

## Інгібування полі(АДФ-рибозо)полімерази сприяє зменшенню оксидативного стресу в печінці мишей за умов експериментальної ендотоксемії

Н. Г. Грушка<sup>\*A-D,F</sup>, О. А. Кондрацька<sup>B,C,F</sup>, С. І. Павлович<sup>A,B,F</sup>, Н. О. Пількевич<sup>B</sup>, Р. І. Янчій<sup>E,F</sup>

Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – дослідити дію інгібітора ферменту полі(АДФ-рибозо)полімерази 1 (ПАРП-1), 4-гідроксиквіназоліну (4-ГК), на стан про- та антиоксидантної системи печінки мишей при запаленні, що індуковане ліпополісахаридом (ЛПС).

**Матеріали та методи.** Системну ендотоксемию в мишей моделювали за допомогою внутрішньоочеревинного (в/о) введення ЛПС (*E. coli* 0111:B4; 3 мг/кг). Розчин 4-ГК застосовували в/о в дозі 100 мг/кг за 1 годину до введення ЛПС. Процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за вмістом у тканині печінки кінцевих продуктів ПОЛ у реакції з тіобарбітуровою кислотою (ТБК). Концентрацію відновленого глутатіону (ВГл) у печінці визначали спектрофотометричним методом Елмана. Рівень церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові оцінювали колориметричним методом Равіна за допомогою тест-набору (ПрАТ «Реагент», Україна) відповідно до інструкції виробника та виражали у мг/л.

**Результати.** Встановили, що через 24 год після введення ЛПС значно збільшувався вміст ТБК-реактивних продуктів (ТБК-РП) у тканині печінки, що вказує на посилення ПОЛ. За умов дії ЛПС знижувалися кількість ВГл та активність ЦП у сироватці крові. Застосування на тлі ендотоксемії інгібітора ПАРП-1, 4-ГК призводило до зменшення в 1,7 раза кількості ТБК-РП у тканині печінки ( $p < 0,05$  порівняно з ЛПС) і підвищувало вміст ВГл (в 2,9 раза;  $p < 0,05$ ) та ЦП (в 1,2 раза;  $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Отримані на моделі ендотоксемії дані свідчать про залучення ПАРП-1 до інтенсифікації ПОЛ. Фармакологічне інгібування цього ферменту сприяло послабленню оксидативного стресу в печінці мишей і поліпшувало стан антиоксидантного захисту організму, тобто чинило виражений протективний ефект за умов експериментальної ендотоксемії.

**Ключові слова:** експериментальна ендотоксемія, печінка, оксидативний стрес, полі(АДФ-рибозо)-полімераза.

**Патологія.** – 2019. – Т. 16, № 3(47). – С. 323–327

**DOI:** 10.14739/2310-1237.2019.3.188796

**\*E-mail:** grunay@i.ua

## Ингибирование поли(АДФ-рибоза)полимеразы способствует уменьшению оксидативного стресса в печени мышей в условиях экспериментальной эндотоксемии

Н. Г. Грушка, Е. А. Кондрацкая, С. И. Павлович, Н. А. Пилькевич, Р. И. Янчий

**Цель работы** – исследовать действие ингибитора фермента поли(АДФ-рибоза)полимеразы 1 (ПАРП-1), 4-гидрокси-квіназоліну (4-ГК), на состояние про- и антиоксидантної системи печені мишей при воспалении, индуцированном липополисахаридом (ЛПС).

**Материалы и методы.** Системную эндотоксемию у мышей моделировали с помощью внутрибрюшинного (в/б) введения ЛПС (*E. coli* 0111:B4; 3 мг/кг). Раствор 4-ГК применяли в/б в дозе 100 мг/кг за 1 час до введения ЛПС. Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию в ткани печени конечных продуктов ПОЛ в реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК). Концентрацию восстановленного глутатиона (ВГл) в печени определяли спектрофотометрическим методом Элмана. Уровень церулоплазмина (ЦП) в сыворотке крови оценивали колориметрическим методом Равина с помощью тест набора (ЧАО «Реагент», Украина) в соответствии с инструкцией производителя и выражали в мг/л.

**Результаты.** Установлено, что через 24 ч после введения ЛПС значительно возрастало содержание ТБК-реактивных продуктов (ТБК-РП) в ткани печени, что указывает на усиление ПОЛ. В условиях действия ЛПС существенно снижались количество ВГл и активность ЦП в сыворотке крови. Применение на фоне эндотоксемии ингибитора ПАРП-1, 4-ГК приводило к уменьшению в 1,7 раза количества ТБК-РП в ткани печени ( $p < 0,05$  по сравнению с ЛПС) и значительно повышало содержание ВГл (в 2,9 раза,  $p < 0,05$ ) и ЦП (в 1,2 раза,  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Полученные на модели эндотоксемии данные свидетельствуют о вовлечении ПАРП-1 в интенсификацию ПОЛ. Фармакологическое ингибирование данного фермента способствовало ослаблению оксидативного стресса в печени мышей и улучшало состояние антиоксидантной защиты организма, то есть оказывало выраженный протективный эффект в условиях экспериментальной эндотоксемии.

**Ключевые слова:** экспериментальная эндотоксемия, печень, оксидативный стресс, поли(АДФ-рибоза)-полимераза.

**Патология.** – 2019. – Т. 16, № 3(47). – С. 323–327

## Inhibition of poly(ADP-ribose)polymerase contributes to the reduction of oxidative stress in murine liver under the conditions of experimental endotoxemia

N. H. Hrushka, S. I. Pavlovych, O. A. Kondratska, N. O. Pilkevych, R. I. Yanchii

**The aim of the work** is to investigate the effect of the enzyme poly(ADP-ribose)polymerase 1 (PARP-1) inhibitor, 4-hydroxyquinazoline (4-HQN), on the state of the pro- and antioxidant system of murine liver, under the conditions of lipopolysaccharide (LPS) induced inflammation.

**Key words:** experimental endotoxemia, liver, oxidative stress, poly(ADP-ribose)-polymerase.

**Pathologia**  
2019; 16 (3), 323–327

**Materials and methods.** Systemic endotoxemia was induced by the administration of LPS (*E. coli* 0111:B4) at a dose of 3 mg/kg intraperitoneally (IP). A solution of 4-HQN was applied IP at a dose of 100 mg/kg an hour before LPS administration. The processes of lipid peroxidation (LPO) have been evaluated by the content of the end products of LPO in liver tissue by their reaction with thiobarbituric acid (TBA). The concentration of reduced glutathione (GSH) in liver was determined by Ellman's spectrophotometric method. The level of ceruloplasmin (CP) in serum was measured by colorimetric method of Ravin using a test kit (JSC Reagent, Ukraine) in accordance with the manufacturer's instructions and expressed in mg/l.

**Results.** It was established that 24 hours after LPS administration the content of TBA-reactive substances (TBARS) in liver tissue significantly increased, that indicates intensification of POL. The level of GSH and the activity of CP in serum significantly decreased under the conditions of LPS action. The use of the inhibitor PARP-1, 4-HQN, during endotoxemia resulted in 1.7-fold decrease in the amount of TBARS in liver tissue ( $P < 0.05$  compared with LPS) and increased significantly the GSH content (2.9-fold,  $P < 0.05$ ) and the CP (1.2-fold,  $P < 0.05$ ).

**Conclusions.** The data obtained using murine model of endotoxemia indicate the involvement of PARP-1 in intensification of POL. Pharmacological inhibition of this enzyme contributed to the reduction of oxidative stress in murine liver and improved the state of antioxidant protection of the body, that is, it had a pronounced protective effect during endotoxemia.

Порушення балансу прооксидантної та антиоксидантної систем спричиняє виникнення оксидативного стресу. Провідна роль у розвитку оксидативного стресу клітин і тканин належить активним формам кисню (АФК), що індуюють процеси ПОЛ. Надлишкова продукція АФК, особливо разом із недостатніми компенсаторними можливостями антиоксидантного захисту, може призвести до розвитку нових або ускладнення вже наявних патологічних процесів (імунозапальні хвороби, серцево-судинні захворювання) [1,2], зокрема й патології, індуковані ендотоксемією [3,4]. Ендотоксемія, зумовлена наявністю в організмі бактеріального ендотоксину (як-от ліпополісахарид (ЛПС)-компонент бактеріальної стінки грамнегативних бактерій), є нагальною медичною проблемою, оскільки може бути причиною ушкодження клітин і тканин. Це може провокувати певні імунозапальні процеси в організмі людини, тварин і викликати захворювання різних органів і систем організму [5–7].

Відомо, що ЛПС через Toll-подібний рецептор 4 (TLR4) активує клітини неспецифічної резистентності й посилює їхні бактерицидні властивості (продукцію АФК, лізосомальних ферментів, фагоцитоз тощо). Результати, які отримали на використаній у цій роботі експериментальній моделі ендотоксемії, показали, що введення ЛПС мишам спричиняє значуще підвищення продукції супероксиду нейтрофілами [5]. Неадекватна активація нейтрофілів і макрофагів під впливом ЛПС призводить до секреції чималої кількості АФК і, за умов недостатнього антиоксидантного захисту, може спричинити оксидативний стрес клітин та органів. Це особливо стосується печінки, де перебігають складні процеси елімінації ендотоксину та яка є органом із найбільшою популяцією тканинних макрофагів в організмі (клітини Купфера) [8,9]. Проблема оксидативного стресу за умов ендотоксемії потребує детального вивчення для виявлення засобів відновлення балансу між інтенсивністю процесів вільнорадикального окиснення й антиоксидантного захисту. У цьому аспекті перспективним видається застосування інгібіторів ферменту полі(АДФ-рибозо)полімерази (ПАРП). ПАРП – родина із 18 ферментів. ПАРП-1, найпоширеніша ізоформа, відіграє важливу фізіологічну роль, здійснюючи посттрансляційну модифікацію білків. Фермент активується при розривах ДНК, синтезує ланцюги полімера АДФ-рибози та приєднує їх до гістонів, білків репарації ДНК, транскрипційних факторів тощо. Така посттранс-

ляційна модифікація білків долучена в ремодельованні структури хроматину, репарації ДНК, регулюванні експресії генів, у поділі та загибелі клітин тощо [10,11], що зумовлює фізіологічне значення ПАРП. Однак встановлено, що за умов надмірної активації цей фермент залучений у пошкодження тканин при низці хвороб. Він є ключовим медіатором клітинної загибелі при розвитку оксидативного та нітрозативного стресу, а також може перемикає шлях загибелі клітин з апоптозу на некроз із відповідним посиленням запалення [11]. Показано виражену протективну дію інгібіторів ПАРП на кількох моделях імуніопосередкованих хвороб, а також за умов індукованого ЛПС запалення в легенях, нирках і мозку [12,13]. Також є дані про участь цього ферменту в патогенезі захворювань печінки, оскільки при її ураженні виявляється високий рівень вільних радикалів і перекисного окислення ліпідів, що може призводити до надмірної активації ПАРП унаслідок розривів ДНК [14]. Отже, практичний інтерес становить вивчення здатності речовин, що пригнічують ПАРП, зменшувати оксидативний стрес при пошкодженні печінки, що викликане ЛПС.

### Мета роботи

Дослідити дію інгібітора ПАРП-1, 4-гідроксиквіназоліну (4-ГК), на стан про- та антиоксидантної системи печінки мишей за умов ЛПС-індукованої ендотоксемії.

### Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали на статевозрілих самицях мишей лінії Альбіно (маса 18–22 г) у відділі імуніології Інституту фізіології імені О. О. Богомольця НАН України. Мишей утримували на стандартному раціоні віварію відповідно до «Стандартних правил по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)», дотримуючись загальних принципів біоетики відповідно до Гельсінської декларації (Всесвітня медична асамблея, 1964). Протягом роботи також дотримувалися Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин Ради Європи (Страсбург, 1986). Системну ендотоксемію моделювали за допомогою внутрішньоочеревинного (в/о) введення ЛПС (*E. coli* 0111:B4, Sigma, USA). Для вивчення ефекту 4-ГК за умов ендотоксемії самиць поділили на 3 групи:

1) група ЛПС: миші, які отримали ЛПС у дозі 3 мг/кг;  
2) 4-ГК + ЛПС: миші, які отримали в/о ін'єкції 4-ГК (Sigma, USA) у дозі 100 мг/кг за 1 годину до введення ЛПС;

3) контрольні тварини, яким вводили розчинник – фізіологічний розчин (ФР) у відповідному об'ємі.

Через 24 год тварин піддавали ефірному наркозу і вилучали матеріал для досліджень.

Інтенсивність процесів пероксидації ліпідів (ПОЛ) оцінювали за концентрацією в печінці кінцевих продуктів ПОЛ (малонового діальдегіду та інших альдегідів), що базується на їхній здатності взаємодіяти з 2-тіо-барбітуровою кислотою (ТБК). Гомогенат печінки для проведення реакції отримували шляхом розтирання 500 мг тканини в порцеляновій ступці на льоду в 5 мл PBS і центрифугували при 4 °С протягом 7 хв при 12 000 g. Вміст ТБК-реактивних продуктів (ТБК-РП) у супернатантах, що отримали, визначали колориметричним методом [15] і виражали в нмоль МДА на 1 г тканини, використовуючи коефіцієнт молярного поглинання, який дорівнює  $1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ . Для характеристики антиоксидантного захисту визначали рівень відновленого глутатіону (ВГл) у печінці та вміст церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові. Вміст ВГл визначали стандартним спектрофотометричним методом із застосуванням реактиву Елмана [16], використовуючи супернатанти гомогенізованої печінки, отримані методом, що вже описали. Рівень церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові оцінювали колориметричним методом Равіна за допомогою тест-набору (ПрАТ «Реагент», Україна) згідно з інструкцією та виражали в мг/л.

Для статистичного опрацювання результатів використовували програму GraphPad Prism version 5.00 for Windows (GraphPad Software, USA). Після перевірки на нормальність розподілу за критерієм Колмогорова–Смирнова (не менше ніж 7 мишей у кожній групі) статистичний аналіз виконували, використовуючи one-way ANOVA із наступним множинним порівнянням за тестом Newman–Keuls. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Результати наводили як  $M \pm m$  (середнє  $\pm$  стандартна похибка).

## Результати

Показано, що ЛПС *E. coli* (серотип 0111:B4) в дозі 3 мг/кг маси тіла миші, за результатами попередніх досліджень, спричиняла через 24 год зміни маси тварин, ректальної температури та лейкограми крові. За даними лейкограми, відсоток нейтрофільних гранулоцитів зростає у 3,1 раза, зокрема паличкоядерних у 4 рази ( $p < 0,001$  порівняно з контролем в обох випадках), що свідчить про розвиток запального процесу [5].

Дослідуючи стан ПОЛ у печінці мишей за умов ендотоксемії, встановили: через 24 год після введення ЛПС вміст ТБК-РП у тканині зростає вдвічі щодо контролю ( $p < 0,05$ ) (рис. 1А). За нашими даними, за умов ендотоксемії відбувалося суттєве зменшення вмісту важливого компонента системи антиоксидантного захисту – ВГл у печінці. Вміст іншого важливого компонента антиоксидантної системи – ЦП – за цих умов також значущо зменшувався (рис. 1Б). Отже, за умов

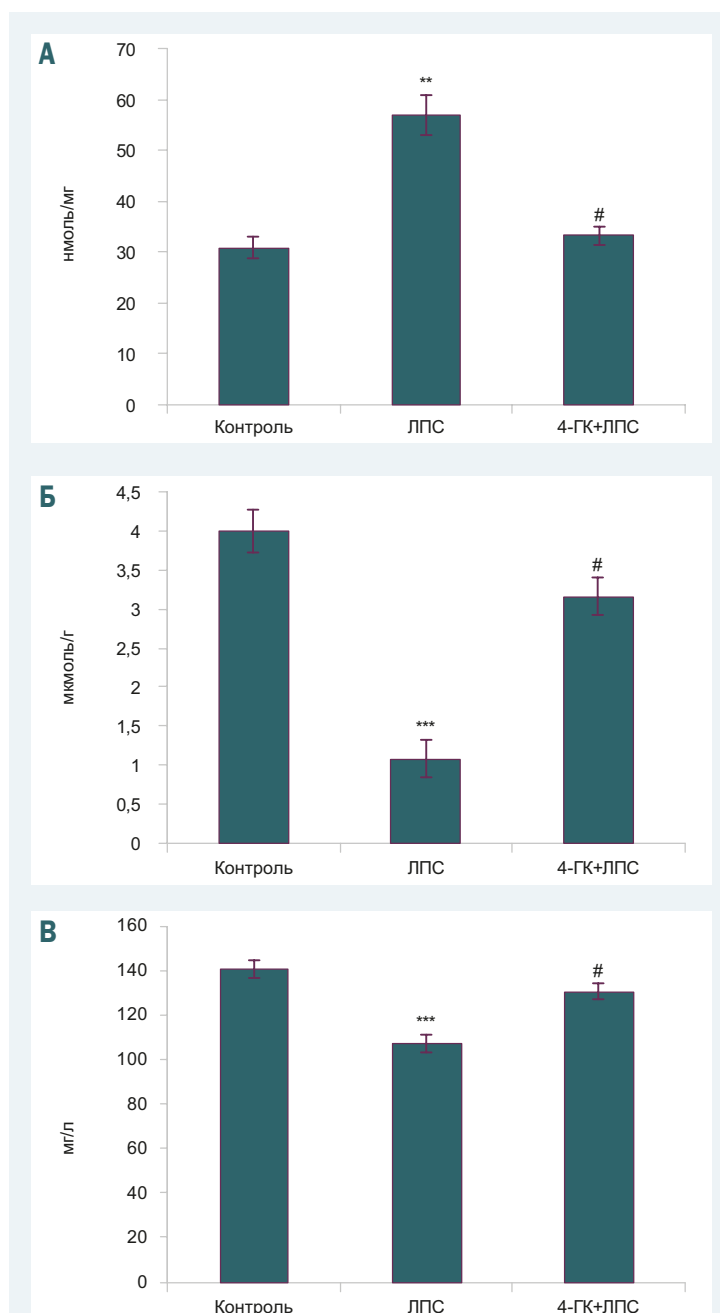


Рис. 1. Вміст ТБК-РП у тканині печінки, нмоль/мг (А), вміст ВГл у тканині печінки, ммоль/г (Б) і церулоплазміну у крові, мг/л (Б) у контрольних мишей за умов введення ЛПС і 4-ГК+ЛПС.

\*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  щодо контролю; # $p < 0,05$  щодо ЛПС.

ендотоксемії в печінці мишей відбувалося порушення рівноваги між процесами ліпопероксидації та активністю антиоксидантного захисту в бік активації ПОЛ.

Застосування інгібітора ПАРП-1, 4-ГК, за умов дії ЛПС призводило до значущого зменшення вмісту ТБК-РП в печінці – в 1,7 раза порівняно з дією ЛПС ( $p < 0,05$ ) (рис. 1А). Введення 4-ГК мишам з ендотоксемією призводило до збільшення вмісту ВГл у печінці у 2,9 раза, а ЦП – в 1,2 раза (рис. 1Б,В). Отже, встановлено, що інгібування ПАРП-1 суттєво послаблювало оксидативний стрес, який індукований ЛПС, і сприяло посиленню системи антиоксидантного захисту мишей.

## Обговорення

Введення ЛПС лабораторним тваринам – поширена апробована модель як системного, так і органного імуніндукованого запалення, однак різні види та лінії лабораторних тварин, а також особливості препаратів ЛПС *E. coli* різних серотипів зумовлюють вираженість реакції на ендотоксин. На тлі названих системних змін (маси, температури та лейкограми крові) відбувалося порушення функцій органів, зокрема печінки.

Маркером ушкодження клітин та оксидативного стресу, зокрема за умов генералізованої імунізапальної відповіді, вважають надлишкове утворення вторинних продуктів ПОЛ (ТБК-РП, більшість із них становить малоновий діальдегід – МДА). Крім того, МДА є мутагеном і має виражену цитотоксичність, що спричиняє зміни у структурі клітинної мембрани і може призводити до її розриву [2]. Очевидно, що високий рівень ПОЛ, зумовлений введенням ЛПС мишам, є одним із механізмів, який призводить до виснаження антиоксидантної системи та може викликати нову хвилю ушкодження печінки.

Встановили, що захист тканин, органів від агресивної дії вільних радикалів і продуктів їх діяльності забезпечується дією антиоксидантної системи. Деструктивному впливу ПОЛ протистоїть внутрішньоклітинна антиоксидантна система, яка включає антиокислювальні ферменти, наприклад, відновлений глутатіон. ВГл – головний фактор підтримання внутрішньоклітинного редокс-гомеостазу, безпосередньо інактивує АФК, а також бере участь у регуляції активності ензимів і підтримці функцій мембран [2, 17]. ЦП – головний позаклітинний антиоксидант, інгібує перекисне окиснення ліпідів шляхом перехоплення та інактивації супероксидного радикала, має потужну протизапальну дію, здійснює транспорт міді тощо [2, 17].

Виражена протективна дія інгібіторів ПАРП-1, яку виявили, свідчить про можливість їхнього терапевтичного застосування за умов ендотоксемії. Можна припустити кілька механізмів такої дії. За даними, які отримали раніше, блокатор ПАРП-1 запобігає надмірній активації клітин-ефекторів запалення [18]. Активовані нейтрофіли й макрофаги генерують велику кількість АФК, які за недостатнього антиоксидантного захисту спричиняють оксидативний стрес. Інші механізми протективної дії інгібіторів ПАРП при ендотоксемії, котрі потребують продовження досліджень, можуть бути пов'язані з їхніми прямими антиоксидантними властивостями, протизапальними ефектами через модуляцію експресії прозапальних генів, що опосередкована NF- $\kappa$ B та іншими транскрипційними факторами, а також пов'язані зі здатністю послаблювати некротичну загибель клітин [10, 11].

## Висновки

1. Введення ЛПС через 24 години призводило до підвищення вмісту ТБК-РП у печінці мишей і до зменшення вмісту ВГл, ЦП, що вказує на порушення рівноваги між процесами ліпопероксидації та антиоксидантного захисту в бік ПОЛ. Індукований ЛПС оксидативний стрес у поєднанні з послабленням ан-

тиоксидантного захисту може бути одним із механізмів посилення, підтримки надалі запалення в печінці.

2. Застосування 4-ГК на тлі ЛПС мало модульовальний вплив на проокисно-антиоксидантний гомеостаз у печінці, про що свідчить значуще зменшення ПОЛ у тканині й збільшення вмісту ВГл і ЦП.

3. Результати, що отримали на моделі ендотоксемії, показали позитивний вплив 4-ГК, який перешкоджає розвитку оксидативного стресу й забезпечує поліпшення антиоксидантного захисту організму мишей, що свідчить про перспективність застосування інгібіторів ПАРП-1 під час хвороб, які індуковані ЛПС.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективний напрям – пошук багатфункціональних антиоксидантів, що поєднують антиоксидантну та інші функціональні властивості. Такими багатфункціональними засобами є інгібітори ПАРП, які послаблюють оксидативний стрес, а також зменшують запальні процеси, надмірну активацію клітин-ефекторів запалення та некротичну загибель. Перспективність їхнього застосування потребує продовження дослідження за різних патологічних умов.

## Фінансування

Робота виконана коштом бюджетної програми «Підтримка розвитку пріоритетних напрямів наукових досліджень» (КПКВК 6541230).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 14.08.2019

Після доопрацювання / Revised: 22.10.2019

Прийнято до друку / Accepted: 05.11.2019

## Відомості про авторів:

Грушка Н. Г., канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу імунофізіології, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ.

Кондрацька О. А., канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу імунофізіології, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ.

Павлович С. І., канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу імунофізіології, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ.

Пилькевич Н. О., інженер відділу імунофізіології, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ.

Янчій Р. І., д-р біол. наук, професор, зав. відділу імунофізіології, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ.

## Сведения об авторах:

Грушка Н. Г., канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела иммунофизиологии, Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, г. Киев.

Кондрацкая Е. А., канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела иммунофизиологии, Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, г. Киев.

Павлович С. И., канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела иммунофизиологии, Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, г. Киев.

Пилькевич Н. А., инженер отдела иммунофизиологии, Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, г. Киев.

Янчий Р. И., д-р биол. наук, профессор, зав. отделом иммунофизиологии, Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, г. Киев.



## Information about authors:

Hrushka N. H., PhD, Senior Researcher of the Department of Immunophysiology, O. O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv.  
 Pavlovych S. I., PhD, Senior Researcher of the Department of Immunophysiology, O. O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv.  
 Kondratska O. A., PhD, Senior Researcher of the Department of Immunophysiology, O. O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv.  
 Pilkevych N. O., Engineer of the Department of Immunophysiology, O. O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv.  
 Yanchii R. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Immunophysiology, O. O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv.

## Список літератури

- [1] Sinha N., Dabla P. K. Oxidative Stress and Antioxidants in Hypertension-A Current Review. *Current Hypertension Reviews*. 2015. Vol. 11, Iss. 2. P. 132-142. <https://doi.org/10.2174/157340211666150529130922>
- [2] Про- та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини / О. Г. Резніков, О. М. Полумбрик, Я. Г. Бальон, М. О. Полумбрик. *Вісник Національної академії наук України*. 2014. № 10. С. 17-29.
- [3] Melatonin Stimulates the SIRT1/Nrf2 Signaling Pathway Counteracting Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Oxidative Stress to Rescue Postnatal Rat Brain / S. A. Shah et al. *Cns Neuroscience & Therapeutics*. 2017. Vol. 23, Iss. 1. P. 33-44. <https://doi.org/10.1111/cns.12588>
- [4] Multiorgan Development of Oxidative and Nitrosative Stress in LPS-Induced Endotoxemia in C57Bl/6 Mice: DHE-Based In Vivo Approach / B. Proniewski et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7838406>
- [5] Changes in DNA integrity and gene expression in ovarian follicular cells of lipopolysaccharide-treated female mice / E. Shepel et al. *Pharmacological Reports*. 2018. Vol. 70, Iss. 6. P. 1146-1149. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.06.005>
- [6] Особливості дисбіотичних порушень у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та неалкогольною жировою хворобою печінки / К. О. Кондратюк та ін. *Сімейна медицина*. 2015. № 3. С. 181-185.
- [7] Metabolic endotoxaemia in childhood obesity / M. C. Varma et al. *BMC Obesity*. 2016. Vol. 3, Iss. 3. <https://doi.org/10.1186/s40608-016-0083-7>
- [8] Sakaguchi S., Furusawa S. Oxidative stress and septic shock: metabolic aspects of oxygen-derived free radicals generated in the liver during endotoxemia. *Fems Immunology and Medical Microbiology*. 2006. Vol. 47, Iss. 2. P. 167-177. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2006.00072.x>
- [9] Биохимические маркеры оксидантного стресса при эндотоксическом поражении печени / А. А. Бабанин и др. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2012. № 1. С. 44-47.
- [10] Role of parp and protein poly-ADP-ribosylation process in regulation of cell functions / V. R. Drel, I. O. Shymanskyi, N. O. Sybirna, M. M. Veliky. *Ukrain 'Skiy Biokhimichnyi Zhurnal*. 2011. Vol. 83, Iss. 6. P. 5-34.
- [11] Bai P. Biology of Poly(ADP-Ribose) Polymerases: The Factotoms of Cell Maintenance. *Molecular Cell*. 2015. Vol. 58, Iss. 6. P. 947-958. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.01.034>
- [12] PARP inhibitor, olaparib ameliorates acute lung and kidney injury upon intratracheal administration of LPS in mice / K. Kapoor, E. Singla, B. Sahu, A. Naura. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2015. Vol. 400, Iss. 1-2. P. 153-162. <https://doi.org/10.1007/s11010-014-2271-4>
- [13] Edaravone abrogates LPS-induced behavioral anomalies, neuroinflammation and PARP-1 / C. S. Sriram et al. *Physiology & Behavior*. 2016. Vol. 154. P. 135-144. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.10.029>
- [14] PARP inhibition protects against alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis / P. Mukhopadhyay et al. *Journal of Hepatology*. 2017. Vol. 66, Iss. 3. P. 589-600. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.023>
- [15] Камышников В. С. *Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике*. 3-е изд. Москва : МЕДпресс-Информ, 2009. 896 с.
- [16] Micro-method for the determination of glutathione in human blood / D. Giustarini et al. *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2014. Vol. 964. P. 191-194. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2014.02.018>
- [17] Антиоксидантна система захисту організму (огляд) / І. Ф. Беленічев та ін. *Современные проблемы токсикологии*. 2002. № 3. С. 24-29.
- [18] Функціональна активність клітин уродженого імунітету при інгібуванні полі(АДФ-рибозо)полімеразы за умов експериментальної імунотоксичної патології / В. О. Срібна, Н. Г. Грушка, Т. В. Мар-

тинова, Н. В. Макогон. *Експериментальна та клінічна медицина*. 2016. № 2. С. 189-193.

## References

- [1] Sinha, N., & Dabla, P. K. (2015). Oxidative Stress and Antioxidants in Hypertension-A Current Review. *Current Hypertension Reviews*, 11(2), 132-142. <https://doi.org/10.2174/157340211666150529130922>
- [2] Reznikov, O. H., Polumbryk, O. M., Balion, Y. H., & Polumbryk, M. O. (2014). Pro- та antyoksydantna systemy i patolohichni protsesy v orhanizmi liudyny [Pro- and antioxidant systems and pathological processes in humans]. *Visnyk Natsionalnoi akademii nauk Ukrainy*, 10, 17-29. [in Ukrainian].
- [3] Shah, S. A., Khan, M., Jo, M. H., Jo, M. G., Amin, F. U., & Kim, M. O. (2017). Melatonin Stimulates the SIRT1/Nrf2 Signaling Pathway Counteracting Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Oxidative Stress to Rescue Postnatal Rat Brain. *Cns Neuroscience & Therapeutics*, 23(1), 33-44. <https://doi.org/10.1111/cns.12588>
- [4] Proniewski, B., Kij, A., Sitek, B., Kelley, E. E., & Chlopicki, S. (2019). Multiorgan Development of Oxidative and Nitrosative Stress in LPS-Induced Endotoxemia in C57Bl/6 Mice: DHE-Based In Vivo Approach. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. <https://doi.org/10.1155/2019/7838406>
- [5] Shepel, E., Grushka, N., Makogon, N., Sribna, V., Pavlovych, S., & Yanchii, R. (2018). Changes in DNA integrity and gene expression in ovarian follicular cells of lipopolysaccharide-treated female mice. *Pharmacological Reports*, 70(6), 1146-1149. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.06.005>
- [6] Kondratyuk, K. O., Bodnar, P. M., Lysianuy, N. I., Belska, L. M., Lysiana, T. O., & Ponomariova, I. G. Osoblyvosti dysbiotychnykh porushen u patsientiv z tsukrovym diabetom 2-ho typu ta nealkoholnoiu zhvroboiu khvorobou pechinky [Features of dysbiotic disturbances in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease]. *Simeina Medytsyna*, 3, 181-185. [in Ukrainian].
- [7] Varma, M. C., Kusminski, C. M., Azharian, S., Gilardini, L., Kumar, S., Invitti, C., & McTernan, P. G. (2016). Metabolic endotoxaemia in childhood obesity. *BMC Obesity*, 3(3). <https://doi.org/10.1186/s40608-016-0083-7>
- [8] Sakaguchi, S., & Furusawa, S. (2006). Oxidative stress and septic shock: metabolic aspects of oxygen-derived free radicals generated in the liver during endotoxemia. *Fems Immunology and Medical Microbiology*, 47(2), 167-177. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2006.00072.x>
- [9] Babanin, A. A., Zaharova, A. N., Tovazhnyanskaya, E. L., Malev, A. L., Kaliberdenko, V. B., & Radzivil, P. N. (2012). Biochemical markers of the oxidising stress at an endotoxic lesion of a liver. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna*, 1, 44-47. [in Russian].
- [10] Drel, V. R., Shymanskyi, I. O., Sybirna, N. O., & Veliky, M. M. (2011). Role of parp and protein poly-ADP-ribosylation process in regulation of cell functions. *Ukrain 'Skiy Biokhimichnyi Zhurnal*, 83(6), 5-34.
- [11] Bai, P. (2015). Biology of Poly(ADP-Ribose) Polymerases: The Factotoms of Cell Maintenance. *Molecular Cell*, 58(6), 947-958. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.01.034>
- [12] Kapoor, K., Singla, E., Sahu, B., & Naura, A. S. (2015). PARP inhibitor, olaparib ameliorates acute lung and kidney injury upon intratracheal administration of LPS in mice. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 400(1-2), 153-162. <https://doi.org/10.1007/s11010-014-2271-4>
- [13] Sriram, C. S., Jangra, A., Gurjar, S. S., Mohan, P., & Bezbaruah, B. K. (2016). Edaravone abrogates LPS-induced behavioral anomalies, neuroinflammation and PARP-1. *Physiology & Behavior*, 154, 135-144. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.10.029>
- [14] PARP inhibition protects against alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis / P. Mukhopadhyay et al. *Journal of Hepatology*. 2017. Vol. 66, Iss. 3. P. 589-600. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.10.023>
- [15] Камышников, В. С. (2009). (3rd ed.). *Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике*. Moscow: MEDpress-Infoform.
- [16] Giustarini, D., Fanti, P., Matteucci, E., & Rossi, R. (2014). Micro-method for the determination of glutathione in human blood. *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 964, 191-194. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2014.02.018>
- [17] Bielenichev, I. F., Levytskyi, E. L., Hubskey, Yu. I., Kovalenko, S. I., & Marchenko, O. M. (2002). Antyoksydantna systema zachystu orhanizmu (ohliad) [Antioxidant system of body protection (review)]. *Sovremennye problemy toksikologii*, 3, 24-29. [in Ukrainian].
- [18] Sribna, V. O., Grushka, N. G., Martynova, T. V., Makogon, N. V. (2016). Funktsionalna aktivnist klitin urodzhenoho imunitetu pry inhibuvanni poli(adf-rybozo)polimerazy za umov eksperymentalnoi imunokompleksnoi patolohii [Functional activity of innate immunity cells under poly(adp-ribose) polymerase inhibition in conditions of experimental immune complex-mediated pathology]. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna*, 2 (71), 189-193. [in Ukrainian].