

УДК 577.122.8

DOI 10.17721/1728.2748.2023.92.27-32

Ю. Швець, студ.,
В. Конопельнюк, канд. біол. наук,
Т. Фалалєєва, д-р біол. наук

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

СТАТЕВІ ВІДМІННОСТІ РІВНІВ МАРКЕРІВ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ОЖИРІННЯМ ЗА УМОВ ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ОРЛІСТАТУ ТА БІОНАНОКОМПЗИТУ НА ОСНОВІ ПАЖИТНИКА

Ожиріння – комплексне захворювання, пов'язане з надлишковою кількістю жиру в організмі. Як правило, воно спричинене надмірним споживанням їжі та малою фізичною активністю. Зумовлене висококалорійним харчуванням, ожиріння може виникати у осіб обох статей, але більш виражені зміни показників крові, пов'язані з цим захворюванням, частіше у чоловіків. Проте гендерні особливості механізмів розвитку ожиріння маловідомі. Тому метою нашого дослідження було визначення статево-специфічної реакції на вміст молекул середньої маси й олігопептидів у сироватці крові щурів за умов споживання висококалорійної дієти та за умов введення біонанокмпозиту на основі фенугреку й орлістату. Для цього ми використовували модифікований метод Габриляян і математичнообробку та статистичний аналіз отриманих результатів.

Ключові слова: ожиріння, молекули середньої маси, біонанокмпозит, фенугрек, орлістат, висококалорійна дієта.

Вступ. Ожиріння – це хронічне багатофакторне метаболічне захворювання, що характеризується надмірним накопиченням жирової тканини в організмі й підвищеним ризиком розвитку супутніх захворювань [1, 2]. Проблема ожиріння актуальна незалежно від соціальної та професійної належності, зони проживання, віку і статі. В економічно розвинених країнах майже 50 % населення мають надлишкову вагу, із них 30 % страждають на ожиріння, при цьому жінки частіше [3].

Біологічні рідини організму при патологічних процесах характеризуються високим вмістом метаболітів ліпідів і вуглеводів, а також аномальних сполук, які токсично діють на клітини печінки, нирок і мозку [4, 5]. Більшість цих токсинів належить до молекул середньої маси (МСМ). Явище, яке отримало назву синдрому ендогенної інтоксикації (CEI), характеризується декількома неспецифічними виявами інтоксикації організму, що виникає при патологічних станах із запальними ефектами. МСМ – гетерогенна група речовин різної хімічної природи з молекулярною масою 500–5000 Да. Основна частина цих сполук – олігопептиди, які є продуктами деградації білків сироватки крові. Загалом олігопептиди, що належать до МСМ, мають вазо-, кардіо-, нейро- та імуносупресивні властивості, впливають на безліч метаболічних процесів тощо [6]. Оскільки МСМ є маркером інтоксикації, ступінь підвищення вмісту МСМ свідчить про тяжкість захворювання та його ускладнення, а також відображає ефективність лікування.

Лікування ожиріння включає кілька терапевтичних стратегій, а саме обмеження споживання калорій і збільшення фізичної активності, блокування всмоктування поживних речовин у кишечнику, модуляцію метаболізму жирів, регуляцію внутрішньоклітинної сигналізації в жировій тканині й контроль центру насичення. Але численні ліки, які протягом багатьох років використовувалися для мінімізації ожиріння, на сьогодні вилучені через їхні серйозні побічні ефекти. Тому необхідним є пошук нових речовин і стратегій для ефективного лікування, профілактики ожиріння й супутніх захворювань. Компоненти натуральних рослинних продуктів широко використовуються як діючі речовини лікарських засобів. Зокрема, джерелом для відкриття нових терапевтичних засобів для боротьби з ожирінням є харчові добавки [7]. *Trigonella foenum-graecum*, або пажитник – це рослина, яка використовується у фітотерапії. Препарати на основі пажитника виявляють гіполіпемічний ефект, гіпоглікемічний ефект, мають анти-

оксидантні властивості [8]. Лікарські препарати на основі пажитника можуть зменшити масу тіла й жирову масу, стимулюючи перистальтику кишечника та пригнічуючи реабсорбцію з нього вуглеводів і жирних кислот [9].

Індивідуальні відмінності в схильності до розвитку ожиріння, неоднаковість у будові тіла й розподілі жирових відкладень, споживання висококалорійної їжі спричиняють розвиток супутніх захворювань, пов'язаних з ожирінням [10–12]. Розвиток ожиріння у представників різних статей може відбуватися за відмінними механізмами і, як наслідок, потребувати використання різних терапевтичних підходів. Відомо, що асоційовані з ожирінням гіперглікемія, гіперхолестеринемія, інсулінорезистентність і гіперлептинемія більш виражені у чоловіків [13]. Водночас наразі маловідомі гендерні особливості механізмів розвитку ожиріння та пов'язаних з ним станів, оскільки в більшості експериментів зі створення моделей ожиріння на тваринах використовується лише одна стаття – чоловіча. Тому метою нашого дослідження було визначення статево-специфічної реакції на вміст МСМ і олігопептидів у сироватці крові щурів за умов споживання ВКД та за умов введення біонанокмпозиту на основі фенугреку й орлістату.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на 72 щурах (самцях і самках), розділених на шість груп по шість тварин у кожній – самці та шість груп по шість тварин у кожній – самки. Тварин кожної експериментальної групи окремо розміщували в поліпропіленових клітках у кімнаті з чистим повітрям, температурою $22 \pm 3^\circ \text{C}$, циклом 12 год світла/12 год темряви та відносною вологістю $60 \pm 5\%$.

Тварин було розділено на групи:

1 – контрольна група тварин, яка перебувала на стандартному раціоні харчування;

2 – контрольна група, яка знаходилася на стандартному раціоні харчування й отримувала біонанокмпозит (БНК);

3 – контрольна група, яка була на стандартному раціоні харчування та отримувала орлістат (Орл);

4 – тварини, які споживали висококалорійний корм (ВКД);

5 – тварини, які вживали ВКД та біонанокмпозит (БНК);

6 – тварини, які споживали ВКД та отримували орлістат (Орл) [14].

Із 77 по 98 день групи 2 і 5 отримували біонанокмпозит на основі TFG (150 мг/кг маси тіла перорально), тоді як групи 3 і 6 отримували орлістат (10 мг/кг маси тіла

перорально) [15]. Споживання їжі та води вимірювали щодня в один і той самий час (з 9:00 до 10:00 год), а масу тіла визначали один раз на тиждень.

На 99-й день кров збирали з ретроорбітального сплетення щурів і сироватку відокремлювали центрифугуванням при 3000 об/хв протягом 15 хв. Зразки сироватки зберігали при -80 °С до аналізу.

Дослідження вмісту молекул середньої молекулярної маси проводили за методом Габриелян із модифікаціями [16]. Метод ґрунтується на осадженні високомолекулярних пептидів і білків біологічних рідин під впливом трихлороцтової кислоти і кількісним визначенням пептидів середньої молекулярної маси.

У центрифужні пробірки вносили 1 мл сироватки та 0,5 мл розчину ТХО (100 г/л), перемішували й центрифугували протягом 30 хв при 3000 г. Відбирали по 0,5 мл супернатанту і вносили у пробірки з 4,5 мл дистильованою водою. Визначення обсорбції проводили при 254 нм. Уміст МСМ представлений в ум. од./мл сироватки. Уміст олігопептидів у складі МСМ визначали за рівнем білка в надосаді, він представлений в ум. од./мг білка.

Математичну обробку й аналіз отриманих експериментальних даних проводили за допомогою комп'ютерного пакету для обробки та аналізу статистичної інформації Statistica 8.0. Для перевірки гіпотез щодо рівності генеральних середніх двох незалежних, незв'язаних вибірок використовували t-критерій Стьюдента з попередньою перевіркою нормальності розподілу змінних. Різницю між показниками вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Отримані результати наведені у вигляді $M \pm SD$ (середнє арифметичне \pm стандартна (середньоквадратична) похибка середнього).

Результати та їх обговорення. Результати досліджень свідчать про значне підвищення рівня МСМ у крові щурів обох статей, які отримували висококалорійну дієту, що вказує на розвиток синдрому ендогенної інтоксикації. Більш виражені зміни рівня цього маркера виявлені у самок (рис. 1).

Застосування як орлістату, так і біонанокомпозиту на основі пажитника усуває вияви СЕІ, про що свідчить значне зниження рівня МСМ у самок і поява відповідної тенденції у самців.

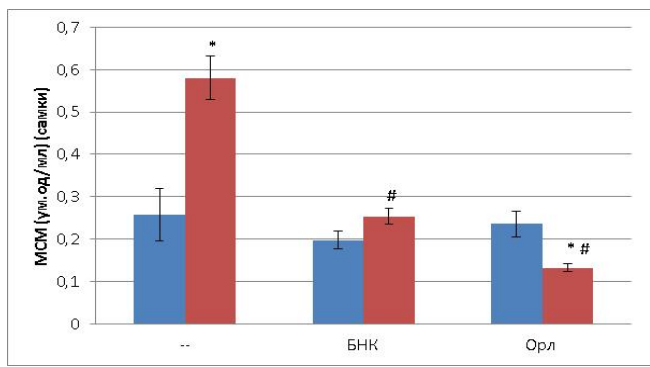
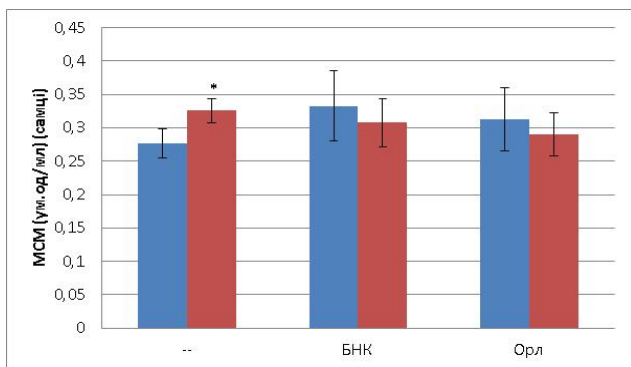


Рис. 1. Уміст молекул середніх мас у сироватці крові щурів обох статей за умов споживання висококалорійного корму та введення біонанокомпозиту й орлістату (синій колір – тварини, які споживали стандартний корм, червоний колір – тварини, які споживали висококалорійний корм)

У сироватці крові щурів-самців, які отримували висококалорійну дієту, спостерігається більше підвищення рівня олігопептидної фракції МСМ порівняно зі щурами іншої статі (рис. 2).

Аналізуючи літературні дані, можна припустити, що однією із причин відсутності таких змін у самок разом із більш вираженим підвищенням рівня МСМ може бути наявність статевих відмінностей у якісному складі

молекул середньої маси, а саме – переважання у самок непептидних МСМ, у тому числі похідних жирних кислот і ТАГ [17]. Згідно з літературними даними вважається, що накопичення пептиду МСМ, до складу якого входять продукти розпаду сироваткових білків і фрагментів колагену, є результатом підвищеної активності протеолітичних ферментів [18, 19].

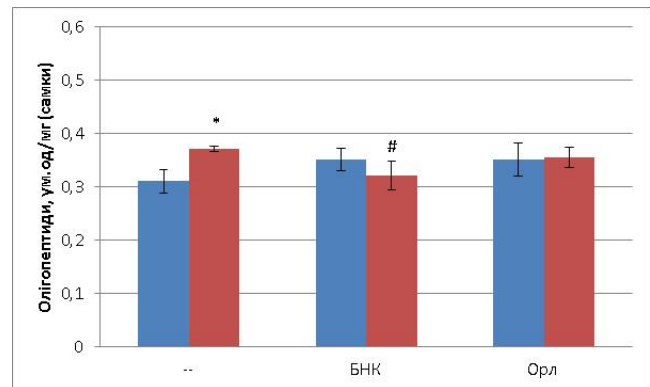
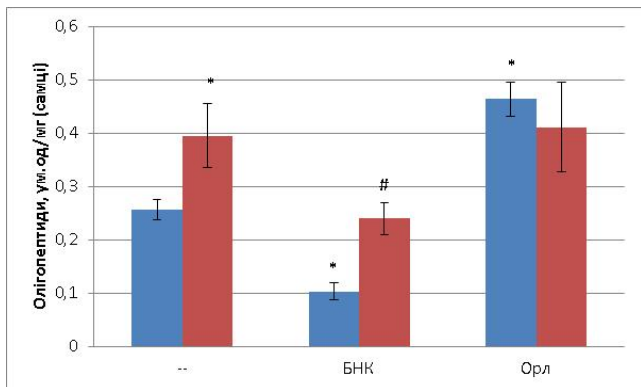


Рис. 2. Уміст олігопептидів у сироватці крові щурів обох статей за умов споживання висококалорійного корму та введення біонанокомпозиту й орлістату (синій колір – тварини, які споживали стандартний корм, червоний колір – тварини, які споживали висококалорійний корм)

Згідно з літературними джерелами, ожиріння й супутні захворювання пов'язані з підвищенням рівня протеолізу [20]. Крім того, є дані про те, що окислювальний стрес відіграє провідну роль у патогенезі ожиріння. Він відбувається в різних тканинах і забезпечує зниження рівня глутатіону та активності антиоксидантних ферментів з одночасним посиленням переокисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і окисної модифікації білків, зокрема їхнього карбонілювання [21]. Одним із наслідків окисної модифікації білків є підвищена чутливість модифікованих білків до протеолізу. За даними літератури, ожиріння характеризується підвищенням карбонілювання білків, причому рівні карбонільованих білків позитивно корелюють з індексом маси тіла (ІМТ). Активація вільнорадикального окиснення призводить до ендогенної інтоксикації та збільшення вмісту в крові молекул середньої маси [22, 23]. Іншою причиною підвищення вмісту МСМ при ожирінні може бути порушення видільної здатності нирок [24].

Літературні дані свідчать, що розвиток ураження нирок при ожирінні має кілька стадій. Однією з перших змін у нирках у відповідь на ожиріння є розвиток клубочкової гіперфільтрації. Наступні стадії хвороби нирок, асоційованої з ожирінням, характеризуються зниженням ШКФ унаслідок гіпертрофії та гіперплазії клубочкових клітин, розвитком запалення й окисного стресу [25]. Початкові етапи ураження нирок при ожирінні супроводжуються характерними змінами подоцитів. Іншими явищами, що обговорюються в літературі, які супроводжують прогресування захворювання нирок при ожирінні, є проліферація мезангіоцитів, інфільтрація ниркової тканини макрофагами й подальша стимуляція цими клітинами потужного синтезу компонентів позаклітинного матриксу [26].

Результати наших досліджень свідчать про відсутність суттєвих змін вмісту МСМ у щурів-самців при профілактичному застосуванні орлістату та БНК на основі пажитника: вміст МСМ у сироватці крові щурів за умов висококалорійної дієти при застосуванні обох сполук істотно не відрізняються від контрольних значень (рис. 1).

Водночас спостерігалися потужні зміни у фракції олігопептидів. Застосування орлістату не тільки не знижує рівень продуктів деградації білків у щурів-самців на висококалорійній дієті, але й викликає їхнє сильне утворення в контрольній групі. Поясненнями цьому можуть бути побічні ефекти цього препарату. Крім стеатореї – загальновідомого наслідку орлістату – кілька досліджень указують на порушення окисно-відновного балансу в організмі при його застосуванні шляхом зниження рівня глутатіону і, відповідно, глутатіонзалежної системи антиоксидантного захисту. Відповідно до літературних даних, через пригнічення реабсорбції жиру в кишечнику порушується споживання важливих неферментативних антиоксидантів, таких, як вітамін А та Е [27]. Розвиток окислювального стресу, сприяючи окислювальній модифікації білків, може брати участь у посиленні їхнього катаболізму.

Аналізуючи літературні дані з цього питання, іншими побічними ефектами орлістату є розлади печінки й гостре ураження нирок. Орлістат може викликати гостре ураження нирок шляхом стимуляції кишкової гіпероксалурії, яка також спостерігається у пацієнтів із порушенням всмоктування жирів. Жири, що не всмоктуються в тонкій кишці, утворюють кальцієві мила, які зменшують всмоктування вільного кальцію в кишечнику. У результаті кальцій не може зв'язувати оксалати в кишечнику, що призводить до посилення реабсорбції оксалатів. Це, у свою чергу,

викликає посилене виведення оксалатів із сечею. Перенасичення каналцевої рідини оксалатами є фактором ризику утворення преципітатів оксалату кальцію, що може спровокувати розвиток гострого ураження нирок. Ряд повідомлень свідчить про те, що вплив орлістату спричиняє зниження клубочкової фільтрації, що також сповільнює виведення олігопептидів з організму [28].

Ми також виявили значне зниження рівнів МСМ, але жодних подібних змін не знайдено у фракції олігопептидів у самок щурів, які отримували висококалорійну дієту з орлістатом. Це може вказувати на статеві відмінності у складі МСМ, а саме переважання у самок непептидних МСМ, у тому числі фрагментів ліпідів. Таке припущення можливе в зв'язку з тим, що ці сполуки не виводяться з організму із сечею, тому їхній вміст у крові не залежить від функціонального стану нирок. Орлістат, діючи як інгібітор панкреатичної ліпази, запобігає гідролізу екзогенних ТАГ і всмоктуванню їхніх компонентів, а шляхом пригнічення активності синтази жирних кислот – знижує ендогенну генерацію жирних кислот і тим самим пригнічує утворення похідних ліпідів, які належать до МСМ.

Результати наших досліджень указують на наявність статевих відмінностей у рівнях олігопептидної фракції МСМ. Дійсно, на відміну від самців, самки, які отримували висококалорійну дієту, характеризуються менш швидким збільшенням вмісту олігопептидів, а в контрольній групі не спостерігалось значного стимульованого орлістатом підвищення рівня олігопептидів. Можливим поясненням цього факту може бути більша стійкість жіночих нирок до пошкоджень як за умови висококалорійної дієти, так і при застосуванні орлістату.

Виявлене в наших дослідженнях підвищення вмісту олігопептидів у контрольній групі щурів-самців за умов застосування орлістату може – принаймні частково – бути спричинене синергічним ефектом андрогену й орлістату на рівні оксалатів у сечі, які у разі надмірного накопичення сприяють утворення кристалів оксалату кальцію; подальша агрегація кристалів та їхня взаємодія із клітинами каналців нефронів викликають пошкодження цих клітин. Самці мають вищу здатність до кристалоутворення завдяки стимулюючій дії андрогену на експресію p22-Phox субодиниці НАДФН-оксидази в нирках. Крім того, андрогени стимулюють біосинтез оксалатів шляхом посилення експресії гена гліколатоксидази – пероксисомального ферменту печінки, який каталізує окиснення гліколатів і таким чином генерує гліоксилат – безпосередній попередник оксалату [29].

На відміну від орлістату, біонанокомпозит на основі пажитника суттєво знижує сироватковий рівень олігопептидів у щурів-самців контрольної групи та щурів обох статей, які отримували висококалорійну дієту. В останньому випадку значення цього показника істотно не відрізняється від нормальних рівнів. Ці ефекти можна пояснити особливостями дії речовин, що входять до складу пажитника, на різні ланки метаболізму.

Основними компонентами препарату на основі пажитника є три сполуки – діосгенін, 4-гідроксиізолейцин і компоненти фракції розчинних харчових волокон пажитника – галактоманнани. Ці сполуки виявляють потужний вплив на метаболізм глюкози та ліпідів, сигнальну систему інсуліну, функціональний стан печінки й нирок, розвиток запальних процесів [30]. Уважається, що діосгенін ефективний проти різноманітних патологій, оскільки він нормалізує гомеостаз глюкози, має гепато-

протекторну дію та зменшує вияви окисного стресу й запалення [31]. Галактоманнани є основними компонентами волокон пажитника. За структурою – це полісахариди, що складаються із залишків манози та галактози. Галактоманнани мають властивість підвищувати в'язкість, коли вони розчиняються у воді, утворюючи таким чином в'язкий гель у кишечнику. Типовими ефектами цих сполук є посилення перистальтики кишечника, пригнічення ферментів, що гідролізують ліпіди й вуглеводи у шлунково-кишковому тракті, та як наслідок – пригнічення всмоктування жирних кислот і глюкози та, відповідно, усунення гіперліпідемії й гіперглікемії. Іншою напрямленістю дії цих сполук є їхня здатність зв'язувати жовчні кислоти – необхідні компоненти міцел; останні також включають холестерин і жирні кислоти, які транспортуватимуться через мембрану ентероцитів.

Волокна пажитника також уповільнюють розвиток атеросклерозу через зниження рівня ЛПНЩ, окислених ЛПНЩ і гомоцистеїну з одночасним збільшенням кількості глутатіону та α -токоферолу. Іншою позитивною дією галактоманнів є їхня захисна дія на функцію печінки й нирок [30].

Таким чином, можна припустити, що однією з можливих причин позитивного впливу БНК на основі пажитника на рівень олігопептидів, а отже, і на вияв СЕІ може бути загальна нормалізація метаболізму у самців і самок щурів як контрольної групи, так і під час лікування висококалорійною дієтою. Ще однією можливою причиною, яка потребує подальших досліджень, зниження пептидних маркерів СЕІ при використанні БНК є потужні антиоксидантні властивості пажитника завдяки наявності таких компонентів, як поліфеноли та біофлавоноїди, сапоніни, вітаміни, селен та інші. Численні дослідження показують, що компоненти пажитника мають здатність поглинати АФК, пригнічувати процеси перекисного окиснення ліпідів і сприяти ферментативним функціям антиоксидантів [32]. Профілактичне застосування пажитника також покращує функцію нирок за рахунок значного зниження загального вмісту кальцію в нирковій тканині, зменшення процесів кальцифікації, підвищення рівня антиоксидантного захисту, зменшення виявів окислювального стресу, включаючи пригнічення перекисного окиснення ліпідів [33].

Висновки. Показано підвищення рівня маркерів синдрому ендогенної інтоксикації – молекул середньої маси й олігопептидів – у сироватці крові щурів з експериментальним ожирінням, що може бути наслідком як інтенсивного протеолізу, так і порушення видільної здатності нирок. Більш виражені зміни рівня МСМ виявляються у самок щурів, а вмісту олігопептидів – у самців. Це може свідчити про наявність статевих відмінностей у якісному складі МСМ, а саме про переважання непептидних МСМ у самок, у тому числі похідних жирних кислот і ТАГ. Лікування щурів обох статей орлістатом і БНК підтримує вміст МСМ у межах норми.

Результати проведених нами досліджень указують на існування статевих особливостей впливу орлістату на вміст олігопептидів у сироватці крові. Застосування орлістату викликає підвищення вмісту олігопептидів як у контрольній групі щурів-самців, так і в щурів-самок у умовах ВКД, що може бути спричинено вираженими побічними ефектами цього препарату на структуру й функціональну активність нирок за рахунок стимуляції розвитку гіпероксалурії та окислювального стресу. На відміну від самок, самки за умов ВКД характеризуються менш

швидким підвищенням вмісту олігопептидів, а в контролі не спостерігається істотного стимульованого орлістатом підвищення вмісту олігопептидів. Можливим поясненням цього факту може бути більша стійкість нирок самок до пошкоджень як в умовах ВКД, так і при застосуванні орлістату. Зниження рівня МСМ, яке спостерігається у самок щурів, які отримували орлістат за умов ВКД, разом із відсутністю подібних змін у фракції олігопептидів, підтверджує існування статевих відмінностей у складі МСМ, таких, як поширеність у самок непептидних МСМ, у тому числі фрагментів ліпідів, рівень яких у крові не залежить від функціонального стану нирок, оскільки вони не виводяться з організму зі складом сечі.

Застосування БНК на основі фенугреку знижує рівень олігопептидів у щурів-самок контрольної групи та нормалізує зазначений показник у щурів обох статей в умовах експерименту. Одним із пояснень цього може бути наявність у пажитнику активних інгредієнтів, які можуть підвищувати антиоксидантний захист і, поряд із нормалізацією ліпідного й вуглеводного обміну, покращувати роботу органу, що забезпечує вивільнення ендогенних токсинів, які належать до олігопептидів.

Виявлені нами статеві відмінності в сироваткових рівнях маркерів СЕІ можуть бути зумовлені особливостями впливу статевих гормонів на функціональний стан нирок. Тому в самців за умов висококалорійного харчування характерний швидкий і виражений розвиток гломерулосклерозу і фіброзу нирок, а у самок є більш стійкими до прогресування ниркової патології. Отже, стать може бути одним із факторів, що визначають прогресування ураження нирок.

Список використаних джерел

- Ogden C. L. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2011-2014 / C. L. Ogden, M. D. Carroll, C. D. Fryar, K. M. Flegal // *NCHS Data Brief*. – 2015. – № 219. – P. 1–8.
- Cawley J. The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach / J. Cawley, C. Meyerhoefer // *J. Health Econ.* – 2012. – № 31. – P. 219–230.
- Panuganti K. K. Obesity / K. K. Panuganti, M. Nguyen, R. K. Kshirsagar // *Stat Pearls Publishing*. – 2022.
- Вміст молекул середньої маси та олігопептидів у крові та тканинах щурів за умов розвитку кислотного опіку стравоходу / Т. Коваль, Т. Ішук, Я. Раецька та ін. // *Біологічні системи*. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 144–148.
- Нетюхайло Л. Молекули середньої маси – маркери ендогенної інтоксикації при експериментальній опіковій хворобі / Л. Нетюхайло // *Сучасні проблеми токсикології*. – 2005. – № 3. – С. 57–58.
- Mykolenko A. Changes of concentration of middle mass molecules in blood serum in the early days of isolated orthopedic trauma complicated by blood loss / A. Mykolenko // *Deutscher Wissenschaftsverlag – German Science Herald*. – 2016. – № 2. – P. 16–18.
- Kumar P. Common medicinal plants with antiobesity potential: A special emphasis on fenugreek / P. Kumar, U. Bhandari // *AncSci Life*. – 2015. – Vol. 35. – № 1. – P. 58–63.
- Akbari M. Physiological and pharmaceutical effect of fenugreek: a review / M. Akbari, H. Rasouli, T. Bahdor // *IOSR Journal of Pharmacy (IOSRPHR)*. – 2012. – Vol. 2, № 4. – P. 49–53.
- Geetha M. Effect of Fenugreek on Total Body and Organ Weights: A Study on Mice / M. Geetha, S. Reddy, A. Krupanidhi [et al.] // *Pharmacology online*. – 2011. – Vol. 3. – P. 747–752.
- Allerton T. D. High-fat diet differentially regulates metabolic parameters in obesity-resistant S5B/PI rats and obesity-prone Osborne-Mendel rats / T. D. Allerton, S. D. Primeaux // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2015. – P. 1–10.
- Calabrò P. The role of adiposity as a determinant of an inflammatory milieu / P. Calabrò, G. Limongelli, G. Pacileo [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2008. – № 9. – P. 450–460.
- Poret J. M. High fat diet consumption differentially affects adipose tissue inflammation and adipocyte size in obesity-prone and obesity-resistant rats / J. M. Poret, F. Souza-Smith, S. J. Marcell [et al.] // *Int. J. Obes.* – 2018. – № 42. – P. 535–541.

13. Hwang L. Sex Differences in High-fat Diet-induced Obesity, Metabolic Alterations and Learning, and Synaptic Plasticity Deficits in Mice / L. Hwang, C. Wang, T. Li [et al.] // *Obesity*. – 2010. – Vol. 18, № 3. – P. 463–469.

14. Shen H. Vitamin E regulates adipocytokine expression in a rat model of dietary-induced obesity / H. Shen, Q. Tang, J. Huang // *Exp Biol Med*. – 2010. – № 235. – P. 47–51.

15. Bionanocomposite prevents body weight gain in high calorie diet – obese rats / V. V. Konopelnyuk, I. I. Goloborodko, M. O. Tymoshenko, L. I. Ostapchenko // *IJHSR*. – 2016. – Vol. 6, № 4. – P. 354–361.

16. The content of middle mass molecules and oligopeptides in the blood and tissues of rats under conditions of acid burn of the esophagus / T. V. Koval, T. V. Ishchuk, Ya. B. Raetska [et al.] // *Bioloichni systemy*. – 2015. – Vol. 7, № 2. – P. 143–148.

17. Гембаровський М. В. Особливості патогенетичних механізмів ендогенної інтоксикації у щурів за умови гострого отруєння парацетамолом на тлі харчової деривації / М. В. Гембаровський, І. М. Кліш, М. І. Марущак // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2013. – Т. 1. – Вип. 1 (98). – С. 88–91.

18. Hua Y. Proteases in cardiometabolic diseases: Pathophysiology molecular mechanisms and clinical applications / Y. Hua, S. Nair // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. – 2015. – Vol. 1852, № 2. – P. 195–208.

19. Van Hul M. Redpouction of adipose tissue mass by matrix metalloproteinase inhibition / M. Van Hul, R. Lijnen // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2011. – P. 11888–11896.

20. Jensen M. Protein metabolism in obesity: effects of body fat distribution and hyperinsulinemia on leucine turnover / M. Jensen, M. Haymond // *Am J Clin Nutr*. – 1991. – Vol. 53, № 1. – P. 172–176.

21. Noeman S. Biochemical Study of Oxidative Stress Markers in the Liver, Kidney and Heart of High Fat Diet Induced Obesity in Rats / S. Noeman, H. Hamooda, A. Baalash // *Diabetology&Metabolic Syndrome*. – 2011. – P. 3–17.

22. Гордієнко Л. Протеїназно-інгібіторний потенціал та вільно-радикальні процеси у тканинах слинних залоз щурів за умов глутамат-індукованого ожиріння / Л. Гордієнко // *Вісник ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія"*. – Т. 13. – Вип. 4 (44). – С. 82–84.

23. Kesh S. High-fat diet-induced oxidative stress and its impact on metabolic syndrome: a review / S. Kesh, D. Sarkar, K. Manna // *Asian J Pharm Clin Res*. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 47–52.

24. Hetman O. Determination of amino acids and protein metabolism indices in patients with arterial hypertension / O. Hetman // *Ліки України*. – 2014. – Т. 21, № 4. – С. 87–89.

25. Громнацька Н. Асоціації кластерів метаболічного синдрому і структурно-функціональних змін нирок у дітей / Н. Громнацька // *Буковинський медичний вісник*. – 2013. – Т. 17, № 4. – С. 49–54.

26. Дідушко О. Вплив ожиріння на функцію нирок у хворих на гіпотиреоз / О. Дідушко // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. – 2016. – Т. 53, № 1. – С. 41–46.

27. Vincent H. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans / H. Vincent, A. Taylor // *International Journal of Obesity*. – 2006. – Vol. 30. – P. 400–418.

28. Beyea M. Does orlistat cause acute kidney injury? / M. Beyea, A. Garg, M. Weir // *Ther Adv Drug Saf*. – 2012. – Vol. 3, № 2. – P. 53–57.

29. Liang L. Androgen Receptor Enhances Kidney Stone-Ca Ox Crystal Formation via Modulation of Oxalate Biosynthesis & Oxidative Stress / L. Liang, L. Li, J. Tian [et al.] // *Molecular Endocrinology*. – 2014. – Vol. 28, № 8. – P. 1291–1303.

30. Fuller S. Diosgenin in 4-Hydroxyisoleucine, and Fiber from Fenugreek: Mechanisms of Actions and Potential Effects on Metabolic Syndrome / S. Fuller, J. Stephens // *Adv Nutr*. – 2015. – Vol. 6. – P. 189–197.

31. "Middle molecules" – Endotoxins of peptide nature / S. Galaktionov, V. Nikolaichik, V. Tseitin, L. Mikhneva // *Pharm. Chem. J*. – 1983. – Vol. 17, № 11. – P. 759–765.

32. Khorshidian N. Fenugreek: Potential Applications as a Functional Food and Nutraceutical / N. Khorshidian, M. Asli, M. Arab [et al.] // *Nutrition and Food Sciences Research*. – 2016. – Vol. 3, № 1. – P. 5–16.

33. Laroubi A. Prophylaxis effect of *Trigonella foenum-graecum* L. seeds on renal tone formation in rats / A. Laroubi, M. Touhami, L. Farouk [et al.] // *Phytotherapy Research*. – 2007. – Vol. 21, № 10. – P. 921–925.

References

1. Ogden C.L., Carroll M.D., Fryar C.D., Flegal K.M. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2011-2014. *NCHS data brief*. 2015;1–8.

2. Cawley J., Meyerhoefer C. The medical care costs of obesity: an instrumental variables approach. *J. Health Econ*. 2012; (31): 219–230.

3. Panuganti K.K., Nguyen M., Kshirsagar R.K. *Obesity*. Stat Pearls Publishing. 2022.

4. Koval T.V., Ishchuk T.V., Rayetska Y.B., Savchuk A.N., Ostapchenko L.I. [The middle mass molecules and oligopeptides content in rat blood and tissues under the acid esophagus burn conditions]. *Biological Systems*. 2015; 2 (7): 144-148. Ukrainian.

5. Netiukhailo L. [The middle mass molecules are markers of endogenous intoxication in experimental burn disease]. *Modern Toxicological Aspects*. 2005; (3): 57-58. Ukrainian.

6. Mykolenko A. Changes of concentration of middle mass molecules in blood serum in the early days of isolated or thopedictrauma complicated by blood loss. *Deutscher Wissenschaftsverlag – German Science Herald*. 2016; (2): 16-18.

7. Kumar P., Bhandari U. Common medicinal plants with antiobesity potential: A special emphasis on fenugreek. *AncSci Life*. 2015; 1 (35): 58–63.

8. Akbari M., Rasouli H., Bahdor T. Physiological and pharmaceutical effect of fenugreek: a review. *IOSR Journal of Pharmacy (IOSRPHR)*. 2012; 4 (2): 49-53.

9. Geetha M., Reddy S., Krupanidhi A., et al. Effect of Fenugreek on Total Body and Organ Weights: A Study on Mice. *Pharmacology online*. 2011;(3): 747-752.

10. Allerton T.D., Primeaux S.D. High-fat diet differentially regulates metabolic parameters in obesity-resistant S5B/Plrats and obesity-prone Osborne-Mendel rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 2015; 1–10.

11. Calabrò P., Limongelli G., Pacileo G., DiSalvo G., Golino P., Calabrò R. The role of adiposity as a determinant of an inflammatory milieu. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2008; (9): 450–460.

12. Poret J.M., Souza-Smith F., Marcell S.J., Gaudet D.A., Tzeng T.H., Braymer H.D., Harrison-Bernard L.M., Primeaux S.D. High fat diet consumption differentially affects adipose tissue inflammation and adipocyte size in obesity-prone and obesity-resistant rats. *Int. J. Obes*. 2018; (42): 535–541.

13. Hwang L., Wang C., Li T., et al. Sex Differences in High-fat Diet-induced Obesity, Metabolic Alterations and Learning, and Synaptic Plasticity Deficits in Mice. *Obesity*. 2010; 3(18): 463–469.

14. Shen H., Tang Q., Huang J. Vitamin E regulates adipocytokine expression in a rat model of dietary-induced obesity. *Exp Biol Med*. 2010; (235): 47–51.

15. Konopelnyuk V.V., Goloborodko I.I., Tymoshenko M.O., Ostapchenko L.I. Bionanocomposite prevents body weight gain in high calorie diet-obese rats. *IJHSR*. 2016; 6 (4): 354–361.

16. Koval T.V., Ishchuk T.V., Raetska Ya.B., Savchuk O.M., Ostapchenko L.I. [The content of middle mass molecules and oligopeptides in the blood and tissues of rats under conditions of acid burn of the esophagus]. *Bioloichni systemy*. 2015; 7 (2): 143-148. Ukrainian.

17. Hembrovskiy M.V., Klishch I.M., Marushchak M.I. [Peculiarities of pathogenetic mechanisms of endogenous intoxication in rats with acute paracetamol poison in gaga in the background of food derivation]. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2013; 1 (98): 88-91. Ukrainian.

18. Hua Y., Nair S. Proteases in cardiometabolic diseases: Pathophysiology, molecular mechanisms and clinical applications. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2015;2(1852): 195–208.

19. Van Hul M., Lijnen R. Redpouction of adipose tissue mass by matrix metalloproteinase inhibition. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2011; 11888–11896.

20. Jensen M., Haymond M. Protein metabolism in obesity: effects of body fat distribution and hyperinsulinemia on leucine turnover. *Am J Clin Nutr*. 1991; 1 (53): 172-176.

21. Noeman S., Hamooda H., Baalash A. Biochemical Study of Oxidative Stress Markers in the Liver, Kidney and Heart of High Fat Diet Induced Obesity in Rats. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2011; 3-17.

22. Hordienko L. [Proteinase-inhibitory potential and free radical processes in salivary gland and tissues of rats with glutamate-induced obesity]. *Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2013; 4 (44): 82-84. Ukrainian.

23. Kesh S., Sarkar D., Manna K. High-fat diet-induced oxidative stress and its impact on metabolic syndrome: a review. *Asian J Pharm Clin Res*. 2016; 1 (9): 47-52.

24. Hetman O. Determination of amino acids and protein metabolism indices in patients with arterial hypertension. *Medicine of Ukraine*. 2014; 4 (21): 87–89.

25. Hromnatska N. [Associations of clusters of metabolic syndrome and structural and functional changes of the kidneys in children]. *Bukovinian Medical Herald*. 2013; 4 (17): 49-54. Ukrainian.

26. Didushko O.M. [Influence of obesity on renal function in patients with hypothyroidism]. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2016; 1 (53): 41-46. Ukrainian.

27. Vincent H., Taylor A. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *International Journal of Obesity*. 2006;(30): 400–418.

28. Beyea M., Garg A., Weir M. Does orlistat cause acute kidney injury? *Ther Adv Drug Saf*. 2012; 2 (3): 53–57.

29. Liang L., Li L., Tian J., et al. Androgen Receptor Enhances Kidney Stone-Ca Ox Crystal Formation via Modulation of Oxalate Biosynthesis & Oxidative Stress. *Molecular Endocrinology*. 2014; 8 (28): 1291–1303.

30. Fuller S., Stephens J. Diosgenin, 4-Hydroxyisoleucine, and Fiber from Fenugreek: Mechanisms of Actions and Potential Effects on Metabolic Syndrome. *Adv Nutr*. 2015;(6): 189-197.

31. Galaktionov S., Nikolaichik V., Tseitin V., Mikhneva L. "Middle molecules" – Endotoxins of peptide nature. *Pharm. Chem. J.* 1983; 11 (17): 759-765.

32. Khorshidian N., Asli M., Arab M., et al. Fenugreek: Potential Applications as a Functional Food and Nutraceutical. *Nutrition and Food Sciences Research*. 2016; 1 (3): 5-16.

33. Laroubi A., Touhami M., Farouk L., et al. Prophylaxis effect of *Trigonella foenum graecum* L. seeds on renal stone formation in rats. *Phytotherapy Research*. 2007; 10 (21): 921–925.

Стаття надійшла: 27.02.23

Статтю надіслано на рецензування: 27.02.23

Статтю прийнято: 30.03.23

**Yu. Shvets, Student,
V. Konopelniuk, PhD (Biol.),
T. Falalyeyeva, Dr. Sci. (Biol.)
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine**

**SEX DIFFERENCES IN THE LEVELS OF MARKERS OF ENDOGENOUS INTOXICATION
IN RATS WITH EXPERIMENTAL OBESITY UNDER CONDITION OF PREVENTIVE ADMINISTRATION OF ORLISTAT
AND BIONANOCOMPOSITE BASED ON FENUGREEK**

Obesity is a complex disease involving an excessive amount of body fat. Obesity is generally caused by eating too much and physical activity too little. High-calorie diet-induced obesity occurs in both sexes, but more pronounced changes in blood parameters associated with this disease are more common in men. However, the gender-specific mechanisms of obesity development are little known. Therefore, the purpose of our study was to determine the sex-specific response to the content of the middle mass molecules and oligopeptides in the serum of rats under conditions of high-calorie diet consumption and after administration of a bionanocomposite based on fenugreek and orlistat. To do this, we used a modified Gabrielian method and mathematical processing and statistical analysis of the results.

Keywords: obesity, the middle mass molecules, bionanocomposite, fenugreek, orlistat, high-calorie diet.