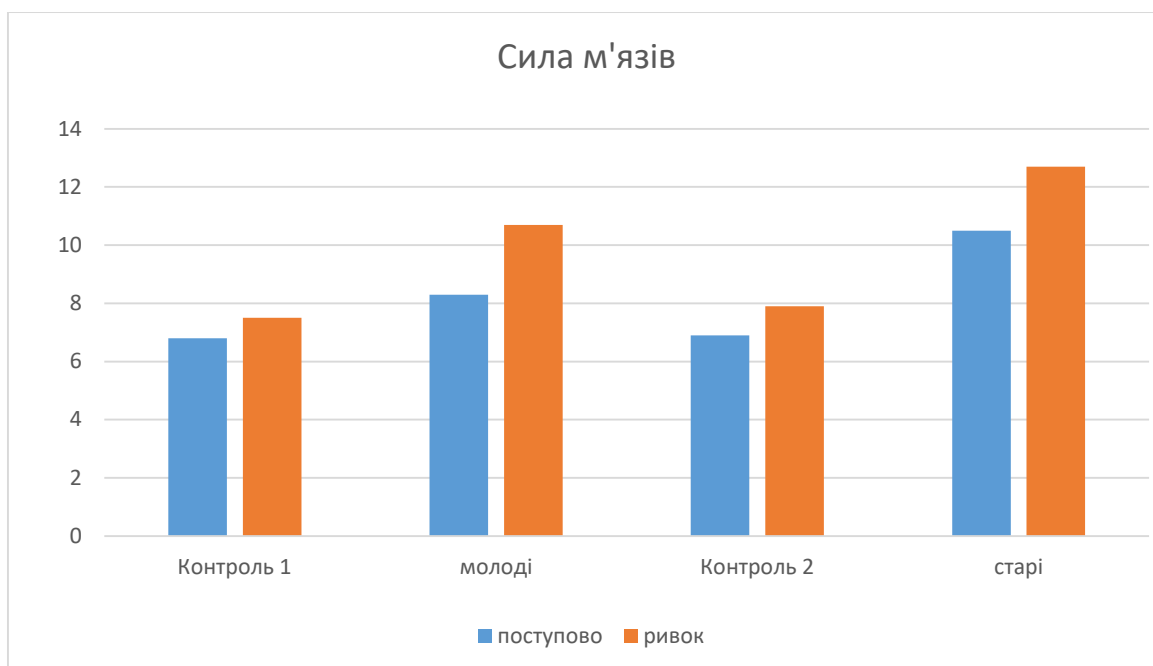


Рис. 5.4. Зміна сили м'язів кінцівок щурів за умов метаболічного синдрому з поступовим та уривчастим навантаженням в різних вікових групах.

У групі молодих щурів відносна сила при поступовому навантаженні була в 1,55 рази нижчою від контрольної групи молодих щурів. Під час уривків пікове значення в усіх групах було вище ніж з поступовим навантаженням, але нижче ніж у контрольних групах і була у групі молодих щурів нижчою від контролю молодих тварин в 1,33 рази. У групі старих щурів відносна сила м'язів була в 1,58 рази нижчою від контрольної групи старих щурів, а з уривками була нижчою від контролю в 1,49 рази (рис. 5.5).

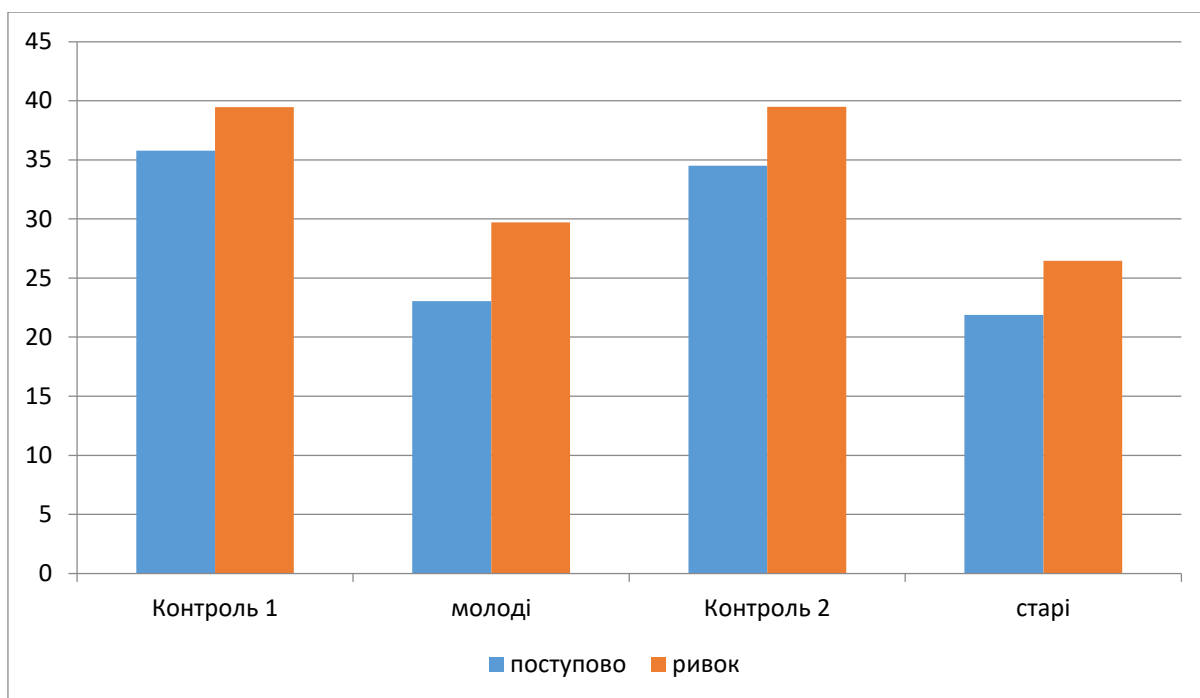


Рис.5.5. Зміна відносної сили м'язів кінцівок щурів з метаболічним синдромом з поступовим та уривчастим навантаженням в різних вікових групах.

Отже, за умов поступового та уривчастого навантаження сила м'язів кінцівок у групі старих щурів була вище порівняно з групою молодих щурів, але відносна сила м'язів в умовах метаболічного синдрому з таким же навантаженням в різних вікових групах була навпаки виражено нижчою у групі старих щурів порівняно з контрольною групою старих щурів та з групою молодих щурів.

Підсумовуючи результати, можна зробити важливий висновок нашої експериментальної роботи, що щури з великою вагою можуть виявляти велику силу через більшу м'язову масу та механічну перевагу, однак це не завжди означає найкращу фізичну підготовленість та відносну силу, що доказово ми дослідили в нашому експериментальному дослідженні [242 – 252].

ВИСНОВКИ

У дисертації викладено вирішення актуального, як для теоретичної, так і практичної медицини, науково-практичного завдання, яке полягає у визначенні структурно-реактивних закономірностей змін спинного мозку щурів в умовах метаболічного синдрому в молодих та старих щурів. Досліджено вплив метаболічного синдрому на спинний мозок, оцінені патогістологічні зміни клітинних та тканинних елементів спинного мозку та зміна нейромедіаторів і електрофізіологічних параметрів. Визначені можливі наслідки впливу метаболічного синдрому в молодих та старих щурів, можливі корегуючі дії та їх прогнозування.

1. На мікроскопічному рівні було встановлено, що в тканині спинного мозку за умов експериментального метаболічного синдрому виникають порушення гемоциркуляції, які були неоднакові в молодих та старих щурів. У молодих форм була більш агресивна реакція судин, тканини речовини спинного мозку у вигляді порожнин та судин різного діаметру зі стазом та наявністю різноспрямованих нервових волокон. У старих щурів мікроскопічна картина була теж виражена, але всі прояви були менш виражені: судини були теж різного діаметру, до того ж більшість – без наслідків стазу. Розширених судин у старих тварин було більше і вони були розташовані більш фрагментарно, набряк був менший і синусоїди були зменшені у діаметрі. Отже, молоді представники були більш активні, а реакція судин, як відповідь на підвищений тиск, який виникає в умовах метаболічного синдрому, була більш провокуюча. У старих щурів ця реакція була більш сповільнена, так як вони майже не переміщуються, особливо, враховуючи ознаки наслідків метаболічного синдрому, тому, хоч і мікроскопічна картина була теж виражена, але застійні явища превалювали.

2. За допомогою імунофлюоресцентного методу було проаналізовано показники нейромедіаторів клітин спинного мозку – нітротирозин, глутатіонредуктаза, iNOS – індукційна синтаза оксиду азота і S-100 –

зв'язуючого білка та серотоніну, як показників хімічних речовин, які доказово підтвердили ті процеси, які відбуваються в спинному мозку в умовах метаболічного синдрому. У групі молодих щурів ці показники були яскраво виражені: оксид азоту (iNOS) збільшувався і був найбільшим серед усіх експериментальних груп; нейромедіатор зв'язуючого білка S-100 був підвищений у молодих щурів і його рівень свідчив про збільшення процесів росту клітин, а різке збільшення медіатору нітротирозину, підтвердило пошкодження клітин та активність запалювального процесу в умовах метаболічного синдрому в групі молодих щурів. Показник глутатіонредуктази, що є найбільш важливим клітинним антиоксидантом, різко знижувався в молодих щурів, що підтверджувало посилення та вираження гіпоксичних явищ. У групі старих щурів навпаки показник глутатіонредуктази різко підвищувався, що характеризувало початкові та менш значні ознаки гіпоксії. Отже, у молодих щурів процеси гіпоксичних явищ були найгіршими, що нами інтерпретувалось як активність агресивних реакції на метаболічному рівні, а у старих щурів активність метаболічних процесів на фоні більш вираженого метаболічного синдрому була різко знижена.

4. На фоні активності метаболічних процесів у молодих щурів ми спостерігали зменшення показника нейромедіатору – серотоніну, що є наслідком патологічного стресового стану, який був більш виражений у молодих щурів, але в групі старих щурів порівняно з контрольною цей показник відрізняється лише на 0,7%, менш ніж 1%, що практично є проявом майже непомітного стресу. З огляду на це, нами було інтерпретовано, що старі щури є більш стресостійкими та переносять більш спокійно та компенсовано стрес за умов метаболічного синдрому.

5. За допомогою нейрофізіологічних методик простежені суттєві зміни у функціонуванні нервово-м'язового комплексу в умовах метаболічного синдрому в різних вікових групах. Отримані нами результати свідчать про те,

що порушення обміну речовин можуть викликати тривалі патофізіологічні зміни, але ці зміни різні, частіше протилежні у двох експериментальних групах – тварин молодого та старого віку порівняно з двома контрольними групами. У групі старих тварин спостерігалися достовірні зміни зумовленої біоелектричної активності литкового м'яза, які проявлялися в підвищенні збудливості, зменшенні ступеня синхронізації відповіді досліджуваного м'яза та в уповільненні його відповіді на непряме подразнення. У групі молодих щурів за умов метаболічного синдрому спостерігали: підвищення порога збудження, зміни у фазах рефрактерності з достовірним збільшенням амплітуди, які були більш виражені в молодих тварин, а тривалість викликаної відповіді залишилася без виражених змін.

6. За допомогою тензометричного методу дослідили пікове значення сили м'язів під час уривків в усіх групах, яке було вище ніж з поступовим навантаженням, а в групі молодих щурів було вище від контролю в 1,43 рази. У групі старих тварин під час поступового навантаження сила м'язів була в 1,52 рази вищою від контрольної групи старих щурів, а з уривками була вищою від контролю в 1,61 рази. У групі молодих щурів відносна сила з поступовим навантаженням була в 1,55 рази нижчою від контрольної групи молодих щурів. За умов уривів пікове значення в усіх групах було вище ніж під час поступового навантаження, але нижче ніж у контрольних групах, і складала у групі молодих нижче від контролю щурів такої ж вікової групи в 1,33 рази. У групі старих щурів відносна сила м'язів була в 1,58 рази нижчою від контрольної групи старих тварин, а з уривками було нижчою від контролю в 1,49 рази.

7. Проведений порівняльний аналіз довів, що під час поступового та уривчастого навантаження сила м'язів кінцівок у групі старих щурів була вище порівняно з групою молодих щурів, але відносна сила м'язів в умовах метаболічного синдрому таким же навантаженням була навпаки виражено нижчою в групі старих щурів порівняно з контрольною групою старих та

молодих щурів. Отже, щури з великою вагою можуть виявляти велику силу через більшу м'язову масу та механічну перевагу, однак це не завжди означає найкращу відносну силу та фізичну підготовленість.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Отримані результати доповнюють наявні уявлення про морфологічні особливості спинного мозку та його зміни в умовах метаболічного синдрому в досліджуваних об'єктів, а також із нових позицій висвітлюють механізми впливу метаболічного синдрому у віковому аспекті щура. Отримані нами відомості можуть бути використані як і теоретичний матеріал у навчальному процесі на кафедрах анатомії, патологічної анатомії, гістології, фізіології, неврології, ендокринології, кардіології, так і в процесі подальших нейрофізіологічних досліджень.

2. Результати дослідження є підсумком для подальшого аналізу будови структурних особливостей спинного мозку щурів на клітинному, тканинному й анатомічному рівнях та можуть бути використано для вивчення патологічного стану спинного мозку в умовах метаболічного синдрому.

3. У клінічній практиці, особливо в неврології та ендокринології, виявлені вікові особливості корекції структурних компонентів спинного мозку щурів, що дає змогу прогнозувати ймовірність можливих відновлювальних та репаративних процесів з метаболічним синдромом, можлива розробка нових підходів, зокрема дієтичного споживання їжі..

4. Оперуючи результатами дослідження, стає можливим коригування серцево-судинних, ендокринних і неврологічних порушень, які виникають у тканинах спинного мозку в умовах метаболічного синдрому, що має позитивний вплив на динаміку морфологічних проявів порушень спинного мозку і може бути використаним у неврологічній та ендокринологічній практиці для можливого лікування та профілактичного прогнозування хвороб центральної нервової системи в заданих умовах та відкриття нових, у тому числі і фармакологічних засобів під час підвищення тиску в умовах патологічного стану.

5. Результати дослідження дають змогу прогнозувати появу порушень у нервовій системі в умовах метаболічного синдрому та відкриття нових фармакологічних засобів за умов підвищення тиску, особливо враховуючи віковий аспект, що зумовлюють пошкодження структурних компонентів на клітинному та тканинному рівнях.

6. Отримані результати за допомогою тензометричних методів, що стосуються змін сили м'язів кінцівок щурів з метаболічним синдромом в різних вікових групах дають змогу узагальнити витривалість під час можливого навантаження в умовах експериментального метаболічного синдрому.

7. Отримані результати дають змогу узагальнити методичні підходи у вивченні будови спинного мозку на макроскопічному та мікроскопічному рівнях в умовах експериментального метаболічного синдрому.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Згідно з поставленою метою і завданнями дослідження нами був вивчений широкий діапазон фізіологічно-експериментальних характеристик змін спинного мозку після метаболічного синдрому.

Упродовж дослідження ми провели аналіз мікроскопічних змін у старих та молодих щурів в умовах метаболічного синдрому. У нашій науковій роботі ставили одне з основних завдань – дослідження центральної нервової системи, окремо спинного мозку в умовах метаболічного синдрому в різні вікові періоди. Процеси, що відбувалися в спинному мозку за умов метаболічного синдрому в молодих щурів та зміни, які відбувалися у спинному мозку в умовах метаболічного синдрому у старих дали змогу об'єктивувати та стандартизувати отримані результати, простежити та проаналізувати дію метаболічного синдрому на структурні особливості спинного мозку.

У науковій роботі вперше, аналізуючи вивчені літературні джерела, вивчено біологічний вплив метаболічного синдрому на спинний мозок у різні вікові періоди на органному, тканинному, клітинному рівнях та електрофізіологічні методи, наприклад, тензометричний, який уможливив кількісно оцінити силу та відносну силу скорочень м'язів розгиначів задніх кінцівок і згиначів передніх кінцівок щурів за умов метаболічного синдрому. Були доказово обґрунтовані за допомогою біохімічного імунофлюоресцентного методу показники нейромедіаторів спинного мозку в щурів на фоні метаболічного синдрому, які є показниками гіпоксії, активності росту клітин, стресу, пошкодження клітин та активності запалювального процесу. Результати проведених досліджень дали змогу виявити загальні закономірності змін, які відбуваються після формування метаболічного синдрому в нервовій тканині спинного мозку у молодих та старих щурів, що супроводжується, насамперед, патологічним станом, при

якому на біохімічному та клітинному рівнях були доказово підтвержені змінами в показниках нейромедіаторів.

Отже, встановлені нами різноманітні морфологічні, структурні, фізіологічні, електрофізіологічні, тензометричні особливості змін у спинному мозку в умовах метаболічного синдрому, відображають дію змін у спинному мозку різного вікового періоду за умов метаболічного синдрому на адаптаційні процеси та дають змогу по-новому обирати ендокринологічну, судинну, неврологічну та реабілітаційну тактику залежно від наслідків впливу на органи та системи. Крім того, аналіз результатів експериментального дослідження допоможе більш глибоко розуміти структурну реактивність спинного мозку загалом та його моторну функцію в умовах метаболічного синдрому та всі ті процеси, які відбуваються у період стресу, який супроводжує такий патологічний стан, як метаболічний синдром.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Третьяк ІБ, Третьякова АІ, Дем'янов МА. Клініко – нейрофізіологічна діагностика в динаміці нейрохірургічного лікування травматичного ушкодження лицевого нерва. Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л.Щупика. 2013;22(1):232 - 38.
2. Індекс здоров'я. Україна – 2019: (Health Index. Ukraine – 2019: Results national research). Kyiv: Health Index. Ukraine:2020. Available from: <http://health-index.com.ua> \ НІ_Report 2019_Preview.pdf. [Accessed 15th August 2021].
3. Басиста КІ, Родинський ОГ, Гузь ЛВ. Оцінка рівня тривожності щурів різного віку за умов експериментальної гіперглікемії. Вісник проблем біології і медицини. 2021;2(160):336 -384.
4. Родинський ОГ, Басиста КІ, Гузь ЛВ. Нейрохімічні та поведінкові процеси в геронтогенезі за умов експериментальної гіперглікемії. Медичні перспективи. 2018;18(23)2 :4-13.
5. Wu CH, Chang CS, Yang YK, et al. Comparison of brain serotonin transporter using ADAM between obese and nonobese young adults without an eating disorder. Plos One. 2017;12(2):E0170886. doi:10.1371/journal.pone.0170886.
6. Madan K, Paliwal S, Sharma S, Kesar S, Chauhan N, Madan M. Metabolic Syndrome: The Constellation of Co-morbidities, A Global Threat. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2023;23(12):1491-1504.
7. Barnett A, Martino E, Knibbs LD, Shaw JE, Dunstan DW, Magliano DJ, Donaire-Gonzalez D, Cerin E. The neighbourhood environment and profiles of the metabolic syndrome. Environ Health. 2022;21(1):80.
8. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, Nkeck JR, Nyaga UF, Ngouo AT, Tounouga DN, Tianyi FL, Foka AJ, Ndoadoumgue AL, Bigna JJ. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general

adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 188:109924.

9. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12.

10. Бондаренко ОО., Сорочка МІ. Метаболічний синдром: довгий шлях еволюції – від повного заперечення до всесвітнього визнання проблеми. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2018; 3:13-19.

11. Алієв РБ. Епідеміологія метаболічного синдрому та концепції механізмів його розвитку. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2022;5(39):8-14.

12. Lee W. MicroRNA, Insulin Resistance, and Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):16215.

13. El-Sehrawy AA, State O, Elzehery RR, Mohamed AS. Insulin Resistance and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Premenopausal Women with Metabolic Syndrome. *Horm Metab Res.* 2021;53(2):100-104.

14. Вильсон НИ, Беленькая ЛВ, Шолохов ЛФ, Игумнов ИА, Надеяева ЯГ, Сутурина ЛВ. Метаболический синдром: эпидемиология, критерии диагностики, расовые особенности. *Acta Biomedica Scientifica.* 2021;6(4):180-191.

15. Калмикова ЮС. Поширеність ожиріння та метаболічного синдрому у осіб молодого віку: сучасний стан проблеми. *Rehabilitation and Recreation.* 2023;14:49-55.

16. Kalmykova Y, Kalmykov S, Bismak H, Beziazychna O, Okun D. Results of the use of physical therapy for metabolic syndrome according to anthropometric studies. *Journal of Human Sport and Exercise,* 2021;16(2):333-347.

17. Shalitin S, Giannini C. Obesity, Metabolic Syndrome, and Nutrition. *World Rev Nutr Diet.* 2022; 125:41- 63.

18. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Misra A. Abdominal obesity and metabolic syndrome in South Asians: prevention and management. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2021;16(6):339-349.
19. Wang X, Li Q, Liu Y, Jiang H, Chen W. Intermittent fasting versus continuous energy-restricted diet for patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome for glycemic control: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021; 179:109003.
20. Mitchell JD. Personalizing Risk Assessment in Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021; 14(1): 230-232.
21. Соколова ЛК, Пушкарьов ВМ, Тронько МД. Предіабет і метаболічний синдром. Характеристика і маркери. *Ендокринологія.* 2021;26(2):179-187.
22. Soleimani M, Barone S, Luo H, Zahedi K. Pathogenesis of Hypertension in Metabolic Syndrome: The Role of Fructose and Salt. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(5):4294.
23. Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, Bechara MD, Sloan KP, Sloan LA. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(3): e3502.
24. Katsimardou A, Imprialos K, Stavropoulos K, Sachinidis A, Doumas M, Athyros V. Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev.* 2020;16(1):12-18.
25. Журавльова ЛВ, Пивоваров ОВ. Чинники ризику розвитку метаболічних порушень у хворих на артеріальну гіпертензію. *Український терапевтичний журнал.* 2022;3-4:61-68.
26. Butnariu LI, Gorduza EV, Țarcă E, Pânzaru MC, Popa S, Stoleriu S, Lupu VV, Lupu A, Cojocaru E, Trandafir LM, Moisă ȘM, Florea A, Stătescu L, Bădescu MC. Current Data and New Insights into the Genetic Factors of Atherogenic Dyslipidemia Associated with Metabolic Syndrome. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(14):2348.

27. Ahmed M, Kumari N, Mirgani Z, Saeed A, Ramadan A, Ahmed MH, Almobarak AO. Metabolic syndrome; Definition, Pathogenesis, Elements, and the Effects of medicinal plants on it's elements. *J Diabetes Metab Disord.* 2022;21(1):1011-1022.
28. Li YW, Kao TW, Chang PK, Chen WL, Wu LW. Atherogenic index of plasma as predictors for metabolic syndrome, hypertension and diabetes mellitus in Taiwan citizens: a 9-year longitudinal study. *Sci Rep.* 2021;11(1):9900.
29. Copur S, Demiray A, Kanbay M. Uric acid in metabolic syndrome: Does uric acid have a definitive role? *Eur J Intern Med.* 2022; 103:4-12.
30. Yi D, Lee MJ, Khang AR, Kang YH. Association between serum uric acid and relative hand grip strength in comparison with metabolic syndrome components. *Osteoporos Sarcopenia.* 2022;8(4):158-164.
31. Singh C, Jain S, Dhawan V, Kalra N, Kumari S. Uric acid as a predictor of endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome. *Arch Endocrinol Metab.* 2021;64(6):810-815.
32. Muzurović E, Mikhailidis DP, Mantzoros C. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome and their association with vascular risk. *Metabolism.* 2021;119:154770.
33. Bence KK, Birnbaum MJ. Metabolic drivers of non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Metab.* 2021; 50:101143.
34. Lim S, Kim JW, Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2021;32(7):500-514.
35. Lotti F, Marchiani S, Corona G, Maggi M. Metabolic Syndrome and Reproduction. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1988.
36. Iafrate M, Ermacora C, Morlacco A, Dal Moro F, DI Vincenzo A, Rossato M. Metabolic syndrome and andrological diseases. *Panminerva Med.* 2022;64(3):324-328.

37. Cohen DJ, Giaccagli MM, Herzfeld JD, González LN, Cuasnicú PS, Da Ros VG. Metabolic syndrome and male fertility disorders: Is there a causal link? *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):1057-1071.
38. Henefeld M, Leonhardt W. Das metabolische Syndrome. *Deutsch Ges Wes* 1980; 36:545-551.
39. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-607.
40. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. 1988. *Nutrition.* 1997;13(1):65.
41. Бутрова СА. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *PMЖ.* 2001;2(9):56-62.
42. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q, Ramachandran A, Tajima N, Brajkovich Mirchov I, Ben-Nakhi A, Reaven G, Hama Sambo B, Mendis S, Roglic G. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. *Diabetologia.* 2010;53(4):600-5.
43. Marcovecchio ML, Chiarelli F. Metabolic syndrome in youth: chimera or useful concept? *Curr Diab Rep.* 2013;13(1):56-62.
44. Lam DW, LeRoith D. Metabolic Syndrome. 2019 Feb 11. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Kapoor N, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, New M, Purnell J, Sahay R, Shah AS, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencé DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2015.
45. Horáková D, Azeem K, Dumbrovská L, Vlčková J, Horák V, Kollárová H. Epidemiologický význam metabolického syndromu [Epidemiological significance of the metabolic syndrome]. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2016;65(4):215-218. Czech.

46. Ansarimoghaddam A, Adineh HA, Zareban I, Iranpour S, HosseinZadeh A, Kh F. Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: Meta-analysis of cross-sectional studies. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(2):195-201.
47. Huang Y, Zhang L, Wang Z, Wang X, Chen Z, Shao L, Tian Y, Zheng C, Chen L, Zhou H, Cao X, Tian Y, Gao R; China Hypertension Survey investigators. The prevalence and characteristics of metabolic syndrome according to different definitions in China: a nationwide cross-sectional study, 2012-2015. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1869.
48. Hirode G, Wong RJ. Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016. *JAMA*. 2020;323(24):2526-2528.
49. Potenza MV, Mechanick JI. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. *Nutr Clin Pract*. 2019;24(5):560-77.
50. Ranasinghe P, Mathangasinghe Y, Jayawardena R, Hills AP, Misra A. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review. *BMC Public Health*. 2017;17(1):101.
51. Бондаренко, Л. Б. "Біомаркери метаболічного синдрому: нові аспекти." *Фармакологія та лікарська токсикологія* 1 (2018): 3-12.
52. Weihe P, Weihrauch-Blüher S. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Diagnostic Criteria, Therapeutic Options and Perspectives. *Curr Obes Rep*. 2019;8(4):472-479.
53. Yamagishi K, Iso H. The criteria for metabolic syndrome and the national health screening and education system in Japan. *Epidemiol Health*. 2017;39: e2017003.
54. Xing Y, Xu S, Jia A, Cai J, Zhao M, Guo J, Ji Q, Ming J. Recommendations for revision of Chinese diagnostic criteria for metabolic syndrome: A nationwide study. *J Diabetes*. 2018;10(3):232-239.
55. Villegas-Abrill CB, Vidal-Espinoza R, Gomez-Campos R, Ibañez-Quispe V, Mendoza-Mollocondo C, Cuentas-Yupanqui SR, Fuentes-López J, Urra-Albornoz

- C, Cossio-Bolaños M. Diagnostic Criteria for Metabolic Syndrome in High-Altitude Regions: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(3):451.
56. Fernández-Aparicio Á, Perona JS, Schmidt-RioValle J, González-Jiménez E. Concordance among diagnostic criteria for metabolic syndrome is inconsistent in Spanish adolescents. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(2):e13384.
57. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
58. Sadeghi M, Salehi-Abargouei A, Kasaei Z, Sajjadih-Khajooie H, Heidari R, Roohafza H. Effect of cardiac rehabilitation on metabolic syndrome and its components: A systematic review and meta-analysis. *J Res Med Sci*. 2016; 21:18.
59. Kalan Farmanfarma K, Kaykhaei MA, Adineh HA, Mohammadi M, Dabiri S, Ansari-Moghaddam A. Prevalence of metabolic syndrome in Iran: A meta-analysis of 69 studies. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):792-799.
60. Wu LT, Shen YF, Hu L, Zhang MY, Lai XY. Prevalence and associated factors of metabolic syndrome in adults: a population-based epidemiological survey in Jiangxi province, China. *BMC Public Health*. 2020;20(1):133.
61. Adil SO, Islam MA, Musa KI, Shafique K. Prevalence of Metabolic Syndrome among Apparently Healthy Adult Population in Pakistan: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(4):531.
62. Park YS, Kang SH, Jang SI, Park EC. Association between lifestyle factors and the risk of metabolic syndrome in the South Korea. *Sci Rep*. 2022;12(1):13356.

63. Ho CY, Fan KY, Yu EW, Chiu TF, Chung CH, Lee JJ. Metabolic Syndrome Prevalence among High School First-Year Students: A Cross-Sectional Study in Taiwan. *Nutrients*. 2022;14(17):3626.
64. Sigit FS, Tahapary DL, Trompet S, Sartono E, Willems van Dijk K, Rosendaal FR, de Mutsert R. The prevalence of metabolic syndrome and its association with body fat distribution in middle-aged individuals from Indonesia and the Netherlands: a cross-sectional analysis of two population-based studies. *Diabetol Metab Syndr*. 2020; 12:2.
65. Palaniappan LP, Wong EC, Shin JJ, Fortmann SP, Lauderdale DS. Asian Americans have greater prevalence of metabolic syndrome despite lower body mass index. *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(3):393-400.
66. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Cavan D, Shaw JE, Makaroff LE. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017; 128:40-50.
67. Wang Y, Tu R, Yuan H, Shen L, Hou J, Liu X, Niu M, Zhai Z, Pan M, Wang C. Associations of unhealthy lifestyles with metabolic syndrome in Chinese rural aged females. *Sci Rep*. 2020;10(1):2718.
68. Huang X, Hu Y, Du L, Lin X, Wu W, Fan L, Li L, Zhong X, Gong Q, Gao L, Kuang W. Metabolic syndrome in native populations living at high altitude: a cross-sectional survey in Derong, China. *BMJ Open*. 2020;10(1): e 032840.
69. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care*. 1998;21(8):1236-9.
70. Zeng H, Shi W, Jiang W, Rao S, Huang B, Yan H, Gao X. Sex-specific association of metabolic risk factors with brain ischemic lesions by severity and location. *Biol Sex Differ*. 2019;10(1):40.

71. Tronko, M., Bolshova, O., Sokolova, L. і Belchina, Y. 2021. Цукровий діабет 2-го типу: етіологія, патогенез, клініка, діагностика та лікування. Практикуючий лікар. 4 (Груд 2021), 35-44.
72. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Mahmoodzadeh S. Gender aspects of the role of the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease. *Gend Med.* 2007;4 Suppl B: S162-77.
73. Rochlani Y, Pothineni NV, Mehta JL. Metabolic Syndrome: Does it Differ Between Women and Men? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2015;29(4):329-38.
74. Santilli F, D'Ardes D, Guagnano MT, Davi G. Metabolic Syndrome: Sex-Related Cardiovascular Risk and Therapeutic Approach. *Curr Med Chem.* 2017;24(24):2602-2627.
75. Dallongeville J, Cottel D, Arveiler D, Tauber JP, Bingham A, Wagner A, Fauvel J, Ferrières J, Ducimetière P, Amouyel P. The association of metabolic disorders with the metabolic syndrome is different in men and women. *Ann Nutr Metab.* 2004;48(1):43-50.
76. Grieger JA, Bianco-Miotto T, Grzeskowiak LE, Leemaqz SY, Poston L, McCowan LM, Kenny LC, Myers JE, Walker JJ, Dekker GA, Roberts CT. Metabolic syndrome in pregnancy and risk for adverse pregnancy outcomes: A prospective cohort of nulliparous women. *PLoS Med.* 2018;15(12): e1002710.
77. Neri C, Di Cesare C, Labianca A, Viggiano M, Caruso A, Paradisi G. Obesity in pregnancy as a model to identify women at risk for later metabolic syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(1):28-31.
78. Cohen A, Pieper CF, Brown AJ, Bastian LA. Number of children and risk of metabolic syndrome in women. *J Womens Health (Larchmt).* 2006;15(6):763-73.
79. Tørris C, Bjørnnes AK. Duration of Lactation and Maternal Risk of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;12(9):2718.
80. Moradi S, Zamani F, Pishgar F, Ordoorkhani S, Nateghi N, Salehi F. Parity, duration of lactation and prevalence of maternal metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 201:70 - 4.

81. Farahmand M, Rahmati M, Azizi F, Ramezani Tehrani F. Lactation duration and lifetime progression to metabolic syndrome in women according to their history of gestational diabetes: a prospective longitudinal community-based cohort study. *J Transl Med.* 2023;21(1):177.
82. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Hanley AJ. Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):670-7.
83. Hakkarainen H, Huopio H, Cederberg H, Pääkkönen M, Voutilainen R, Heinonen S. The risk of metabolic syndrome in women with previous GDM in a long-term follow-up. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(11):920-925.
84. Чернявська ІВ, Микитюк МР. Менопаузальний метаболічний синдром: погляд ендокринолога. *Проблеми ендокринної патології.* 2021;2:117-125.
85. Pu D, Tan R, Yu Q, Wu J. Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis. *Climacteric.* 2017;20(6):583-591.
86. Mumusoglu S, Yildiz BO. Metabolic Syndrome During Menopause. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(6):595-603.
87. Keller C, Larkey L, Distefano JK, Boehm-Smith E, Records K, Robillard A, Veres S, Al-Zadjali M, O'Brian AM. Perimenopausal obesity. *J Womens Health (Larchmt).* 2010;19(5):987-96.
88. Opoku AA, Abushama M, Konje JC. Obesity and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2023; 88:102348.
89. Milewicz A. Menopausal obesity and metabolic syndrome - PolSenior study. *Minerva Endocrinol.* 2012;37(1):93-101.
90. Ляшук Р.П., Ляшук П.М. Метаболічний синдром як міждисциплінарна проблема (огляд літератури). *Міжнародний ендокринологічний журнал* 2021, 13, 499-502.
91. De Paoli M, Zakharia A, Werstuck GH. The Role of Estrogen in Insulin Resistance: A Review of Clinical and Preclinical Data. *Am J Pathol.* 2021;191(9):1490-1498.

92. Mandrup CM, Egelund J, Nyberg M, Enevoldsen LH, Kjær A, Clemmensen AE, Christensen AN, Suetta C, Frikke-Schmidt R, Steenberg DE, Wojtaszewski JFP, Hellsten Y, Stallknecht BM. Effects of menopause and high-intensity training on insulin sensitivity and muscle metabolism. *Menopause*. 2018;25(2):165-175.
93. Asarian L, Geary N. Sex differences in the physiology of eating. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305(11): R1215-67.
94. Князькова П. До питання про ожиріння в менопаузі. *Ліки України*. 2021;3(249):20-25.
95. Reckelhoff J. Sex Differences in regulation of blood pressure. Sex-specific analysis of cardiovascular function. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1065:139-51.
96. O'Donnell E, Floras JS, Harvey PJ. Estrogen status and the renin angiotensin aldosterone system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014;307(5):R498-500.
97. Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gend Med*. 2009;6 Suppl 1(Suppl 1):60-75.
98. Мухамедов АМ-Т, Орозматов ТТ, Мадаминов ЖБ, Абдыманап кызы А, Чубашева НД. Этнические, половые и возрастные аспекты метаболического синдрома. *The Scientific Heritage*. 2021;64(2):27-35.
99. Varlamov O, Bethea CL, Roberts CT Jr. Sex-specific differences in lipid and glucose metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015; 5:241.
100. Tramunt B, Smati S, Grandgeorge N, Lenfant F, Arnal JF, Montagner A, Gourdy P. Sex differences in metabolic regulation and diabetes susceptibility. *Diabetologia*. 2020;63(3):453-461.
101. Salas-Salvadó J, Granada M, Bulló M, Corominas A, Casas P, Foz M. Plasma adiponectin distribution in a Mediterranean population and its association with cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. *Metabolism*. 2007;56(11):1486-92.
102. Nappo A, González-Gil EM, Ahrens W, Bammann K, Michels N, Moreno LA, Kourides Y, Iacoviello L, Mårild S, Fraterman A, Molnár D, Veidebaum T,

- Siani A, Russo P. Analysis of the association of leptin and adiponectin concentrations with metabolic syndrome in children: Results from the IDEFICS study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(6):543-551.
103. Yanai H, Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5):1190.
104. Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, Ashrafizadeh M, Talebi M, Shakibaei M, Samarghandian S. An Overview of the Role of Adipokines in Cardiometabolic Diseases. *Molecules.* 2020;25(21):5218.
105. Lopez-Jaramillo P. The Role of Adiponectin in Cardiometabolic Diseases: Effects of Nutritional Interventions. *J Nutr.* 2016;146(2):422S-426S.
106. Ivanova N, Liu Q, Agca C, Agca Y, Noble EG, Whitehead SN, Cechetto DF. White matter inflammation and cognitive function in a co-morbid metabolic syndrome and prodromal Alzheimer's disease rat model. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):29.
107. Nolan PB, Carrick-Ranson G, Stinear JW, Reading SA, Dalleck LC. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. *Prev Med Rep.* 2017; 7:211-215.
108. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002;287(3):356-9.
109. Sumner AD, Sardi GL, Reed JF 3rd. Components of the metabolic syndrome differ between young and old adults in the US population. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012;14(8):502-6.
110. Kraja AT, Borecki IB, North K, Tang W, Myers RH, Hopkins PN, Arnett D, Corbett J, Adelman A, Province MA. Longitudinal and age trends of metabolic syndrome and its risk factors: the Family Heart Study. *Nutr Metab (Lond).* 2006; 3:41.

111. Fan L, Hao Z, Gao L, Qi M, Feng S, Zhou G. Non-linear relationship between sleep duration and metabolic syndrome: A population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(2): e18753.
112. Selvi Y, Kandeger A, Boysan M, Akbaba N, Sayin AA, Tekinarslan E, Koc BO, Uygur OF, Sar V. The effects of individual biological rhythm differences on sleep quality, daytime sleepiness, and dissociative experiences. *Psychiatry Res*. 2017; 256:243-248.
113. Roos V, Elmståhl S, Ingelsson E, Sundström J, Ärnlov J, Lind L. Metabolic Syndrome Development During Aging with Special Reference to Obesity Without the Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017;15(1):36-43.
114. Elafros MA, Andersen H, Bennett DL, Savelieff MG, Viswanathan V, Callaghan BC, Feldman EL. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. *Lancet Neurol*. 2022;21(10):922-936.
115. Mizukami H, Osonoi S. Pathogenesis and Molecular Treatment Strategies of Diabetic Neuropathy Collateral Glucose-Utilizing Pathways in Diabetic Polyneuropathy. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):94.
116. Трищинська МА, Кононов ОЕ. Патогенетично обумовлені підходи до діагностики й лікування полінейропатії. *Международный неврологический журнал*. 2020;16(8):15-20.
117. Kazamel M, Stino AM, Smith AG. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy. *Muscle Nerve*. 2021;63(3):285-293.
118. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig*. 2017;8(5):646-655.
119. Hanewinckel R, Drenthen J, Ligthart S, Dehghan A, Franco OH, Hofman A, Ikram MA, van Doorn PA. Metabolic syndrome is related to polyneuropathy and impaired peripheral nerve function: a prospective population-based cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(12):1336-1342.

120. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A; KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*. 2008;31(3):464-9.
121. Laxy M, Mielck A, Hunger M, Schunk M, Meisinger C, Rückert IM, Rathmann W, Holle R. The association between patient-reported self-management behavior, intermediate clinical outcomes, and mortality in patients with type 2 diabetes: results from the KORA-A study. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1604-12.
122. Visser NA, Vrancken AF, van der Schouw YT, van den Berg LH, Notermans NC. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2013;36(4):817-22.
123. Richner M, Ferreira N, Dudele A, Jensen TS, Vaegter CB, Gonçalves NP. Functional and Structural Changes of the Blood-Nerve-Barrier in Diabetic Neuropathy. *Front Neurosci*. 2019; 12:1038.
124. Yang H, Youm YH, Vandanmagsar B, Ravussin A, Gimble JM, Greenway F, Stephens JM, Mynatt RL, Dixit VD. Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: implications for systemic inflammation and insulin resistance. *J Immunol*. 2010;185(3):1836-45.
125. Su X, Chang D. Role of adiposopathy and physical activity in cardio-metabolic disorder diseases. *Clin Chim Acta*. 2020; 511:243-247.
126. Heiston EM, Eichner NZ, Gilbertson NM, Malin SK. Exercise improves adiposopathy, insulin sensitivity and metabolic syndrome severity independent of intensity. *Exp Physiol*. 2020;105(4):632-640.
127. Власенко, М. В. (2013). Качество жизни больных сахарным диабетом 2-го типа с метаболической нейропатией на фоне патогенетической терапии. *Міжнародний ендокринологічний журнал*, (1 (49)), 51-55.), 51-55.

128. Asad A, Hameed MA, Khan UA, Ahmed N, Butt MU. Reliability of the neurological scores for assessment of sensorimotor neuropathy in type 2 diabetics. *J Pak Med Assoc.* 2010;60(3):166-70.
129. Callaghan BC, Xia R, Reynolds E, Banerjee M, Rothberg AE, Burant CF, Villegas-Umana E, Pop-Busui R, Feldman EL. Association Between Metabolic Syndrome Components and Polyneuropathy in an Obese Population. *JAMA Neurol.* 2016;73(12):1468-1476.
130. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care.* 2001;24(8):1448-53.
131. Smith AG, Rose K, Singleton JR. Idiopathic neuropathy patients are at high risk for metabolic syndrome. *J Neurol Sci.* 2008;273(1-2):25-8.
132. Smith AG. Impaired glucose tolerance and metabolic syndrome in idiopathic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2012;17 Suppl 2:15-21.
133. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB, Satterfield S, Schwartz AV, Vinik AI, Feldman EL, Strotmeyer ES; Health ABC Study. Metabolic Syndrome Components Are Associated With Symptomatic Polyneuropathy Independent of Glycemic Status. *Diabetes Care.* 2016;39(5):801-7.
134. Lim JZM, Burgess J, Ooi CG, Ponirakis G, Malik RA, Wilding JPH, Alam U. The Peripheral Neuropathy Prevalence and Characteristics Are Comparable in People with Obesity and Long-Duration Type 1 Diabetes. *Adv Ther.* 2022;39(9):4218-4229.
135. Bonomo R, Kramer S, Aubert VM. Obesity-Associated Neuropathy: Recent Preclinical Studies and Proposed Mechanisms. *Antioxid Redox Signal.* 2022;37(7-9):597- 612.
136. Liu R, Nikolajczyk BS. Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond. *Front Immunol.* 2019; 10:1587.

137. Crewe C, An YA, Scherer PE. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J Clin Invest.* 2017;127(1):74-82.
138. Yao J, Wu D, Qiu Y. Adipose tissue macrophage in obesity-associated metabolic diseases. *Front Immunol.* 2022;13:977485.
139. Kunz HE, Hart CR, Gries KJ, Parvizi M, Laurenti M, Dalla Man C, Moore N, Zhang X, Ryan Z, Polley EC, Jensen MD, Vella A, Lanza IR. Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;321(1): E105-E121.
140. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, Sole J, Nichols A, Ross JS, Tartaglia LA, Chen H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1821-30.
141. Li H, Meng Y, He S, Tan X, Zhang Y, Zhang X, Wang L, Zheng W. Macrophages, Chronic Inflammation, and Insulin Resistance. *Cells.* 2022;11(19):3001.
142. Cinti S, Mitchell G, Barbatelli G, Murano I, Ceresi E, Faloia E, Wang S, Fortier M, Greenberg AS, Obin MS. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J Lipid Res.* 2005;46(11):2347-55.
143. Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. The renin-angiotensin system: a link between obesity, inflammation and insulin resistance. *Obes Rev.* 2012;13(2):136-49.
144. Ramalingam L, Menikdiwela K, LeMieux M, Dufour JM, Kaur G, Kalupahana N, Moustaid-Moussa N. The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(5):1106-1114.

145. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022;55(1):31-55.
146. Gancheva S, Jelenik T, Alvarez-Hernandez E, Roden M. Interorgan Metabolic Crosstalk in Human Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(3):1371-1415.
147. Ткачук ВА, Воротников АВ. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. 2014;17(2):29-40.
148. Абатуров А.Є. та Нікуліна А.А. (2020). Роль основних ефекторних клітин вродженої імунної системи в розвитку метазапалення жирової тканини при ожирінні. *ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ*. 15. 367-381. 10.22141/2224-0551.15.05.2020.211448.
149. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542(7640):177-185.
150. Takeuchi T, Kubota T, Nakanishi Y, et al. Gut microbial carbohydrate metabolism contributes to insulin resistance. *Nature*. 2023;621(7978):389-395. doi:10.1038/s41586-023-06466-x
151. Coccurello R, Nazio F, Rossi C, De Angelis F, Vacca V, Giacobuzzo G, Procacci P, Magnaghi V, Ciavardelli D, Marinelli S. Effects of caloric restriction on neuropathic pain, peripheral nerve degeneration and inflammation in normometabolic and autophagy defective prediabetic Ambra1 mice. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208596.
152. Rumora AE, LoGrasso G, Hayes JM, Mendelson FE, Tabbey MA, Haidar JA, Lentz SI, Feldman EL. The Divergent Roles of Dietary Saturated and Monounsaturated Fatty Acids on Nerve Function in Murine Models of Obesity. *J Neurosci*. 2019;39(19):3770-3781.
153. Загайко АЛ, Брюханова ТО. Деякі молекулярні механізми розвитку статин-асоційованої міопатії. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017;3(50):4-10.
154. Yazıcı D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 960:277-304.

155. Gonzalez-Franquesa A, Patti ME. Insulin Resistance and Mitochondrial Dysfunction. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 982:465-520.
156. Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165838.
157. Rumora AE, LoGrasso G, Haidar JA, Dolkowski JJ, Lentz SI, Feldman EL. Chain length of saturated fatty acids regulates mitochondrial trafficking and function in sensory neurons. *J Lipid Res.* 2019;60(1):58-70.
158. Khuankaew C, Sawaddiruk P, Surinkaew P, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Possible roles of mitochondrial dysfunction in neuropathy. *Int J Neurosci.* 2021;131(10):1019-1041.
159. Merlini E, Coleman MP, Loreto A. Mitochondrial dysfunction as a trigger of programmed axon death. *Trends Neurosci.* 2022;45(1):53-63.
160. Eftekharpour E, Fernyhough P. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction Associated with Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes. *Antioxid Redox Signal.* 2022;37(7-9):578-596.
161. Gemmink A, Goodpaster BH, Schrauwen P, Hesselink MKC. Intramyocellular lipid droplets and insulin sensitivity, the human perspective. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2017;1862(10 Pt B):1242-1249.
162. Liu J, Liu Z. Muscle Insulin Resistance and the Inflamed Microvasculature: Fire from Within. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):562.
163. Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest.* 2017;127(1):43-54.
164. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2019;129(10):3990-4000.
165. Bremer AA, Jialal I. Adipose tissue dysfunction in nascent metabolic syndrome. *J Obes.* 2013;2013:393192.
166. Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UC. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci.* 2016; 148:183-93.

167. Jakubiak GK, Osadnik K, Lejawa M, Kasperczyk S, Osadnik T, Pawlas N. Oxidative Stress in Association with Metabolic Health and Obesity in Young Adults. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:9987352.
168. Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Capó X, Bouzas C, Mateos D, Pons A, Tur JA, Sureda A. Metabolic Syndrome is Associated with Oxidative Stress and Proinflammatory State. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(3):236.
169. D'Alessandro ME, Selenscig D, Illesca P, Chicco A, Lombardo YB. Time course of adipose tissue dysfunction associated with antioxidant defense, inflammatory cytokines and oxidative stress in dyslipemic insulin resistant rats. *Food Funct*. 2015;6(4):1299-309.
170. Maslov LN, Naryzhnaya NV, Boshchenko AA, Popov SV, Ivanov VV, Oeltgen PR. Is oxidative stress of adipocytes a cause or a consequence of the metabolic syndrome? *J Clin Transl Endocrinol*. 2018; 15:1-5.
171. Masschelin PM, Cox AR, Chernis N, Hartig SM. The Impact of Oxidative Stress on Adipose Tissue Energy Balance. *Front Physiol*. 2020; 10:1638.
172. Lasker S, Rahman MM, Parvez F, Zamila M, Miah P, Nahar K, Kabir F, Sharmin SB, Subhan N, Ahsan GU, Alam MA. High-fat diet-induced metabolic syndrome and oxidative stress in obese rats are ameliorated by yogurt supplementation. *Sci Rep*. 2019;9(1):20026.
173. Iacobini C, Pugliese G, Blasetti Fantauzzi C, Federici M, Menini S. Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism*. 2019;92:51- 60.
174. Taherkhani S, Suzuki K, Ruhee RT. A Brief Overview of Oxidative Stress in Adipose Tissue with a Therapeutic Approach to Taking Antioxidant Supplements. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(4):594.
175. Yamagishi SI, Edelstein D, Du XL, Kaneda Y, Guzmán M, Brownlee M. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. *J Biol Chem*. 2001;276(27):25096-100.

176. Raman P, Khanal S. Leptin in Atherosclerosis: Focus on Macrophages, Endothelial and Smooth Muscle Cells. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5446.
177. Castro JP, Grune T, Speckmann B. The two faces of reactive oxygen species (ROS) in adipocyte function and dysfunction. *Biol Chem.* 2016;397(8):709-24.
178. Masenga, S. K., Kabwe, L. S., Chakulya, M., & Kirabo, A. (2023). Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *International journal of molecular sciences*, 24(9), 7898. <https://doi.org/10.3390/ijms24097898>
179. Buelna-Chontal M, Zazueta C. Redox activation of Nrf2 & NF- κ B: a double end sword? *Cell Signal.* 2013;25(12):2548-57.
180. Gross DN, van den Heuvel AP, Birnbaum MJ. The role of FoxO in the regulation of metabolism. *Oncogene.* 2008;27(16):2320-36.
181. Ye N, Ding Y, Wild C, Shen Q, Zhou J. Small molecule inhibitors targeting activator protein 1 (AP-1). *J Med Chem.* 2014;57(16):6930-48.
182. Boden G, Homko C, Barrero CA, Stein TP, Chen X, Cheung P, Fecchio C, Koller S, Merali S. Excessive caloric intake acutely causes oxidative stress, GLUT4 carbonylation, and insulin resistance in healthy men. *Sci Transl Med.* 2015;7(304):304re7.
183. Navarro-Ruiz MC, Soler-Vázquez MC, Díaz-Ruiz A, Peinado JR, Nieto Calonge A, Sánchez-Ceinos J, Tercero-Alcázar C, López-Alcalá J, Rangel-Zuñiga OA, Membrives A, López-Miranda J, Malagón MM, Guzmán-Ruiz R. Influence of Protein Carbonylation on Human Adipose Tissue Dysfunction in Obesity and Insulin Resistance. *Biomedicines.* 2022;10(12):3032.
184. Langhardt J, Flehmig G, Klötting N, Lehmann S, Ebert T, Kern M, Schön MR, Gärtner D, Lohmann T, Dressler M, Fasshauer M, Kovacs P, Stumvoll M, Dietrich A, Blüher M. Effects of Weight Loss on Glutathione Peroxidase 3 Serum Concentrations and Adipose Tissue Expression in Human Obesity. *Obes Facts.* 2018;11(6):475-490.
185. Lu SC. Glutathione synthesis. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1830(5):3143-53.

186. Kobayashi H, Matsuda M, Fukuhara A, Komuro R, Shimomura I. Dysregulated glutathione metabolism links to impaired insulin action in adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(6):E1326-34.
187. Picklo MJ, Long EK, Vomhof-DeKrey EE. Glutathionyl systems and metabolic dysfunction in obesity. *Nutr Rev.* 2015;73(12):858-68.
188. Guranych SP, Tsybala EM, Stetseviat VB, Todoriv TV, Danyliuk IM, Guranych TV, Voronych-Semchenko NM. Metabolic polyorganic disorders in rats with insulin resistance on the background of iodine deficiency. *Світ медицини та біології.* 2021;3(77):208-14
189. Кузнецова ЛА. Метаболический синдром: влияние адипокинов на L-аргинин-NO-синтаза-NO сигнальный путь. *Acta Biomed. Sci.* 2021;6(2):22- 40.
190. Litvinova L, Atochin DN, Fattakhov N, Vasilenko M, Zatolokin P, Kirienkova E. Nitric oxide and mitochondria in metabolic syndrome. *Front Physiol.* 2015; 6:20.
191. Zhou L, Zhu DY. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications. *Nitric Oxide.* 2009;20(4):223-30.
192. Ahlawat A, Rana A, Goyal N, Sharma S. Potential role of nitric oxide synthase isoforms in pathophysiology of neuropathic pain. *Inflammopharmacology.* 2014;22(5):269-78.
193. Maccallini C, Amoroso R. Targeting neuronal nitric oxide synthase as a valuable strategy for the therapy of neurological disorders. *Neural Regen Res.* 2016;11(11):1731-34.
194. Cossenza M, Socodato R, Portugal CC, Domith IC, Gladulich LF, Encarnaçao TG, Calaza KC, Mendonça HR, Campello-Costa P, Paes-de-Carvalho R. Nitric oxide in the nervous system: biochemical, developmental, and neurobiological aspects. *Vitam Horm.* 2014;96:79-125.
195. Ally A, Powell I, Ally MM, Chaitoff K, Nauli SM. Role of neuronal nitric oxide synthase on cardiovascular functions in physiological and pathophysiological states. *Nitric Oxide.* 2020; 102:52-73.

196. Heinrich TA, da Silva RS, Miranda KM, Switzer CH, Wink DA, Fukuto JM. Biological nitric oxide signalling: chemistry and terminology. *Br J Pharmacol.* 2013;169(7):1417-29.
197. Jung J, Na C, Huh Y. Alterations in nitric oxide synthase in the aged CNS. *Oxid Med Cell Longev.* 2012; 2012:718976.
198. Colas D, Gharib A, Bezin L, Morales A, Guidon G, Cespuglio R, Sarda N. Regional age-related changes in neuronal nitric oxide synthase (nNOS), messenger RNA levels and activity in SAMP8 brain. *BMC Neurosci.* 2006;7:81.
199. Zhao D, Watson JB, Xie CW. Amyloid beta prevents activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II and AMPA receptor phosphorylation during hippocampal long-term potentiation. *J Neurophysiol.* 2004;92(5):2853-8.
200. Ghosh A, Giese KP. Calcium/calmodulin-dependent kinase II and Alzheimer's disease. *Mol Brain.* 2015;8(1):78.
201. Hirai DM, Copp SW, Ferguson SK, Holdsworth CT, Hageman KS, Poole DC, Musch TI. Neuronal nitric oxide synthase regulation of skeletal muscle functional hyperemia: exercise training and moderate compensated heart failure. *Nitric Oxide.* 2018; 74:1-9.
202. Hinchee-Rodriguez K, Garg N, Venkatakrisnan P, Roman MG, Adamo ML, Masters BS, Roman LJ. Neuronal nitric oxide synthase is phosphorylated in response to insulin stimulation in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;435(3):501-5.
203. Eghbalzadeh K, Brixius K, Bloch W, Brinkmann C. Skeletal muscle nitric oxide (NO) synthases and NO-signaling in "diabesity" - what about the relevance of exercise training interventions? *Nitric Oxide.* 2014;37:28-40.
204. Constantin B. Dystrophin complex functions as a scaffold for signalling proteins. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1838(2):635-42.

205. Balke JE, Zhang L, Percival JM. Neuronal nitric oxide synthase (nNOS) splice variant function: Insights into nitric oxide signaling from skeletal muscle. *Nitric Oxide*. 2019; 82:35-47.
206. Lai Y, Zhao J, Yue Y, Duan D. $\alpha 2$ and $\alpha 3$ helices of dystrophin R16 and R17 frame a microdomain in the $\alpha 1$ helix of dystrophin R17 for neuronal NOS binding. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(2):525-30.
207. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014; 2014:943162.
208. Hashim KN, Chin KY, Ahmad F. The Mechanism of Honey in Reversing Metabolic Syndrome. *Molecules*. 2021;26(4):808.
209. Soodaeva S, Klimanov I, Kubysheva N, Popova N, Batyrshin I. The State of the Nitric Oxide Cycle in Respiratory Tract Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020; 2020:4859260.
210. Cinelli MA, Do HT, Miley GP, Silverman RB. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Med Res Rev*. 2020;40(1):158-189. doi:10.1002/med.21599
211. Кінаш О.В., Чуприна О.Б., Донець І.М., Григоренко А.С., Жага О.М. Механізми дії глутамату натрію на органи та системи. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2021;21(4):76.
212. Kapil V, Khambata RS, Jones DA, Rathod K, Primus C, Massimo G, Fukuto JM, Ahluwalia A. The Noncanonical Pathway for In Vivo Nitric Oxide Generation: The Nitrate-Nitrite-Nitric Oxide Pathway. *Pharmacol Rev*. 2020;72(3):692-766.
213. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(8):215-225.
214. Lemieux I, Després JP. Metabolic Syndrome: Past, Present and Future. *Nutrients*. 2020;12(11):3501.

215. Закон України. Про захист тварин від жорстокого поводження. Відомості Верховної Ради України (ВВР) [Інтернет]. 2006 [цитовано 2022 Січ 15]; (27):230.
216. Ахтемійчук ЮТ. Нариси ембріотопографії. Чернівці: Букрест; 2008. 200 с.
217. Автандилов ГГ, Невзоров ВП, Невзорова ОФ. Системний стереометричний аналіз ультраструктури клітин. Кишинів: Штіінца; 1984. 186с.
218. Третяк ІБ. Використання тривалої електростимуляції при пошкодженні периферійних нервів та сплетень. Український нейрохірургічний журнал. 2007. №2:58-61.
219. Толстікова ОО, Агарков СФ. Сучасні уявлення про метаболічний синдром у дітей та підлітків. Лік. справа. 2019;5-6:27-39.
220. Толстикова ЕА. Метаболический синдром у детей и подростков (ч. 1). 3 турботою про дитину. 2015;4(54):12-15.
221. Зелінська НБ. Метаболічний синдром у дітей. Здоров'я України. 2013; 6:48-51.
222. Татарчук ТФ, Тутченко ТМ, Перехрестенко ОВ, Калашников ОО, Гламазда МІ. Метаболічний синдром: що змінилось за 30 років? Альманах репродуктивного здоров'я. 2018;5(43):53-69.
223. Няньковська ОС, Няньковський СЛ, Яцула МС, Городиловська МІ. Метаболічний синдром - дієтологічні рекомендації та нутрицевтична корекція. Ендокринологія. 2021; 26(4):396-408.
224. Товажнянская ЕЛ. Метаболический синдром и нейропатии: недооцененная проблема и пути ее решения. Здоров'я України. Тематичний номер «Неврологія, Психіатрія, Психотерапія». 2016; 3(38):28-29.
225. Зинов'єва ОГ. Механізми функціонування центральної та периферичної нервової системи в умовах експериментального цукрового діабету. Медичні перспективи. 2012.17(4):7-14.

226. Callaghan B, Feldman E. The metabolic syndrome and neuropathy: therapeutic challenges and opportunities. *Ann Neurol.* 2013;74(3):397- 403.
227. Reynolds MA, Kirchick HJ, Dahlem JR et al. Early biomarkers of stroke. *Clin Chem.* 2003; 49:1733 -1739.
228. Alfaro FJ, Gavrieli A, Saade-Lemus P, Lioutas VA, Upadhyay J, Novak V. White matter microstructure and cognitive decline in metabolic syndrome: a review of diffusion tensor imaging. *Metabolism.* 2018 Jan; 78:52-68. doi: 10.1016/j.metabol. 2017.08.009. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28920863; PMCID: PMC5732847.
229. Stanley S Wang. Metabolic syndrome. Available from: [https // emedicine.medscape. com / article /165124-overview](https://emedicine.medscape.com/article/165124-overview) [Accessed 15th August 2021].
230. Kozlova YuV, Kosharnij AV, Korzachenko MA, Kytova IV. Retrospective analysis and current state of experimental models of blast-induced trauma. *Укр. журн. медицини, біології та спорту.* 2020;5(6(28)):66-71.
231. Blasiak A, Gundlach AL, Hess G, Lewandowski MH. Interactions of circadian rhythmicity, stress and orexigenic neuropeptide systems: implications for food intake control. *Front Neurosci.* 2017;11: 127. doi:10.1038/ncomms10268.
232. Оржешковський ВВ. Вплив інсулінорезистентності на перебіг та нейрофізіологічні показники хворих на полінейропатію. *Буковинський медичний вісник.* 2016;2(78):112-115.
233. Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, Wilson J, Kwon B, Harrop J, Choi D, Fehlings MG. Traumatic Spinal Cord Injury - Repair and Regeneration. *Neurosurgery.* 2017 Mar 1;80 (3S): S9-S22. doi: 10.1093/neuros/nyw080. PMID: 28350947.
234. Третяк НВ, Войтенко НВ. Характеристика проєкції нейронів пластин і заднього рогу спинного мозку щура. Всеукраїнська науково – практична конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Теоретичні і прикладні проблеми фізики, математики та інформатики», 25 – 27 травня 2017 року, Київ; 2017;64-6.

235. Якобчук СО, Іфтодій АГ, Колотило ОБ, Москалюк О.П. Питання патогенезу діабетичної полінейропатії. Буковинський медичний вісник. 2012;3(63):142-145.
236. Ahirwar AK, Jain A, Singh A, Bhardway S, Goswami B, Bhattacharjee J. Interaction of iNOS Gene (C150T) Polymorphism and Endothelial Dysfunction in Pathophysiology of Metabolic Syndrome. Tokai J Exp Clin Med. 2014 Apr 20;43(1):24-29. PMID:29637536.
237. Kheirouri S, Ebrahimi E, Alizaden M. Association of S100B Serum Levels with Metabolic Syndrome and its Components. Acta Med Port. 2018 Apr 30; 31(4): 201-206. doi:10.20344/amp.9073. PMID :29855413.
238. Ebrahimi E, Kheirouri S, Alizaden M. Down – regulation of S100A1 protein in patients with metabolic syndrome and its association with zinc – альфа 2 – glycoprotein. Scott Med J. 2017. Aug;62(3):88-95. doi:10.1177/0036933017727433. Epub 2017 Aug 21. PMID: 28825380.
239. Федець ОМ. Глутатіонтрансфераза, глутатіонредуктаза та глутатіонпероксидази сліпої кишки і печінки коня та вівці. Науковий вісник ЛНУВМБТ ім. С.З. Іжицького. 2010. Том 12, №2(44). ч.2:349-53.
240. Vucetic Z, Carlin JL, Totoki K, Reyes TM. Epigenetic dysregulation of the dopamine system in diet induced obesity. J Neurochem. 2012; 120 (6): 891-898. doi:10.1111/j.1471-4159.2012.07649.
241. Borysiuk MV, Dosenko Vye, Byts YuV. [Condition of the elastolic system of the pancreas in the modeling of diabetes mellitus]. Fiziologichnyi zhurnal. 2002;48(5) :17-21. Ukrainian.
242. Родинський О.Г. Селезньова О.І. Аналіз біоелектричних змін у нервово-м'язовому комплексі за умов метаболічного синдрому // «Перспективи та інновації науки» (Серія «Медицина») № 14(32) 2023 с.1038-1047 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1038-1047](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1038-1047)

243. Родинський О. Г., Селезньова О.І. Нейроспецифічні білки в оцінці стану тканини спинного мозку за умов метаболічного синдрому // MORPHOLOGIA 2023. Том 17. №3 с.120-125 <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.120-124>
244. Родинський О. Г. О. І. Селезньова Модифікація нейронних взаємодій та функціональної активності медіаторних систем за умов метаболічного синдрому. Клінічна анатомія та оперативна хірургія – Т. 22, № 2 – 2023 109-114 DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.22.3.2023.38>
245. Родинський О.Г., Селезньова О.І. Зміни показників серотоніну за умов метаболічного синдрому // «Перспективи та інновації науки» (Серія «Медицина») № 15(33) 2023 с.1240-1249 DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1240-1248](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1240-1248)
246. Родинський О.Г., Селезньова О.І., Родинська Г.О. Зміни стану довільних м'язових зусиль кінцівок при метаболічному синдромі // «Перспективи та інновації науки» (Серія «Медицина») № 10(44) 2024 с.1434-1442 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-10\(44\)-1434-442](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-10(44)-1434-442)
247. Родинський О. Г., Селезньова О. І. Зміни стану довільних м'язових зусиль задніх кінцівок при метаболічному синдромі. Вісник проблем біології і медицини – 2022 – Вип. 2 (164) (додаток) – с 47 DOI 10.29254/2077-4214-2022-2-164/addition-47.
248. Родинський О.Г., Селезньова О.І. Зміни стану довільних м'язових зусиль, передніх кінцівок при метаболічному синдромі // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Прикладні питання сучасної морфології», присвячена 100-річчю від дня народження професорки Вікторії Антонівни Малішевської Чернівці, 23-24 березня 2022 р., с 100-102.
250. Rodynskyi O.H., Seleznyova O.I. Electrophysiological analysis of the excitability of the nerve-muscular // Фізіологічний журнал, 2022, Т. 68, № 3, додаток. Тези доповідей Всеукраїнської конференції з нейронаук, присвяченої 90-річчю від дня народження академіка Володимира Скока, 25-27 липня 2022 р., м. Київ. С-33.

251. Родинський О.Г., Селезньова О.І., Родинська Г. О. Вікові особливості метаболічного синдрому в реакції нервово-м'язового комплексу // «Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект»: матеріали Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної internet-конференції до Всесвітнього дня анатомії (17 жовтня 2024 р., м. Харків) Харків: СГ НТМ «Новий курс», 2024.с 68-71.

ДОДАТКИ

Додаток А

ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Родинський О.Г. Селезньова О.І. Аналіз біоелектричних змін у нервово - м'язовому комплексі за умов метаболічного синдрому // «Перспективи та інновації науки» (Серія «Медицина») № 14(32) 2023 с.1038-1047 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1038-1047](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1038-1047) (Особистий внесок – організація та проведення експериментальної частини, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)
2. Родинський О. Г., Селезньова О.І. Нейроспецифічні білки в оцінці стану тканини спинного мозку за умов метаболічного синдрому // MORPHOLOGIA 2023. Том 17. №3 с.120-125 <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.120-124> (Особистий внесок – організація та проведення експериментальної частини, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)
3. Родинський О. Г. О. І. Селезньова Модифікація нейронних взаємодій та функціональної активності медіаторних систем за умов метаболічного синдрому. Клінічна анатомія та оперативна хірургія – Т. 22, № 2 – 2023 109-114 DOI: <https://doi.org/10.24061/1727-0847.22.3.2023.38> (Особистий внесок – аналіз даних експериментальних робіт у науковій літературі, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті).
4. Родинський О.Г., Селезньова О.І. Зміни показників серотоніну за умов метаболічного синдрому // «Перспективи та інновації науки» (Серія «Медицина») № 15(33) 2023 с.1240-1249 DOI: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1240-1248](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1240-1248) (Особистий внесок – організація та проведення

експериментальної частини, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті)

5. Родинський О.Г., Селезньова О.І., Родинська Г.О. Зміни стану довільних м'язових зусиль кінцівок при метаболічному синдромі// «Перспективи та інновації науки» (Серія «Медицина») № 10(44) 2024 с.1434-1442 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-10\(44\)-1434-442](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-10(44)-1434-442) (Особистий внесок – організація та проведення експериментальної частини, порівняння та інтерпретація результатів, написання статті).

ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Родинський О. Г., Селезньова О. І. Зміни стану довільних м'язових зусиль задніх кінцівок при метаболічному синдромі. Вісник проблем біології і медицини – 2022 – Вип. 2 (164) (додаток) – с 47 DOI 10.29254/2077-4214-2022-2-164/addition-47.

2. Родинський О.Г., Селезньова О.І. Зміни стану довільних м'язових зусиль, передніх кінцівок при метаболічному синдромі // Матеріали науково-практично ї конференції з міжнародною участю «Прикладні питання сучасної морфології», присвячена 100-річчю від дня народження професорки В.А. Малішевської Чернівці, 23-24 березня 2022 р., с 100-102.


3. Rodynskyi O.H., Seleznyova O.I. Electrophysiological analysis of the excitability of the nerve muscular // Фізіологічний журнал, 2022, Т. 68, № 3, додаток. Тези доповідей Всеукраїнської конференції з нейронаук, присвяченої 90-річчю від дня народження академіка Володимира Скока, 25-27 липня 2022 р., м. Київ. С-33.

4. Родинський О.Г., Селезньова О.І., Родинська Г. О. Вікові особливості метаболічного синдрому в реакції нервово-м'язового комплексу // «Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект»: матеріали Міжнародної міждисциплінарної науково-практичної internet-конференції до Всесвітнього дня анатомії (17 жовтня 2024 р., м. Харків) Харків: СГ НТМ «Новий курс», 2024. с 68-71.

5. Родинський О.Г., Селезньова О.І. Родинська Г. О. Роль метаболічного синдрому в реакції нервово-м'язового комплексу на подразнення // Теорія та практика сучасної морфології: матеріали восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Дніпро, 6-8 листопада 2024 року) / Дніпровський державний медичний університет. – Дніпро: ДДМУ, 2024. с 128-130.

«ЗАТВЕРДЖЕНО»

Проректор науково-педагогічної роботи
Одеського національного медичного
університету
д.мед.н., доцент


«18» вересня 2023 р. **Костянтин ТАЛАШАСВ**

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції:** Електрофізіологічна характеристика активності структур сегментарної рефлекторної дуги за умов метаболічного синдрому у білих щурів.
 - 2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9. Аспірант кафедри фізіології Селезньова О.І.
 - 3. Джерело інформації:**
 1. Родинський О.Г., Селезньова О.І. Аналіз біоелектричних змін у нервово-м'язовому комплексі за умов метаболічного синдрому // «Перспективи та інновації науки» (Серія Серія «Медицина») № 14(32) 2023 С.1039-1047 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1038-1047](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1038-1047)
 2. Родинський О. Г., Селезньова О.І. Нейроспецифічні білки в оцінці стану тканини спинного мозку за умов метаболічного синдрому // MORPHOLOGIA 2023. Том 17. №3 С.120-125 <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.120-124>
 - 4. Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету.
 - 5. Форма впровадження:** Впровадження у науковий та навчальний процес в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, аспірантами кафедри за темами «Патофізіологія ендокринної системи» та «Патофізіологія нервової системи».
 - 6. Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів з питань проблеми метаболічного синдрому.
 - 7. Зауваження та пропозиції.** Не виносилися.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету, протокол №1 від 31 серпня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри загальної та клінічної
патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького
Одеського національного медичного університету
Заслужений діяч науки і техніки України,
д.мед.н., професор


Руслан ВАСТЬЯНОВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи Тернопільського
національного медичного університету

ім.І.Я.Горбачевського, заслужений діяч науки і
техніки України д.мед.н., професор

Іван КЛІЩ

» _____ 20__ р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції: Електрофізіологічна характеристика активності структур сегментарної рефлекторної дуги за умов метаболічного синдрому у білих шурів.

2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса: Дніпровський державний медичний університет, м.Дніпро, вул.В.Вернадського,9. Аспірант кафедри фізіології Селезньова О.І.

3. Джерело інформації:

1. Родинський О.Г. Селезньова О.І. Аналіз біоелектричних змін у нервово - м'язовому комплексі за умов метаболічного синдрому // «Перспективи та інновації науки» (Серія Серія «Медицина») № 14(32) 2023 с.1039-1047 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1038-1047](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1038-1047)
2. Родинський О. Г., Селезньова О.І. Нейроспедифічні білки в оцінці стану тканини спинного мозку за умов метаболічного синдрому // MORPHOLOGIA 2023. Том 17. №3 с.120-125 <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.120-124>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра фізіології з основами біоетики та біобезпеки ТНМУ ім.І.Я.Горбачевського.

5. Форма впровадження: Впровадження у науковий та навчальний процес в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, аспірантами кафедри.

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань здобувачів з питань проблеми метаболічного синдрому.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фізіології, протокол № 11 від 09. лютого 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри фізіології з основами
біоетики та біобезпеки ТНМУ
ім.І.Я.Горбачевського, Заслужений діяч
науки і техніки України
д.мед.н., професор

Степан ВАДЗЮК

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи
Дніпровського державного медичного університету,
заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор

**Ігор КАЙДАШЕВ**20 23 р.**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. **Назва пропозиції:** Електрофізіологічна характеристика активності структур сегментарної рефлекторної дуги за умов метаболічного синдрому у білих щурів.
2. **Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. В.Вернадського, 9. Аспірант кафедри фізіології Селезньова О.І.
3. **Джерело інформації:**
 1. Родинський О.Г., Селезньова О.І. Аналіз біоелектричних змін у нервово-м'язовому комплексі за умов метаболічного синдрому // «Перспективи та інновації науки» (Серія Серія «Медицина») № 14(32) 2023 с.1039-1047 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1038-1047](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1038-1047)
 2. Родинський О. Г., Селезньова О.І. Нейроспецифічні білки в оцінці стану тканини спинного мозку за умов метаболічного синдрому // MORPHOLOGIA 2023. Том 17. №3 с.120-125 <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.120-124>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра фізіології ПДМУ.
5. **Форма впровадження:** Впровадження у науковий та навчальний процес в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, аспірантами кафедри.
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів освіти з питань проблеми метаболічного синдрому.
7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фізіології, протокол № 5 від 17 лютого 2023р.

Відповідальний за впровадження:
в.о. завідувача кафедри фізіології ПДМУ,
д.мед.н., професор

Людмила ВЕСНІНА

«Затверджую»

Проректор з наукової роботи



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** Електрофізіологічна характеристика активності структур сегментарної рефлекторної дуги за умов метаболічного синдрому у білих щурів.
2. **Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Дніпровський державний медичний університет, м.Дніпро, вул.В.Вернадського,9. Аспірант кафедри фізіології Селезньова О.І.
3. **Джерело інформації:**
 1. Родинський О.Г. Селезньова О.І. Аналіз біоелектричних змін у нервово - м'язовому комплексі за умов метаболічного синдрому // «Перспективи та інновації науки» (Серія Серія «Медицина») № 14(32) 2023 с.1039-1047 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1038-1047](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1038-1047)
 2. Родинський О. Г., Селезньова О.І. Нейроспецифічні білки в оцінці стану тканини спинного мозку за умов метаболічного синдрому // MORPHOLOGIA 2023. Том 17. №3 с.120-125 <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.120-124>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра неврології ДДМУ.
5. **Форма впровадження:** Впровадження у науковий та навчальний процес в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, аспірантами кафедри.
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів з питань проблеми метаболічного синдрому.
7. **Зауваження та пропозиції.** Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри неврології, протокол №3 від 20 10 2023 р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри неврології
ДДМУ, д.мед.н., професор

Олександр КАЛЬБУС

«Затверджую»



Проректор з наукової роботи
Дніпровського державного
медичного університету

професор Олександр ГУДАР'ЯН

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції:** Електрофізіологічна характеристика активності структур сегментарної рефлекторної дуги за умов метаболічного синдрому у білих шурів.
- 2. Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Дніпровський державний медичний університет, м.Дніпро, вул.В.Вернадського,9. Аспірант кафедри фізіології Селезньова О.І.
- 3. Джерело інформації:**

1. Родинський О.Г. Селезньова О.І. Аналіз біоелектричних змін у нервово - м'язовому комплексі за умов метаболічного синдрому // «Перспективи та інновації науки» (Серія Серія «Медицина») № 14(32) 2023 с.1039-1047 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1038-1047](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1038-1047)
2. Родинський О. Г., Селезньова О.І. Нейроспецифічні білки в оцінці стану тканини спинного мозку за умов метаболічного синдрому // MORPHOLOGIA 2023. Том 17. №3 с.120-125 <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.120-124>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра фармакології ДДМУ.

5. Форма впровадження: Впровадження у науковий та навчальний процес в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, аспірантами кафедри.

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань здобувачів з питань проблеми метаболічного синдрому.

7. Зауваження та пропозиції. Не виносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармакології, протокол №__ від _____ 20__ р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри фармакології
ДДМУ, к.фарм.н., доцент

Антон ЛЄВИХ

«Затверджую»

Проректор з наукової роботи

Дніпровського державного
медичного університету



професор Олександр ГУДАР'ЯН

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** Електрофізіологічна характеристика активності структур сегментарної рефлекторної дуги за умов метаболічного синдрому у білих шурів.
2. **Заклад, що розробив пропозицію, поштова адреса:** Дніпровський державний медичний університет, м.Дніпро, вул.В.Вернадського,9. Аспірант кафедри фізіології Селезньова О.І.
3. **Джерело інформації:**
 1. Родинський О.Г., Селезньова О.І. Аналіз біоелектричних змін у первово - м'язовому комплексі за умов метаболічного синдрому // «Перспективи та інновації науки» (Серія Серія «Медицина») № 14(32) 2023 с.1039-1047 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1038-1047](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1038-1047)
 2. Родинський О. Г., Селезньова О.І. Нейроспецифічні білки в оцінці стану тканини спинного мозку за умов метаболічного синдрому // MORPHOLOGIA 2023. Том 17. №3 с.120-125 <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2023.3.120-124>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра фізіології ДДМУ.
5. **Форма впровадження:** Впровадження у науковий та навчальний процес в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, аспірантами кафедри.
6. **Ефективність впровадження:** підвищення якості знань здобувачів з питань проблеми метаболічного синдрому.
7. **Зауваження та пропозиції.** Не вносилися. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фізіології, протокол № ___ від _____ 20__ р.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри фізіології
ДДМУ, д.мед.н., професор

Олександр РОДИНСЬКИЙ