

РЕФЕРАТ РОБОТИ
«МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ,
АСОЦІЙОВАНИХ З ОЖИРІННЯМ, ТА РОЗРОБКА МЕТОДІВ ЇХ
КОРЕКЦІЇ»

Представлено

Київським національним університетом імені Тараса Шевченка

у складі авторів:

доктора філософії в галузі біології, асистента кафедри біохімії

Нікітіної Наталії Сергіївни,

доктора філософії в галузі біології,

асистента кафедри цитології, гістології та репродуктивної медицини

Калмикової Олесі Олександрівни

Актуальність теми. Робота присвячена дослідженню механізмів розвитку, профілактики та лікуванню ускладнень цукрового діабету (ЦД) і метаболічного синдрому, які об'єднані гіперглікемічним станом. Гіперглікемія та порушення толерантності до глюкози розвиваються практично у всіх критичних станах і є частими проявами дії надлишкового стресу будь якого генезу. Зважаючи на те, що нині наша країна перебуває в умовах постійного стресу, викликаного війною росії проти України, зростає захворюваність на ЦД і метаболічний синдром. Поглиблюється гіперглікемія, а також зростає частота ускладнень та важкість перебігу вищезазначеної патології.

Поширення ЦД в промислово-розвинутих країнах складає 6-7% і має тенденцію до збільшення демографії. Якщо раніше стверджувалося, що з кожним роком кількість хворих на ЦД збільшується на 3 млн осіб, то нині ця чисельність сягає 5,5 млн. Щороку в світі вмирає близько 4 млн людей унаслідок діабету. За результатами багатьох епідеміологічних досліджень встановлено, що частота діабетичної полінейропатії (ДП) при всіх типах ЦД наближується до 100 %. ДП призводить до зниження якості життя і інвалідизації. Незважаючи на те що більшість механізмів розвитку ДП вивчено, біомеханічні параметри скорочення скелетних м'язів за даної патології є не дослідженими. Висока поширеність цього ускладнення ЦД та проблема його лікування свідчить про актуальність обраної теми.

Найпоширенішою причиною виникнення ЦД та метаболічного синдрому є ожиріння, викликане споживанням висококалорійної дієти. Тому, друга частина присвячена дослідженню механізмів виникнення та можливих шляхів терапії ожиріння.

Показано, що при ожирінні порушується циркадна ритміка секреції лептину. При спробах нормалізувати секрецію адипокінів введенням мелатоніну були отримані неоднозначні дані, які залежали від способу, тривалості та часу його застосування (ранкове, вечірнє або безперервне введення через питну воду). Така залежність пояснюється різною чутливістю (щільністю, спорідненістю) рецепторів до мелатоніну впродовж доби, проте механізм такої регуляції досі залишається до кінця не зрозумілим. Мелатонін – гормон епіфіза, що регулює добові і сезонні фотоперіодичні ритми тварин. Його основною функцією вважається залучення до виміру тривалості світлового дня і, відповідно, до сезонного приурочення розмноження, зміни метаболізму та поведінки. Проте, дослідження останніх років свідчать, що мелатонін має ряд інших функцій, які можуть бути корисними в боротьбі з ожирінням. На сьогодні вже тривають клінічні випробовування використання мелатоніну в терапії ожиріння та предіабетичних станів, оскільки відомо, що в цих умовах рівень мелатоніну є нижчим норми.

Оскільки ожиріння є складним багатофакторним захворюванням, наразі в світі багато зусиль вкладають в пошук терапії цього захворювання з низьким рівнем побічної дії. Одним із перспективних напрямків у лікуванні метаболічного синдрому, у тому числі й ожиріння, є біоактивні пептиди. Біоактивні пептиди - це прості, природні, недорогі молекули, отримані з рослин і тварин, з багатьма доведеними корисними ефектами. Біоактивні пептиди були протестовані на різних дослідженнях як *in vitro*, так і *in vivo*, демонструючи регуляцію запалення, зниження окислювального стресу.

Вище наведене обумовило мету проведеного дослідження.

Метою роботи було дослідити механізми розвитку патологічних станів асоційованих з ожирінням, які ускладнюються проявами діабетичної полінейропатії, метаболічного синдрому, а також нові засоби лікування даних патологій.

Відповідно до поставленої мети, сформульовано наступні завдання:

1. Визначити больову (тактильну та температурну) чутливість у щурів в динаміці розвитку діабетичної полінейропатії.

2. Дослідити проведення нервового імпульсу по нервовому волокні та механокінетичні параметри скорочення м'язу *m. gastrocnemius* у щурів з діабетичною полінейропатією.

3. Визначити механізми змін у нервовій провідності та скороченні м'язу *m. gastrocnemius* у щурів з діабетичною полінейропатією.

4. Оцінити вплив метаболічного препарату «Кокарніт» на нервову провідність та механокінетичні параметри скорочення м'язу *m. gastrocnemius* у щурів з діабетичною полінейропатією.

5. Оцінити морфо-функціональний стан нейроімуноендокринної системи в умовах розвитку ожиріння, індукованого висококалорійною дієтою, при різних (ранковий, вечірній та безперервний) режимах введення мелатоніну.

6. Проаналізувати морфо-функціональний стан білої жирової тканини щурів в умовах розвитку ожиріння, індукованого висококалорійною дієтою при застосуванні різних інноваційних біотехнологічних продуктів природнього походження (екстракту квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris*), фрагментів колагену низької молекулярної маси з шкіри риб антарктичних широт та пептидів з морських гідробіонтів (*Adamussium Colbecki*).

7. Охарактеризувати можливі механізми дії активаторів та інгібіторів рецепторів з ферментативною активністю на вуглеводний обмін клітин *in vitro*.

Методи дослідження. Для виконання поставлених завдань у роботі використані фізіологічні, біофізичні, гістологічні (оглядове забарвлення), гістохімічні (виявлення гранул тучних клітин, серотонінергічних нейронів гіпоталамуса, ентерохромафінних клітин тонкого кишечника), біохімічні, спектрофотометричні, морфометричні (аналітична цитологія), методи культури клітин, статистичні методи.

Результати. Встановлено, що стрептозоцин у щурів викликав розвиток цукрового діабету (ЦД), що приводило до ДП, проявом якої було зростання порогу больової чутливості. Останній залежав від тривалості діабету. Гістологічні дослідження сідничного нерва у щурів з ДП показали виражені дистрофічно-дегенеративні зміни - фрагментацію нервових волокон, їх некроз з утворенням порожнин. При дослідженні ліпідного складу гомогенату сідничних нервах у щурів виявлено зниження вмісту холестеролу та збільшення вільних жирних кислот, що свідчить про пошкодження мембрани нерва. Дослідження вмісту окремих фосфоліпідів показало зниження вмісту фосфатидилетаноламіну та збільшення сфінгомієліну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозиту та лізофосфатидилетаноламіну.

Нами було вперше досліджено біомеханічні параметри скорочення м'язу *m. gastrocnemius* у щурів з ДП *in vivo*. Показано, що швидкість проведення стимуляційного сигналу по сідничному нерву щурів з ДП як після одиночного пулу подразнення, так і після 10 послідовних пулів з часом релаксації як 10 с так і 3 хв знижується, що проявлялося у збільшенні часу

необхідного для відповіді м'язу. Амплітудно-силові параметри м'язової реакції щурів з ДП при 10 послідовних подразненнях тривалістю 2, 4 та 6 с значно знижувались як при подразненні через нерв, так і при прямій стимуляції м'язу. Це може бути пов'язано з аксональною дегенерацією і атрофією м'язового волокна. Безрелаксійне подразнення нерва частотою 1 Гц та 2 Гц упродовж 200 с показало значний розвиток втоми, що проявлялося в зменшенні сили скорочення м'язу. Встановлено зниження швидкості досягнення м'язом свого стаціонарного рівня, що ускладнює можливість контрольованих точних рухів та може призвести до повної втрати контролю над кінцівкою.

Показано, що концентрація сорбітолу в еритроцитарній масі крові щурів з ДП зростає. Встановлено, що в гомогенаті сідничних нервів порушувався стан про-/антиоксидантної рівноваги.

В гомогенаті нерва щурів з ДП знижувались вміст фактору росту судин (VEGF), фактору росту нервів (NGF), фактору росту фібробластів (bFGF), протеази Caspase-3, тканинного активатора плазміногену (tPA) та його інгібітора (PAI-1), а вміст транскрипційного фактора NF- κ B та матриксних металопротеїназ MMP 2 та MMP 9 зростав. Після 9-денного введення Кокарніту більшість досліджуваних показників відновлювалася до контрольних значень, а також значно покращувались нервова провідність та механокінетичні параметри м'язового скорочення м'язу *musculus gastrocnemius* щурів.

Уведення мелатоніну спричиняє зменшення розмірів білих адипоцитів вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) та зниження синтезу ними адипокіну резистину. Мелатонін викликає зростання кількості серотонін-позитивних нейронів аркуатного ядра гіпоталамуса, кількості серотонінових везикул у них, досягнення ядрами цих нейронів контрольних значень, а також збільшення загального вмісту серотоніну та триптофану в головному мозку тварин. Дія мелатоніну в умовах розвитку ожиріння проявляється у відновленні нормального стану периферійної системи метаболізму серотоніну за рахунок зниження концентрації серотоніну в сироватці, зменшення моноамінооксидазної активності в дванадцятипалій кишці та кількості ентерохромафінних клітин (при одночасному підвищенні накопичення в них везикул із серотоніном). Мелатонін за умов розвитку ожиріння послаблює прозапальний стан ВЖТ в результаті зменшення фіброзу, кількості тучних клітин і «корона»-подібних структур у тканині, рівня прозапальних цитокінів (зокрема ІЛ-1 β , ІЛ-8 та фактору некрозу пухлин α) у ВЖТ і сироватці, зростання протизапальних (ІЛ-10) цитокінів у сироватці.

Після застосування біотехнологічних продуктів природнього походження (екстракту квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris*), фрагментів колагену низької молекулярної маси з шкіри риб антарктичних широт та пептидів з морських гідробіонтів (*Adamussium Colbecki*) у підшкірній та вісцеральній білій жировій тканині щурів з індукованим ожирінням зменшується запалення, що проявляється у: зниженні появи корона-подібних структур та рівня фіброзу, а також зменшення кількості тучних клітин, які перебувають у недегранульованому (неактивованому) стані. Ці спостережувані елементи принаймні частково пояснюють механізми дії цих біотехнологічних продуктів природнього походження, які призводять до зниження швидкості приросту маси та відносної маси вісцерального жиру (через зменшення площі поперечного перерізу білих адипоцитів і появи бежевих адипоцитів).

Наукова новизна. Доповнено наукові дані про механізми розвитку ДП. Гістологічні дослідження сідничного нерва у щурів з ДП показали виражені дистрофічно-дегенеративні зміни. Вперше досліджено біомеханічні параметри скорочення м'язу *m. gastrocnemius* у щурів з ДП *in vivo*: показано зниження швидкості проведення нервового імпульсу по сідничному нерву та амплітудно-силових параметрів м'язової реакції, а також значний розвиток втомлювальних процесів; встановлено збільшення часу переходу зубчатого тетанусу в гладенький, що призводить до порушення точнісних рухів; виявлено зміни в основних маркерах у тканині сідничного нерва та дисбаланс вуглеводного та ліпідного обмінів. Після 9-денного введення Кокарніту больова чутливість відновлювалася до контрольних значень. Кокарніт відновлював досліджувані біохімічні параметри до контрольних значень та значно покращував нервову провідність і механокінетичні параметри скорочення *m. gastrocnemius* у щурів.

Уперше були проаналізовані з використанням хронотерапевтичного підходу різні режими (ранкове, вечірнє та безперервне з питною водою) введення мелатоніну та показано за загальним аналізом морфо-функціональних параметрів нейроімуноендокринної системи за умов розвитку ожиріння, що вечірній та безперервний режими введення мелатоніну (30 мг/кг щоденно впродовж 7 тижнів) повертають більшість показників до рівня контрольних значень, на відміну від ранкового режиму введення (в результаті якого більшість зазначених параметрів мали проміжні значення – відрізнялись від контрольної групи та групи висококалорійного ожиріння). Вечірнє та безперервне введення мелатоніну зменшує негативний вплив наслідків споживання висококалорійної дієти через активацію бурої та бежевої (як в підшкірній, так і вісцеральній локалізації) жирової тканини,

зниження прозапального фону організму та модуляцію центральної і периферичної системи метаболізму серотоніну.

Уперше показано вплив інноваційних біотехнологічних продуктів природнього походження (екстракту квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris*), фрагментів колагену низької молекулярної маси з шкіри риб антарктичних широт та пептидів з морських гідробіонтів (*Adamussium Colbecki*) при терапії ожиріння, що проявляється не тільки в покращенні морфологічних та морфометричних характеристик вісцеральної та підшкірної білої жирової тканини, але є і певне нівелювання запалення, що супроводжує ожиріння.

Практичне значення отриманих результатів. Одержані результати доповнюють уявлення про патогенез діабетичної полінейропатії та механізми дії Кокарніту. Відновлюючий вплив Кокарніту на нервовову провідність та механокінетичні параметри скорочення *m. gastrocnemius* у щурів з ДП показують ефективність досліджуваного препарату на лікування захворювання. Проведені дослідження розширили реєстраційне досье на препарат Кокарніт, що відображено в інструкції. Його з успіхом застосовують в усіх клініках ендокринологічного та неврологічного профілю. Нами встановлений оптимальний термін застосування Кокарніту при полінейропатіях різного генезу, в тому числі і при компресійній нейропатії, яка часто є результатом поранень та контузій наших солдатів. Покази, що наведені в інструкції: неврити, нейропатії; невралгії різного генезу; міалгія, ішіалгія; люмбаго, радикуліт; бурсити, тендиніти; ІХС; міокардити; міокардіопатії. Наші військові часто стикаються з більшістю наведених хвороб, а також з ураженнями нервів різного генезу. Доведено, що Кокарніт – ефективний препарат для їх лікування.

Доведена дія мелатоніну на покращення морфо-функціонального стану нейроімуноендокринної системи за умов розвитку висококалорійного ожиріння без спричинення побічного впливу у контрольних тварин, що є теоретичною передумовою для подальшого розгляду на можливість його використання в терапії ожиріння саме з застосуванням хронотерапевтичного підходу у галузі персоналізованої медицини. Отримані результати впроваджуються в навчальній процес при підготовці курсів «Загальна цитологія» та «Гістологія» (мікрофотографії різних типів жирової тканини), «Біологія індивідуального розвитку» (практичне використання даних маси тіла для ознайомлення з рівняннями для опису росту). Показана подальша перспективність для поглибленого вивчення інноваційних біотехнологічних продуктів природнього походження (екстракту квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris*), фрагментів колагену низької молекулярної маси з шкіри риб

антарктичних широт та пептидів з морських гідробіонтів (*Adamussium Colbecki*) як потенційних речовин для зменшення ускладнень ожиріння.

Висновки.

1. Після введення стрептозоцину у щурів зростав поріг больової чутливості, що є свідченням розвитку ДП. Гістологічні дослідження сідничного нерва щурів з ДП показали виражені дистрофічно-дегенеративні зміни в нервових волокнах. Після 9-денного введення Кокарніту больова чутливість та структура нерва відновлювались.

2. В сідничних нервах щурів з ДП виявлено: зміни вмісту холестеролу та вільних жирних кислот, зниження вмісту фосфатидилетаноламіну та збільшення сфінгомієліну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозитулу і лізофосфатидилетаноламіну, зниження швидкості проведення нервового імпульсу по сідничному нерву та амплітудно-силових параметрів м'язової реакції, розвиток втомлювальних процесів та порушення точнісних рухів. Кокарніт значно покращував біомеханічні параметри скорочення м'язу *m. gastrocnemius*, вміст певних ліпідів та окремих фосфоліпідів повертався до контрольних значень.

3. У щурів із ДП збільшувалось утворення продуктів перекисного окиснення ліпідів та активність ферментів антиоксидантної системи. Вміст факторів росту VEGF, NGF, bFGF, протеази Caspase-3 та вміст тканинного активатора плазміногену tPA та його інгібітора PAI-1 знижувався в гомогенаті нерва щурів з ДП. При цьому вміст транскрипційного фактора NF-κB та матриксних металопротеїназ MMP 2 та MMP 9 зростав.

4. Після введення Кокарніту більшість досліджуваних показників відновлювались до контрольних значень.

5. Мелатонін покращує стан нейроімуноендокринної системи щурів за умов розвитку ожиріння, індукованого споживанням ВКД, що в сумі призводило до зменшення відносної маси вісцерального жиру, швидкості приросту маси та індексу маси тіла. За умов вечірнього та безперервного режимів уведення мелатонін повертає більшість досліджених показників до рівня контрольних значень, натомість при ранковому режимі – більшість із них мають проміжні значення: відрізняються від контрольної групи та групи з ожирінням.

6. Показано, що інноваційні біотехнологічні продукти природнього походження (екстракт квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris*), фрагменти колагену низької молекулярної маси з шкіри риб антарктичних широт та пептиди з морських гідробіонтів (*Adamussium Colbecki*) демонструють чіткий ефект проти ожиріння. Вони не тільки зменшують масу тіла, але й покращують морфологічні та показники запалення в організмі: зменшується

гіпертрофія адипоцитів, кількість короноподібних структур – маркерів хронічного запалення, а також інфільтрація імунних клітин і кількість тучних клітин зменшуються як у вісцеральній та підшкірній білій жировій тканині щурів із ожирінням.

7. Інтенсифікація вуглеводного обміну викликається активацією рецепторів епідермального фактора росту та Toll-подібних рецепторів, що виявляється в підвищенні синтезу с-Мус, глікозаміногліканів і нейтральних вуглеводів в цитоплазмі мезенхімальних стромальних клітин *in vitro*, демонструючи непрямі метаболічні ознаки підвищення регенеративного потенціалу клітин.

Робота «Механізми розвитку патологічних станів, асоційованих з ожирінням, та розробка методів їх корекції» авторів Н.С. Нікітіної та О.О. Калмикової на здобуття премії Президента України для молодих вчених подається вперше.

Загальна кількість публікацій за темою. 76 наукові праць: 1 колективна монографія у зарубіжному виданні, **34 статті: 16** статей в журналах, включених до категорії "А" (у т.ч. 11 у зарубіжних виданнях), та **18** статей у журналах, включених до категорії "Б", 21 тез доповідей. Загальна кількість посилань **на публікації авторів/h-індекс** за роботою згідно з базами даних складає відповідно: **Web of Science 18 / 3, Scopus 34/4, Google Scholar 64/8**. Отримано 1 патент на винахід України, 1 патент на корисну модель.

Автори:

асистент, доктор філософії

Наталія НІКІТІНА

асистент, доктор філософії

Олеся КАЛМИКОВА

Перелік наукових публікацій, висунутих на присудження Премії

(азначаються всі публікації всіх авторів подання в одній таблиці незалежно від наявності цитування)

№з/п	Назва публікації*	Вихідні дані/ реквізити публікації	Авторський доробок (кількісний показник)
1	2	3	4
I. Монографії/ підручники/ посібники/ методики/ в стовпчику 4 вказується кількість друкованих аркушів**, що належать претендентам **друкований аркуш – одиниця вимірювання натурального обсягу видання, що дорівнює друкованому відбитку на одній стороні паперового аркуша, що сприймає фарбу з друкарської форми, стандартного формату.			
1.	Dynamic properties of skeletal muscle contraction in rats with diabetes.	Beregova T.V., Nozdrenko D.M., Beregovyi S.M., Nikitina N. S, Falalyeyeva T.M., Ostapchenko L.I. Pathophysiology – Altered Physiological States Ed. David Christopher Gaze. – St George’s Healthcare NHS Trust, UK. 2018; Chapter 7: 119-139.	2

№з/п	Назва	Вихідні дані/ реквізити публікації	Співавтори
II. Статті в журналах, включених до категорії "А" Переліку наукових фахових видань України та у закордонних виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus			
1.	Low-Molecular-Mass Fragments of Collagen Improve Parameters Related to Mass and Inflammation of the Adipose Tissue in the Obese Rat.	Food Technology and Biotechnology, 2023, Vol. 61, №1, P. 51-63. https://doi.org/10.17113/ftb.61.01.23.7926	Kalmukova, O., Raksha, N., Vovk, T., Halenova, T., Dzerzhynsky, M., Mitrecic, D., Savchuk O., Ostapchenko, L.
2.	Content of growth factors and hypoxia-inducible factor 1 α in the wound bed of the skin of rats with metabolic syndrome.	Fiziologichnyi Zhurnal., 2023, Vol.69, №6, P. 69–76 https://fz.kiev.ua/journals/2023_V.69/6/Fz-69-6-69-76.pdf	Hrytsevych N., Nikitina N., Stepanova L., Savchuk O.M., Vereschaka V.
3.	The content of metalloproteinase-2 and Metalloproteinase-9 in the skin of rats of different Ages after closure of the wound bed.	Wiadomości lekarskie. 2022; Vol.8, №2, P. 1975-1978 DOI: 10.36740/WLek202208206	Hrytsevych N, Vereschaka V., Nikitina N., Stepanova L., Beregova T.
4.	Effects Of Peptides Derived From The Antarctic Scallop Adamussium Colbecki On Obese Rats’ Adipose Tissue Histophysiology.	Carpathian Journal of Food Science and Technology, 2021, Vol. 13, №4, P. 24-34. https://doi.org/10.34302/crpjfst/2021.13.4.3	N. Raksha, O. Kalmukova, T. Vovk, T. Halenova, M. Dzerzhynsky, O. Savchuk, L. Ostapchenko.
5.	Вміст факторів росту та фактора	Фізіол. журн. (Fiziol.	Грицевич Н.Р.,

	Іα, індукованого гіпоксією, в рановому ложі шкіри щурів різного віку.	zh.). 2021; Vol.67, №6, P. 40-45 https://fz.kiev.ua/journals/2021_V.67/6/2021-6-40-45.pdf	Берещака В.В., Степанова Л.І., Н.С. Никітіна , Т.В. Берегова
6.	The Kidney Beans (<i>Phaseolus vulgaris</i>) Pods Extract Affects the Central and Peripheral Serotonergic Systems in Rats With High-Calorie Diet-Induced Obesity.	Journal of Endocrinology and Metabolism [Online], 2021, Vol. 1, №5, P. 123-133. https://doi.org/10.14740/jem650	Yurchenko A., Krenytska D., Kalmukova O. , Raksha N., Halenova T., Vovk T., Savchuk O., Dzerzhynsky M., Ostapchenko L. & Tomchuk V.
7.	Variable Beige Adipocyte Morphology in Obese Rats by Different Times of Melatonin Administration.	Int. J. Morphol. 2020, Vol. 38, №3, P. 737-746. http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022020000300737	Kalmukova, O. , Yurchenko, A., Savchuk, O., Dzerzhynsky, M.
8.	A Novel Branched Copolymer-Containing Anticancer Drug for Targeted Therapy: In Vitro Research	BioNanoScience, 2020, Vol. 10, № 1, P. 249-259 https://doi.org/10.1007/s12668-019-00700-5	A. Yurchenko, N. Nikitina , V. Sokolova S. Prylutska at al.
9.	Influence of the complex drug Cocarnit on the sciatic nerve in the development of diabetic polyneuropathy in rats.	Current Issues in Pharmacy and Medicine Science. 2020; Vol. 33, №3, P. 113-120. DOI:10.2478/cipms-2020-0021	Nikitina N.S. , Berehovi S.M., Stepanova L.I., Savchuk O.M., Kuryk O.G., Ostapchenko L.I., Bereгова T.V.
10.	Changes in the Inflammatory Status in White Adipose Tissue of Rats with Diet-Induced Obesity at Different Regimens of Melatonin Administration.	Cytology and Genetics. 2020, Vol. 54, №1. P. 38-47. DOI https://doi.org/10.3103/S0095452720010077	Kalmukova, O. O. , Yurchenko, A. V., Savchuk, A. M., & Dzerzhynsky, M. E.
11.	Morpho-functional characteristics of bone marrow multipotent mesenchymal stromal cells after activation or inhibition of epidermal growth factor and toll-like receptors or treatment with DNA intercalator Cisplatin.	Cytometry Part A, 2019, Vol. 95, №1, P. 24-33. DOI: 10.1002/cyto.a.23593.	Golovynska I, Kalmukova O , Svitina HM, Kyryk VM, Shablii VA, Senchylo NV, Ostrovska GV, Dzerzhynskiy M, Stepanov YV, Golovynskiy S, Ohulchanskyy TY, Liu L, Garmanchuk LV, Qu J
12.	Effects of Melatonin Administration in Different Time Modes on Morphofunctional Indices of the Hypothalamic Serotonergic Neurons	Neurophysiology. 2018, Vol. 50, №6, P. 398-408. DOI 10.1007/s11062-019-09771-2	Kalmukova, O. O. , Yurchenko, A. V., Kyryk, V. M., Nepomnyaschy, V.

	in Obese Rats.		M., Savchuk, O. M., & Dzerzhynsky, M. E.
13.	Influence of cocarnit on the pro/antioxidant balance in sciatic nerve tissue in the rats with diabetic polyneuropathy.	Research journal of pharmaceutical, biological and chemical science. 2018; Vol. 9, №6, P. 1522-1529	Nikitina N.S. , Stepanova L.I., Dvorschenko K.O., Ostapchenko L.I., Berehovi S.M.
14.	Cerium dioxide nanocrystal (Nanoceria): a promising pioneer therapeutic agent in wound healing process.	Research journal of pharmaceutical, biological and chemical science 2018, Vol. 9, №4, P.859-871 https://www.rjpbcs.com/pdf/2018_9(4)/[119].pdf	Arefeh Amiri, Beregova T., Nikitina N. , Stepanova L., Vovk A., Kondratiuk T., Spivak M.
15.	The influence of complex drug cocarnit on the nerve conduction velocity in nerve tibialis of rats with diabetic polyneuropathy.	Biomedical research. 2018; Vol. 29, №19, P. 3629-3634 DOI:10.4066/biomedicalresearch.29-18-1055	Nozdrenko D., Beregovyi S., Nikitina N. , Stepanova L., Beregova T., Ostapchenko L.
16.	The effects of different time of melatonin administration on differentiation and functional status of the brown adipocytes in vivo.	Cell and Organ Transplantology. 2018, Vol. 6, №1, P. 80-85. DOI: 10.22494/COT.V6I1.83	Kalmukova O. , Dzerzhinsky M. E.
III. Статті у наукових виданнях, включених до категорії "Б" Переліку наукових фахових видань України			
1.	Melatonin improve spleen histophysiology of rats with diet-induced obesity: chronotherapy approach.	Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv-Biology, 2022, Vol. 90, №3, P. 34-39. DOI 10.17721/1728.2748.2022.90.34-39	O. Kalmukova, H. Shemetova, N. Skrypnyk, O. Savchuk, M. Dzerzhynsky.
2.	Circadian Rhythms And Personalized Strategies For Anti-Aging Therapies.	Anti-Aging Eastern Europe, 2022, Vol.1, №1, P. 19-27. https://doi.org/10.56543/aaeu.2022.1.1.03	Kalmukova, O. , Kyryk, V., & Dzerzhynsky, M.
3.	Inflammation features of brown adipose tissue of rats with diet-induced obesity development after different regimes of melatonin administration	Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv-Biology, 2021, Vol. 86, №3, P. 28-33. DOI 10.17721/1728.2748.2021.86.28-33	Kalmukova O. , Leonova, Y., Savchuk, O., Skrypnyk, N., & M. Dzerzhynsky.
4.	The level of cytokines in the esophageal mucosa of rats with glutamate-induced obesity	Slovak international scientific journal, 2021, №57, P. 7 - 10	Moshchych O.,Beketova G., Nikitina N. ,

			Stepanova L.
5.	Morpho-functional state of rats pineal gland and suprachiasmatic nucleus of hypothalamus after different regimes of exogenous melatonin administration.	Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv-Biology. 2020, Vol. 83, №4, P. 17-23. DOI: http://dx.doi.org/10.17721/1728_2748.2020.83.17-23	Kalmukova, O., Dzerzhynsky, M.
6.	Morpho-functional state of rat pancreas under melatonin administration during obesity development: chronotherapeutic approach.	Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv-Biology. 2020, Vol. 80, №1, P. 50-56. DOI: http://dx.doi.org/10.17721/1728_2748.2020.80.50-56	Kalmukova, O., Chumak, K., Voronina, O., & Dzerzhynsky, M.
7.	Effect of melanin-based pharmacological composition on healing of linear cut skin wounds and its biomechanical properties.	The scientific heritage. 2020; Vol. 2, №55, P. 8-11.	Hrytsevych N., Nikitina N., Stepanova L., et al.
8.	The effects of melatonin administration in determined times of day on the kidney in rats with high-calorie diet-induced obesity.	Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv-Problems of Physiological Functions Regulation. 2020, Vol. 26, №1, P. 35-41. DOI: http://dx.doi.org/10.17721/1728_2624.2019.26.35-41	Kalmukova, O., Kushmyruk, T., & Dzerzhynsky, M.
9.	About mechanisms of action Cocarnit in rats with diabetic polyneuropathy.	Slovak international scientific journal. 2020; Vol. 42, №1, P. 36-41.	Nikitina N.S., Berehovi S.M., Stepanova L.I.
10.	The effects of melatonin administration in different times of day on the brown adipose tissue in rats with high-calorie diet-induced obesity.	Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv-Biology. 2019, Vol. 77, №1, P. 55-61. DOI: http://dx.doi.org/10.17721/1728_2748.2019.77.55-61	Kalmukova, O., Dzerzhynsky, M.
11.	The effects of different mode of melatonin administration on the development of high-calorie diet-induced obesity in rats.	Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv-Problems of Physiological Functions Regulation. 2018, Vol. 25, №2, P. 19-25.	Kalmukova, O., Yurchenko, A., & Dzerzhinsky, M.
12.	Effect of melatonin different time administration on the development of	Bulletin of Taras Shevchenko National	Kalmukova O., A. Pustovalov, I.

	diet-induced obesity in rats.	University of Kyiv-Problems of Physiological Functions Regulation. 2018, Vol. 23, №2, P. 20-27.	Vareniuk, M. Dzerzhynsky.
13.	Визначення оптимальної схеми введення Кокарніту щурам з діабетичною нейропатією за допомогою тензоалгометричного методу.	Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка: Проблеми регуляції фізіологічних функцій. 2017; Vol. 2, №23, P. 37-42.	Нікітіна Н., Береговий С., Степанова Л., Кабанов О.
14.	Morphological and functional characteristics of cell culture derived from the mouse nail unit.	Cell and Organ Transplantology. 2017, Vol. 5, №1, P. 62-66. DOI: 10.22494/COT.V5I1.69	Kalmukova O., Ustymenko A.M., Lutsenko T.M., Klymenko P.P., Kyryk V.M.
15.	Cellular immune response in rats with 1, 2-dimethylhydrazine-induced colon cancer after transplantation of placenta-derived multipotent cells.	Cell and Organ Transplantology. 2016, Vol. 4, №1, P. 55-60. DOI: 10.22494/COT.V4I1.7	Svitina, H., Kalmukova, O., Shelest, D., Skachkova, O., Garmanchuk, L., & Shablii, V.
16.	Stem cells in nail unit of mammals.	Cell and Organ Transplantology. 2016, Vol. 4, №1, P. 138-143. DOI: 10.22494/COT.V4I1.1	Kalmukova O.
17.	Morpho-funktional characteristics of transformed cell cultures under the action of activators and inhibitors with enzymatic activity	Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv-Problems of Physiological Functions Regulation. 2015, Vol. 18, №1, P. 22-26.	Kalmukova O., Dzhus O., Senchylo N., Ostrovska G., Garmanchuk L.
18.	Morphofunctional characteristics U0937 cell line under the influence activator protein kinase C phorbol-12-miristat-13-acetate.	Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv-Problems of Physiological Functions Regulation. 2014, Vol. 17, №1, P. 28-32.	Belinskaay I., Garmanchuk L., Andruschenko A., Kalmukova O., Rubalchenko V
IV. Виключно одноосібні статті в інших (ніж зазначені у пунктах III і IV) галузевих виданнях за темою роботи			
1	-		
2			
V. Тези доповідей (одноосібні)			
1	The effect of melatonin different time administration on appearance beige adipocytes in white adipose tissue of rats with diet-induced obesity.	О. Kalmukova, М. Dzerzhynsky. Тематичний VII з'їзд Українського біофізичного товариства, приуроченого до ювілейних дат всесвітньо відомих українських вчених-біофізиків: 100-річчю з дня народження академіка П.Г. Богача 90-річчю з дня народження	

		академіка М.Ф. Шуби. Київ, 29-31 жовтня 2018 року, С. 44.	
2	Вплив різних режимів введення мелатоніну на диференціацію та функціональний стан бурих адипоцитів in vivo.	Калмикова О.О., Дзержинський М.Е. Науково-практичної конференція з міжнародною участю "Інноваційні напрями в генетичній та регенеративній медицині" 9-10 листопада 2017, Київ, Україна. Клітинна та органна трансплантологія, 2017; 5(2). Р. 88-89.	
VI. Патенти України або інших країн на винахід, щодо яких претенденти є авторами/співавторами або власниками/співвласниками (з чинним за строком дії, відповідно до законодавства України)			
1	Спосіб вимірювання внутрішньочеревного тиску	Патент на винахід №122229. Зареєстровано в Державному реєстрі України винаходів 12.10.2020.	Кабанов О.В., Моргун А.С., Берегова Т.В., Остапченко Л.І., Суходоля А.І., Нікітіна Н.С.
VII. Патенти на корисну модель України, промисловий зразок (для соціо-гуманітарних наук свідоцтв про реєстрацію авторського права на твір) чи інших отриманих охоронних документів на об'єкти права інтелектуальної власності, щодо яких претенденти є авторами/співавторами або власниками/співвласниками (з чинним за строком дії)			
1	Спосіб отримання культури експлантів аорти лабораторних тварин	пат. 127428 Україна. №u2018 03317; заявл. 29.03.2018; опубл. 25.07.2018, бюл. № 14	Кирик ВМ, Устименко АМ, Луценко ТМ, Калмикова ОО.
Кількість вітчизняних наукових проєктів та грантів, за якими працював претендент		як науковий керівник	як виконавець
		0	10
Кількість закордонних наукових проєктів та грантів, за якими працював претендент		як науковий керівник	як виконавець
		0	0

* Відповідно до ДСТУ 8302:2015 «Інформація та документація. Бібліографічне посилання. Загальні положення та правила складання». Послідовність розміщення публікацій від новіших до давніших у порядку: монографії (окремо вказати одноосібні та колективні), підручники/посібники/методики тощо (вказати які саме); статті, матеріали конференцій/тези, патенти (вказати країну), інші публікації.