

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

ННЦ «Інститут біології та медицини»
Кафедра цитології, гістології та
репродуктивної медицини

Завідувач кафедри професор Держинський М.Е

Протокол № ____ засідання кафедри

Від “ ____ ” _____ 2023 р.

**МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ
ЩУРІВ ЗА УМОВ МЕЛАТОНІН-ОПОСЕРЕДКОВАНОЇ КОРЕКЦІЇ
ІНДУКОВАНОГО ОЖИРІННЯ**

Випускна кваліфікаційна робота магістра
денної форми навчання
за спеціальністю «091 Біологія»
Кулагіної Поліни Русланівни

Науковий керівник від кафедри
канд. біол. наук Калиновський В.Є.

Робота виконана на кафедрі цитології, гістології та репродуктивної медицини
Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» під
керівництвом к.б.н. Калиновського Віталія Євгенійовича

Оцінка захисту роботи

Київ – 2023 р.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | | |
|--------|---|---|
| АГ | – | артеріальна гіпертензія |
| АС | – | артеріальний тиск |
| ВЖК | – | вільні жирні кислоти |
| ВООЗ | – | всесвітня організація охорони здоров'я |
| ГГЯС | – | гіпоталамо-гіпофізарна-яєчкова система |
| ДГ | – | дигідротестостерон |
| ДГПЗ | – | доброякісна гіперплазія передміхурової залози |
| ІМТ | – | індекс маси тіла |
| ЛГ | – | лютеїнізуючий гормон |
| ЛПВЩ-Х | – | ліпопротеїдів високої щільності |
| МС | – | метаболічний синдром |
| НАЖХП | – | неалкогольна жирова хвороба печінки |
| РІЗК | – | phosphoinositide 3-kinase pathway (фосфотидин кіназний шлях) |
| РПЗ | – | рак передміхурової залози |
| СПКЯ | – | синдром полікістозу яєчників |
| ССЗ | – | серцево-судинні захворювання |
| ТГ | – | тиреоїдні гормони |
| ФСГ | – | фолікулостимулюючий гормон |
| ЦД2 | – | цукровий діабет 2 типу |
| Agt | – | ангіотензиноген |
| GLUT4 | – | glucose transporter type 4 (інсулінозалежний блок-переносник) |

- IGF-1 – інсуліно-подібний фактор росту-1
- IRS-1 – insulin receptor substrate 1 (субстрат рецептору інсуліну)
- PSA – простатоспецифічний антиген

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| ВСТУП | 5 |
| РОЗДІЛ 1. Визначення поняття ожиріння та значення мелатоніну в перспективі корекції патологічних станів | 7 |
| 1.1. Визначення поняття, критерії та класифікації ожиріння..... | 7 |
| 1.2. Зміни систем органів, що супроводжують розвиток метаболічного синдрому та ожиріння..... | 10 |
| 1.3. Мелатонін: фізіологічне значення та перспективи застосування для корекції патологічних станів | 19 |
| РОЗДІЛ 2. Матеріали та методи досліджень | 22 |
| 2.1 Тварини, які були використані для проведення експерименту | 22 |
| 2.2 Гістологічне дослідження отриманого матеріалу..... | 24 |
| 2.3 Морфометричний аналіз мікропрепаратів | 27 |
| 2.4 Статистична обробка даних..... | 27 |
| РОЗДІЛ 3. Підсумки проведених досліджень та обговорення результатів ... | 29 |
| 3.1 Передміхурова залоза її характеристики та функції, як органу репродуктивної системи в організмі. | 29 |
| 3.2 Морфо-функціональні зміни передміхурової залози досліджуваних груп щурів. | 34 |
| 3.3 Обговорення отриманих результатів | 41 |
| ВИСНОВКИ | 53 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 54 |

ВСТУП

На сьогоднішній день кількість людей які страждають на ожиріння б'є рекорди у кожній країні світу. Через малорухливий спосіб життя, неправильно підібране харчування та відсутність мотивації спочатку виникає порушення метаболізму, а після призводить до патологій та появи надмірної ваги. Не менш шкідливим фактором є стрес та збільшення кількості населення, що має шкідливі звички, такі, як паління чи алкоголізм. В совокупності це негативно впливає не лише на людину окремо, а і на стан економіки країн усього світу в цілому через збільшення кількості витрат на здоров'я із-за втрати продуктивності праці, інвалідності чи навіть передчасної втрати життя.

Окрім вищенаведених чинників, абдомінальне ожиріння також має негативний вплив на репродуктивні функції чоловіків та жінок, що додатково ускладнюється такими порушеннями, як: цукровий діабет, порушення гормонального фону, судисто-судинні захворювання, дисліпідемію, певні форми раку, тощо. Окрім цього, ожиріння має неабиякий вплив на репродуктивну функцію. У жінок, що страждають на ожиріння, найчастіше прослідковуються такі порушення, як: ановуляція, порушення менструального циклу, безпліддя, синдром полікістозу яєчників, тощо. У чоловіків серед найпоширеніших патологій пов'язаних з ожирінням виділяють еректильну дисфункцію, гіпертермію яєчок та інші.

Питання запобігання та зменшення впливу метаболічних порушень на загальний стан організму та окремих органів залишається недосконало вивченим. Існує багато припущень щодо комплексного лікування та інших підходів для зниження впливу метаболічних порушень на організм. Одним із перспективних напрямків є вивчення дії мелатоніну на організм. Мелатонін – це гормон хронобіотик, основним завданням якого є контроль циркадних ритмів та регулювання циклу сну та неспанья. Гормон проявив свої здібності до контролю адипогенезу, а саме, диференціювання адипоцитів, які напряду пов'язані з ожирінням. Окрім цього, він володіє протизапальною дією,

приймає участь в репродуктивних функціях, має позитивний вплив при лікуванні цукрового діабету, хвороби Альцгеймера, глаукоми, онкології, артеріальної гіпертензії, тощо.

Метою даної роботи є визначити вплив мелатоніну на морфо-функціональний стан передміхурової залози щурів за умов індукованого ожиріння.

Для досягнення вищезазначеної мети було поставлено наступні завдання:

1. Надати оцінку морфологічним та функціональним змінам передміхурової залози самців щурів при ожирінні.
2. Виявити особливості впливу мелатоніну на передміхурову залозу самців щурів за умов різного режиму введення гормону.
3. Встановити морфо-функціональні зміни стану передміхурової залози самців щурів за умов мелатонін-опосередкованої корекції індукованого ожиріння.

РОЗДІЛ 1.

ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТТЯ ОЖИРІННЯ ТА ЗНАЧЕННЯ МЕЛАТОНІНУ В ПЕРСПЕКТИВІ КОРЕКЦІЇ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ

Надмірна вага та ожиріння, стало головною рушійною силою глобального зростання кількості випадків різних неінфекційних захворювань. Через психологічну та соціальну стигматизацію, люди, які страждають від надмірної ваги чи ожиріння стали більш уразливими до дискримінації в особистому житті, на роботі, що призводить до їх низької самооцінки та депресії. Окрім впливу на людей, наслідки ожиріння збільшують значну частку витрат на здоров'я та створюють додаткові економічні витрати через втрату продуктивності праці, інвалідності та передчасну втрату життя.

1.1. Визначення поняття, критерії та класифікації ожиріння

Ожиріння є серйозною медичною та економічною проблемою, з якою стикається сучасний світ. Це пов'язано з надмірною смертністю та з такими поширеними захворюваннями, як цукровий діабет 2 типу, ішемічна хвороба серця та апное уві сні.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає ожиріння, як ненормальне або надмірне накопичення жиру, що становить ризик для здоров'я, яке зазвичай класифікується за індексом маси тіла[1].

З 1975 року випадки ожиріння у людей в усьому світі зросло майже втричі, а за останніми даними ВООЗ, приблизно 2 мільярда людей у всьому світі страждають від надмірної ваги, з яких більше половини мають ожиріння. Найвища поширеність ожиріння наразі спостерігається в розвинених країнах, таких як Сполучені Штати Америки, Австралія та в країнах Європи. Але проблема ожиріння стрімко поширюється і у країнах, що розвиваються. Найбільше ожиріння впливає на групи населення із низьким соціально-

економічним статусом, певні етнічні та расові групи. За оцінками Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO), у 2020 році близько 20-30% дорослих страждали ожирінням. За статистикою Сполучених Штатів Америки в 2018 році 42,4% американців страждали на ожиріння. В Азії ожиріння стрімко поширюється, за даними, у деяких країнах ожирінням страждає приблизно 15% населення [2]. Дана статистика показує наскільки глобальним є питання ожиріння у світі, і необхідність вирішення даної проблеми має бути піднятою у кожній країні.

Щоб виявити ожиріння, в діагностиці зазвичай використовують кілька критеріїв, включаючи розрахунок індексу маси тіла (ІМТ), окружність талії та розрахунок жирового складу тіла. ІМТ легко обчислюється, але існують певні обмеження через вплив деяких факторів (вік, м'язова маса та етнічна приналежність) на співвідношення з жировою тканиною в організмі. Антропометричні вимірювання, такі як товщина шкірової складки, окружність талії та співвідношення об'єму талії до стегон, частіше використовують для оцінки індивідуального ризику захворювань, пов'язаних із ожирінням, таких як цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) і серцево-судинні захворювання [4].

ІМТ розраховується шляхом поділу ваги людини в кілограмах на зріст у метрах в квадраті.

- ІМТ до 18,5 є недостатньою вагою;
- ІМТ від 18,5 до 24,9 вважається нормою;
- ІМТ від 25 до 29,9 вважається надмірною вагою;
- ІМТ 30 або вище класифікується, як ожиріння;
- ІМТ 40 або вище класифікується, як екстремальне ожиріння.

Частки жиру в організмі до сухої маси тіла, можна виміряти за допомогою деяких методів: рентгенівська абсорбціометрія з подвійною енергією (DEXA) або аналіз біоелектричного опору (BIA). Окружність талії також використовується для оцінки ожиріння. Виміри, що сягають понад 102 см для чоловіків і більше 90 см для жінок вказують на збільшення ризику появи проблем пов'язаних із ожирінням [3].

На сьогоднішній момент найточнішими вимірюваннями жиру в організмі людини вважаються такі методи, як підводне зважування, рентгенівська абсорбціометрія з подвійною енергією (DEXA), комп'ютерна томографія (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ). Але ці методи є дорогими та непрактичними для частого використання. Більш практичними та вживаними, але менш точними є вимірювання індексу маси тіла та окружність талії. Менш популярними методами дослідження є вимірювання за допомогою води (підводне зважування) або витіснення повітря (BODPOD), або біоімпедансного аналізу (BIA). Кожен із цих методів оцінює частку жирової або нежирової маси та дозволяє розрахувати відсоток жиру в організмі. Методи BODPOD і BIA часто використовують у фітнес-центрах і деяких клініках, але поширювати дані методи для лікування пацієнтів з ожирінням не рекомендується.

Лікування ожиріння та втрати ваги в цілому, можна досягти багатьма способами. Одним із найпоширеніших є дефіцит калорій (дієта), наприклад, до таких методів належать дієти із низьким вмістом вуглеводів, дієти із низьким вмістом жиру, дієти із високим вмістом білка. Але остання з перерахованих дає найменший результат, не впливає на масу тіла і має сумнівну користь, тому майже не використовується. Також популярною є дієта із дефіцитом калорій. Вони поділяються на низько та дуже-низько калорійні дієти, обмежують споживання енергії до 800 -1600 ккал/день та <800 ккал/день відповідно. В залежності від випадків, додатково до дієти фізичних вправ, лікар може назначати ще фармакологічні препарати, але їх використання має деякі ризики. Такими препаратами є: Орлістат, Ліраглутид, Налтрексон, Фентермін/топірамаат та інші[5].

Окрім дієт, варіантами щодо боротьби з зайвою вагою є внутрішньо шлунковий балон, що використовується ще з 1985 року [6]. Зазвичай це силіконовий ендоскопічний балон наповнений фіз.розчином, який набухає у шлунку впродовж 6 місяців. Іншим способом є бариатрична хірургія [7]. Цей метод хірургічного лікування ожиріння є одним із вдалих та економічно

ефективним для лікування пацієнтів із діабетом чи іншими супутніми хворобами від ожиріння. На таку операцію рекомендують відправляти пацієнтів за такими показниками [8]:

- ІМТ ≥ 40 кг/м²;
- ІМТ ≥ 35 кг/м² із супутніми захворюваннями, які можуть бути покращені за рахунок втрати ваги;
- ІМТ 30–34,9 кг/м² з нещодавно виниклим ЦД2.

Іншими методам боротьби із ожирінням завдяки хірургії є лапароскопічне регульоване бандажування шлунку [9], шунтування Roux-en-Y [10], рукавна гастректомія [11] та біліопанкреатичне відведення з дуоденальним перемикачем [12]. Але кожне хірургічне втручання може нести за собою ускладнення, такі, як демпінг-синдром – порушення всмоктування, яке виникає внаслідок швидкого спорожнення шлунка, що призводить до шлунково-кишкових та вазомоторних симптомів [13], необхідність вживати спеціальні харчові добавки протягом життя (полівітаміни та мінерали) [14]. В деяких статтях є інформація про погіршення психологічних станів пацієнтів, що в окремих випадках призводять до самогубства [15], прояву шкідливих звичок і тп.

Ожиріння є великою проблемою суспільства, що призводить не лише до погіршення стану здоров'я, а й до погіршення економіки країн в цілому. Не завжди звичайні методи лікування, такі як, обмеження в їжі чи виконання фізичних вправ, фармакотерапія призводить до потрібних результатів. Хірургічні втручання задля зниження ваги є досить ефективними і знижують ризики появи супутніх захворювань, таких, як цукровий діабет, проблеми серцево-судинної системи.

1.2. Зміни систем органів, що супроводжують розвиток метаболічного синдрому та ожиріння

Метаболічний синдром (МС) - це складний патофізіологічний стан, який стає все більш поширеним у всьому світі та створює ризик розвитку різних хронічних дегенеративних захворювань, які не спричинені інфекційними агентами, таких як серцево-судинні захворювання (ССЗ), цукровий діабет 2 типу, хронічна хвороба нирок та певні форми раку [16]. Основною причиною появи цього синдрому є зниження чутливості тканин організму до інсуліну, що призводить до резистентності до інсуліну і, як наслідок, високого рівня інсуліну в організмі. Поряд з інсулінорезистентністю, дисліпідемія, високий кров'яний тиск (артеріальна гіпертензія (АГ)) і надмірна вага чи ожиріння також є важливими характеристиками цього розладу[17].

За визначенням ВООЗ, метаболічний синдром – це патологічний стан, який є характерним при надлишковій вазі чи ожирінні, резистентності до інсуліну, гіпертензії, гіперліпідемії та співвідношенням об'єму талії до стегон. Якщо три або більше вищенаведених критеріїв присутні, то це вже вважається ознакою метаболічного синдрому[18].

Зазвичай даний синдром може розвинутих через малорухливий чи сидячий спосіб життя, при зловживанні солодким та неправильному харчуванні в цілому, що у майбутньому призводить до зайвої ваги та ожиріння. Появу та ускладнення метаболічного синдрому може спричинювати і надлишкова жирова тканина у вісцеральному відділі через підвищення продукування цитокінів та адипокінів, які є запальними молекулами [19]. Згідно останніх наукових досліджень, на розвиток метаболічного синдрому також впливає кишковий дисбактеріоз. Через підвищену кишкову проникність відбувається транслокація ліпополісахариду, який є компонентом зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій, що зумовлюють метаболічну ендотоксемію, яка також є фактором хронічного запалення [20].

Сама історія вивчення метаболічного синдрому бере початок ще з початку 20 століття. У 1922 році вчений Г.Ф.Ланг відмітив взаємозв'язок артеріальної гіпертензії з ожирінням та порушеннями ліпідного та вуглеводного обміну. Через декілька років, вчені А.Л. Масляников та Д.М.

Гротель провели зв'язок між гіперурикемією (подагра), гіперхолестеринемії з ожирінням. Вчений Дж. Ваг у 1947 році описав зв'язок між абдомінальним ожирінням та серцево-судинними хворобами, що призводять до смертності. Тобто, метаболічний синдром має неабиякий вплив на розвиток серцево-судинних захворювань та призводить до їх ускладнень. Більш детальне вивчення даного синдрому почалося у 1960-х роках, коли вчений Е. Кампус зазначив метаболічний три-синдром (цукровий діабет, гіпергліцеридемія, подагра). Сам термін «метаболічний синдром» почали використовувати з 1980 року вченими В. Леонардом та М. Хенефельдом [21]. Більш активно вивченням даного синдрому зайнявся вчений Дж. М. Рейвен у 1988 році. Він запропонував нову назву синдрому «метаболічний синдром X», при якому ключову роль грає інсулінорезистентність, гіперінсулімія, порушення толерантності до глюкози, дисліпопротеїнемія, гіпертригліцеридемія та артеріальна гіпертонія [22]. Роком пізніше Н.М.Каплан об'єднав у «смертельний квартет» абдомінальне ожиріння, порушення толерантності до глюкози, артеріальну гіпертонію та гіпертригліцеридемію [23]. У 1992 році був вперше запропонований термін «синдром інсулінорезистентності». У 1995 році було вивчено менопаузальний метаболічний синдром, який об'єднував метаболічні, гормональні та клінічні порушення, що відбуваються в менопаузальному періоді. Даному синдрому притаманна рання поява менопаузи у жінок віком 40-44 роки та важливим є різке підвищення ваги до 10 кг за малий проміжок часу (до року) при якому і настає менопауза [24]. Пізніше у 1998 році з'явився термін «синдром Z» до якого входили хвороби «смертельного квартету» та апное уві сні [25]. І вже починаючи з 1999 року починається дискусія щодо правильного визначення метаболічного синдрому.

Досить довгий час вважалося, що метаболічний синдром більш притаманний людям дорослого і похилого віку, але на сьогоднішній день через розвиток суспільства, способу життя, збільшення факторів ризику, даному синдрому підвержені і молоді люди, і навіть діти. Але за інформацією, підтверджено, що метаболічний синдром частіше трапляється у чоловіків, а

жінки більше страждають від початку менопаузи. Наприклад, за даними статистики США на 2001 рік поширеність метаболічного синдрому сягала 23,7% усього населення, серед яких 24% чоловіків і 23,4% жінок.

Отже, загальними критеріями визначення метаболічного синдрому можна виділити:

- Абдомінальне ожиріння, дані різняться залежно від популяцій, але в середньому, окружність талії чоловіків більше 94 см, жінок більше 80 см;
- Підвищений рівень тригліцеридів, або знижений рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ-Х). За даними у жінок <50мг/дл та у чоловіків <40 мг/дл;
- Підвищений рівень артеріального тиску (АТ);
- Підвищення рівня глюкози венозної крові: більше 5,6 ммоль/л натщесерце;
- Виявлений цукровий діабет 2 типу, або порушення толерантності до глюкози.

Не менш важливим значенням при формуванні симптомів при метаболічному синдромі є апное уві сні, порушення вуглеводного обміну, ендотеліальна дисфункція.

Як згадувалося вище, великий відсоток населення кожної країни світу страждає на метаболічний синдром і кожні 10 років кількість людей з таким синдромом збільшується приблизно на 10%. Самі механізми появи метаболічного синдрому не вивчені досконало, не зрозуміло чи це суцільний патогенний процес, чи він утворюється при впливі різних факторів окремо. Але відомо, що не лише генетичні та епідеміологічні фактори впливають на розвиток даного синдрому [26]. Серед існуючих механізмів резистентність до інсуліну, хронічне запалення та нейрогормональна активація є важливими учасниками прогресування синдрому та його подальшого перебігу в серцево-судинні захворювання чи цукрового діабету 2 типу [27]. Важливим також є і спосіб життя та правильність харчування, оскільки вісцеральне ожиріння є початковим фактором розвитку даного синдрому. Надлишкова вага є основним критерієм визначення метаболічного синдрому. Вживання у їжу

великої кількості тваринних жирів, які в своєму складі містять жирні кислоти, призводить до зміни фосфоліпідів мембран клітин та порушенню експресії генів, що контролюють проникнення інсулінового сигналу у клітину, тобто призводить до розвитку інсулінорезистентності.

Жирова тканина в абдомінальній області ділиться на вісцеральну, підшкірну, білу та буру жирові тканини. Вісцеральна жирова тканина відіграє важливу роль при розвитку чи прогресуванні інсулінорезистентності. Резистентність до інсуліну фізіологічно визначається як нездатність певного типу тканин реагувати на нормальний рівень інсуліну, і для підтримки нормального функціонування інсуліну необхідний рівень інсуліну вищий за норму. При розвитку інсулінорезистентності в жировій тканині порушується інсулін опосередковане інгібування ліполізу. Підвищення рівня вільних жирних кислот (ВЖК), що циркулюють в організмі, призводить до погіршення резистентності до інсуліну, порушуючи процес сигналізації інсуліну в різних органах, що призводить до негативного циклу. Цей процес впливає на активність РІЗК[29], пов'язану з субстратом рецептора інсуліну (IRS-1), у м'язах, зменшуючи транслокацію GLUT-4 на поверхню та перешкоджаючи поглинанню глюкози. Крім того, ВЖК стимулюють печінку для сприяння глюконеогенезу та ліпогенезу. В результаті організм підтримує нормальний рівень глюкози в стані гіперінсулінемії [28]. Окрім вищезазначеного, високі концентрації вільних жирних кислот в організмі призводять до збільшення синтезу ефірів холестерину та тригліцеридів, а пізніше і збільшують виробництво ліпопротеїдів дуже низької щільності, які в свою чергу активують білок-переносник ефіру холестерину (СЕТР). Відбуваються зміни концентрації ліпопротеїдів, що свідчить про атерогенну дисліпідемію, яка спричинюється резистентністю до інсуліну при метаболічному синдромі [30]. Інсулінорезистентність також відіграє важливу роль у розвитку гіпертензії при метаболічному синдромі, що можна пояснити втратою судинорозширювального ефекту інсуліну, а також вазоконстрикцією, спричиненою FFA, що є результатом виробництва активних форм кисню та

подальшого поглинання оксиду азоту. До інших механізмів можна віднести посилення симпатичної стимуляції та індуковану реніном реабсорбцію натрію в нирках [31]. Крім того, резистентність до інсуліну підвищує в'язкість сироватки, що призводить до протромботичного стану та збільшення вивільнення прозапальних цитокінів із жирової тканини, що значно сприяє підвищенню ризику цукрового діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань [32].

На сьогоднішній день, одним із вдалих способів діагностування інсулінорезистентності є еуглікемічна гіперінсулінемія [32]. Даний метод був розроблений ще 40 років тому вченим Де Фронзо. За цим методом одночасно вводять глюкозу та інсулін. Інсулін вводять внутрішньовенно розраховавши дозу від маси пацієнта для досягнення гіперінсулінемії, а дозу 20% глюкози розраховують, щоб не змінювалася нормоглікемія. Дослідження триває близько 2х годин, але його не часто використовують через високу вартість, наявність ризиків та важкість проведення. До інших варіантів виявлення інсулінорезистентності можна віднести оцінку добової потреби в інсуліні, ліпідний профіль, лабораторні показники функції печінки, та дослідження анамнезу пацієнтів в цілому.

Окрім інсулінорезистентності тяжкість метаболічного синдрому корелює функція β -клітин, не залежно від кількості жиру в організмі, статі, кількості ліпідів у крові, інсуліну, артеріального тиску та інших важливих факторів. Наявність дисфункції β -клітин сприяє тяжкості перебігу метаболічного синдрому у пацієнтів. Тобто, чим кращою є функція β -клітин, тим меншою є загроза погіршення або навіть появи метаболічного синдрому. Припускають, що фізичні навантаження, зокрема кардіореспіраторна підготовленість має позитивний вплив на функцію β -клітин, що також сприяє покращенню стану підшлункової залози та знижує ризик захворювань серцево-судинної системи [34]. І взагалі, кардіореспіраторна підготовленість знижує ризик смертності різних пацієнтів та зменшує ризики серцево-судинних хвороб та ішемічної хвороби серця [35].

Останнім часом іншим важливим фактором на розвиток метаболічного синдрому та появу ожиріння в цілому вважається мікробіота кишечника. Мікробіота кишечника є ендокринним органом, що грає роль в творенні імунітету та підтримці енергетичного гомеостазу організму. Взагалі мікробіота кишечника організму складається приблизно зі ста трильйонів різних видів бактерій, які «живуть» в симбіозі, та розташовані в кишковому тракті. Порушення мікробіоти кишечника може призвести до запалення чи проблем з метаболізмом, що в свою чергу призводить до надмірної ваги та ожиріння [36]. Мікробіота кишечника є цікавим органом для вивчення та пошуку методів лікування ожиріння.

Жирова тканина – це вид сполучної тканини, в якій знаходиться велике скупчення жирових клітин. До різновидів жирових клітин можна віднести: адипоцити, які є похідними мезенхімальних стовбурових клітин і поділяються на білі та бурі; стромальні преадипоцити. Також до складу жирової тканини входить ендотелій та імунні клітини (Т-лімфоцити). При порушеннях адипоцити можуть збільшуватись у розмірах, або значно ділитись. Загалом жирова тканина розташована по всьому організму, але найбільше її скупчено у верхній частині тіла (вісцеральна та підшкірна) та підшкірна нижньої частини тіла. Надмірне утворення жирової тканини у верхній частині називається абдомінальним ожирінням. Цікавим є те, що якщо у чоловіків абдомінальне ожиріння характеризується надлишком жирової тканини у верхній частині тіла в цілому, то у жінок лише у підшкірній клітковині. При ожирінні проявляються такі ознаки: підвищення рівня інсуліну, зниження рівня тестостерону (у чоловіків), зниженням концентрації прогестерону (у жінок), підвищенням рівня тестостерону (у жінок), підвищенню норадреналіну, та деякими іншими ознаками [37]. І взагалі, ожиріння впливає на розвиток різних хронічних захворювань, таких як серцево-судинні, цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) та рак. Також, жирова тканина виділяє деякі адипокіни - це різновид цитокінів, які є гормонами жирової тканини. Через адипокіни відбувається взаємодія з

іншими тканинами мозку чи імунних клітин. Той же пептидний гормон лептин, що виділяється жировою тканиною дає сигнал мозку про насичення. При збільшенні викиду цього гормону, при розширенні жирових клітин, мозку передається сигнал про припинення харчової поведінки. У людей з ожирінням може виникати резистентність до лептину [38], механізм є схожим на резистентність до інсуліну. Тобто у таких пацієнтів відсутнє насичення, навіть при високому викиді лептину. Лептин також може регулювати стан глюкози та β -клітини підшлункової залози [39]. При збільшенні жирової тканини також може змінюватись артеріальний тиск та посилюватись симпатична нервова система через надмірне експресування ангіотензиногену (Agt) [40].

Іншим фактором що також впливає на розвиток хронічних хвороб, таких, як серцево-судинні, онкологія, ожиріння та діабету є окислювальний стрес, який також може розвинути при метаболічному синдромі. При цьому спостерігається зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності, та збільшення рівня ліпопротеїдів низької щільності. Приблизно 2% спожитого кисню спрямовано на вироблення активних форм кисню у мітохондріях, який є збалансованим при нормальному стані організму. Високоенергетична дієта та підвищений рівень глюкози у крові сприяє мітохондріальній дисфункції та викликає резистентність до інсуліну [41].

Тому, неабиякий вплив на розвиток метаболічного синдрому та ожиріння грає правильне харчування, підібрана дієта, відсутність поганих звичок, та екологія. Правильний розрахунок необхідних продуктів чи біодобавок впливають на секрецію інсуліну, запалення, окисно-відновні процеси. Серед біологічних добавок, вчені відмічають поліфеноли, вони здатні покращувати гомеостаз глюкози при інсулінорезистентності та проявляють гіполіпідемічний ефект, але використання препаратів має чітко контролюватися лікарем. Надмірне харчування спричинює окисний стрес, запальний стрес що інактивує GLUT4 (інсулінозалежний білок переносник інсуліну), що в кінці призводить до появи інсулінорезистентності.

За останні десятиліття, враховуючи великий приріст кількості людей з ожирінням, окрім порушень соматичного здоров'я, почали активно вивчати вплив ваги на репродуктивні функції чоловіків та жінок. Тому наразі є актуальним вдосконалення вивчення ролі біологічно активних речовин, таких, як лептин, резистин, грелін та інші.

Питання впливу жирової тканини на репродуктивну функцію особин почали досліджувати ще з 20 століття. У 1922 році вчені Г. Еванс та К. Бішоп встановили, що при зниженні зайвої ваги, у людини зменшувалася фертильність. Після у 1934 році було описано зв'язок порушення репродуктивних функцій та ожиріння при описі синдрому полікістозу яєчників. У 1952 році вчені Дж. Роджерс та Г. Мітчел дослідили, що у жінок, які боролися із ожирінням поступово налагоджувалася частота менструацій, а у тих, хто не зміг втратити зайву вагу зберігалася олігоменорея. Ці всі дослідження зародили цікавість вивчення впливу ожиріння на ановуляцію. Також доведено, що у дівчат-підлітків, які мають ожиріння порушено процес статевого дозрівання, тобто відбувається раніше, ніж у дівчат з нормальною масою тіла та в цілому сприяє ранній менопаузі (у віці 35-39 років) [42]. Ожиріння у жінок асоціюється із порушеннями ендокринного балансу. Якщо у чоловіків при зайвій вазі знижується гонадотропін, то у жінок навпаки з'являється стан «функціональної гіперандрогенії», при якому порушується транспорт стероїдів, збільшується синтез естрогену. У жінок з ожирінням та гіперандрогенією спостерігається високий рівень інсуліну. Виявлено, що гіперандрогенія пов'язана із активністю рецепторів інсуліну, з'являється мутація в гені рецепторів інсуліну, а вони розташовані в яєчниках. У жінок, які страждають на ожиріння, збільшена активність гіпоталамо-гіпофізотно-надниркової вісі, що впливає на збільшення синтезу кортизолу на наднирникових андрогенів.

1.3. Мелатонін: фізіологічне значення та перспективи застосування для корекції патологічних станів

Мелатонін – це гормон, хронобіотик, який здебільшого синтезується в гіпофізі у нічний час та вивільнюється у кров [56]. Також він виробляється й іншими органами та тканинами, наприклад, у кишківнику, сітчатці, яєчниках, шкірі, кістковому мозку та ін.. Вперше мелатонін виділив лікар-дерматолог Ааран Лернер ще у 1958 році. Основним завданням мелатоніну є контроль циркадних ритмів та регулювання циклу сну та неспанья. Взагалі, молекули мелатоніну присутні всюди в природі, від примітивних фотосинтезуючих бактерій до ссавців та людей [57]. Окрім основних функцій, мелатонін, володіє регенеруючими, протизапальними, антиоксидантними здібностями (що реалізуються через його рецептори MT1 та MT2), а також впливає на регуляцію ліпідного та вуглеводного обміну, функції жирової тканини та метаболізм, контролює діяльність серцево-судинної системи, щоб уникнути захворювань пов'язаних з цим.

Мелатонін проявив свої здібності до контролю адипогенезу, а саме, диференціювання адипоцитів, які напряду пов'язані з ожирінням. Мелатонін сприяє появі бежевих адипоцитів та потемніння білої жирової тканини, що призводить до, збільшення витрат енергії та покращенню термогенних здібностей організму [58]. Деякі вчені наголошують на тому, що мелатонін здатний змінювати мікробіоту кишечника (вплив на мікробіоту для зміни ліпідного та енергетичного метаболізму), а як згадувалося вище, це сприяє появі ожиріння [59]. Також мелатонін сприяє появі бурої жирової тканини.

Мелатонін відіграє роль в інсулінорезистентності. Згідно досліджень, у пацієнтів що приймали мелатонін спостерігалися покращення метаболізму глюкози при відновленні дії інсуліну на серцево-судинну систему. Завдяки дії гормону також знижується ризик мітохондріальної дисфункції.

Депривація сну є одним із багатьох факторів які сприяють розвитку ожиріння. Тобто, при некоректному сні є ризик збільшення маси тіла. І саме

циркадні ритми регулюють цикл сну та неспання, зміни біохімічних та фізіологічних процесів. Секреція мелатоніну збільшується вночі, досягаючи піку за 1-2 години до пробудження. Зранку, навпаки, секреція мелатоніну спадає [60].

Так само позитивно мелатонін показав себе, як протизапальний засіб. А ожиріння, як відомо є захворюванням, якому характерне хронічне запалення низького ступеню. У людей з ожирінням мелатонін сприяє зниженню запальної реакції у мозку та периферичних тканинах [63]. Мелатонін запобігає ліпотоксисчності, через модуляцію гену SIRT1 і передачу сигналів мітохондріями, тим самим зменшуючи оксидативний стрес [62].

Мелатонін приймає участь і в репродуктивних функціях. Великі концентрації мелатоніну блокують апоптоз ооцитів та нейтралізують активні форми кисню, який бере участь в овуляції, дозріванні яйцеклітини, появі жовтого тіла. Цей гормон є нейроендокринним регулятором роботи вісі гіпоталамус-гіпофіз-гонади, впливаючи на синтез та секрецію гонадотропінів [61]. Також, велика кількість мелатоніну під час вагітності підтримує гомеостаз плаценти та дозрівання плоду [62]. Завдяки своїм антиоксидантним здібностям мелатонін впливає на вісь гіпоталамус-епіфіз-яєчники та сприяє зменшенню окисного порушення фолікулів, покращує виділення прогестерону та дозрівання ооцитів, сприяє нормалізації менструального циклу. У чоловіків мелатонін сприяє підтримці активного сперматогенезу. Оскільки збій в ритмі, недосип призводить до дефіциту тестостерону на інсулінорезистентності через оксидативний стрес, у тому числі і чоловічих статевих клітин. Чим менше мелатоніну виділяється, тим більшим наростає стрес сперматозоїдів. Мелатонін контролює рівень кровопостачання яєчок, забезпечуючи нормоксію сперматогенної тканини. Також є дослідження, в яких зазначено, що мелатонін позитивно впливає на рухливість сперматозоїдів, підвищує рівень їх виживаності, а отже і підвищує рівень появи вагітності.

Окрім ожиріння, мелатонін проявив себе як надійний засіб для підтримки стану чи лікування хвороб, таких, як: цукровий діабет 2 ступеню, хвороба Альцгеймера, онкологія, глаукома, артеріальна гіпертензія, пошкодження слизових оболонок шлунку, ниркова недостатність та інші. Наприклад, мелатонін є непоганим препаратом для лікування та профілактики раку молочної залози, передміхурової залози та раку шлунку. Концентрація мелатоніну в 1мМ вже має протипухлинний ефект, пригнічуючи життєздатність та інвазивність ракових клітин [62]. Відоме використання мелатоніну при депресії. Зміни фаз секреції мелатоніну є одним з основних показників депресивного розладу. У пацієнтів, які лікують біполярні розлади секреція мелатоніну знижується, тому мелатонін застосовують як допоміжний засіб при лікуванні таких станів. Рівень мелатоніну знижується із віком, і виявлено його вплив на менопаузу. Отже, в цілому мелатонін є безпечним нетоксичним клінічним засобом, без тератогенних чи седативних ефектів, який має широке застосування у лікуванні хвороб, безпліддя чи депресій, єдине коли не рекомендується використовувати мелатонін – при аутоімунних розладах, наприклад при ревматоїдному артриті, аутоімунному гепатиті, через його імуностимулюючої дії.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Тварини, які були використані для проведення експерименту

Весь час проведення дослідження та експерименту з використанням тварини було дотримано умови передбачені Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» №3447-VII від 21.02.2006 [66], Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей [67]. Всі правила роботи із тваринами для дослідження та етичні норми було також дотримано.

Для проведення експерименту було взято 60 особин самців білих нелінійних щурів, масою до 120 грам. Дослідження проводилося у віварії на базі Київського національного університету імені Тараса Шевченка і відповідало усім правилам поводження із тваринами взятими для експерименту. Тварини утримувались в допустимих умовах, мали свіжу воду та годувалися за нормою необхідною для даних особин. Також слідкували за вологістю приміщення, провітрюваністю та температурою.

Для початку експерименту обраним тваринам було впроваджено 12 годинний світовий цикл, та, відповідно, 12 годин з вимкненим світлом (світло вмикали о 7 ранку та вимикали о 19 вечора). При проведенні дослідження кожного тижня в конкретний день усіх тварин зважували.

На початку проведення експерименту (1й тиждень) усі особини отримували норму необхідного корму, з розрахунку 3,81 ккал/грам ваги, та воду. На другому тижні (8й день експерименту) тварин випадковим чином поділили на дві окремі групи. Одна група вважалася за контрольну, чий раціон не змінили і давали корм за розрахунком 3,81 ккал/грам ваги. Друга група вважалася експериментальною. Тваринам другої групи почали давати дієту із великою кількістю калорій, із розрахунку 5,35 ккал/грам ваги.

Висококалорійна дієта містила 60% початкового раціону (корму), 10% складав свинячий жир, 9% складав цукор, 8% складало сухе молоко та 1% рослинна олія.

Через деякий час, на 6-му тижні, коли різниця ваги між контрольною та експериментальною групою сягнула у 30% і було підтверджено ожиріння в одній із груп, тварин експериментальної та контрольної групи випадковим чином розподілили ще на три групи. У кожній з цих трьох груп було додано до раціону мелатонін, в залежності від групи був різний режим введення мелатоніну (ранок, чи вечір). Для експерименту було використано мелатонін виробництва Alcon Biosciences, США.

Протягом наступних 7-ми тижнів мелатонін, у кількості 30мг/кг, штучно вводився щурам преорально через зонд. Залежно від групи, мелатонін вводили або через одну годину після ввімкнення світла (о 8й годині ранку), або за одну годину до вимкнення світла (о 18й годині вечора).

Отже, наприкінці експерименту сформувалося 6 груп щурів з різними режимами введення мелатоніну: група контролю, група ожиріння, група, якій вводили мелатонін зранку, введення мелатоніну ввечері, група з ожирінням, якій вводили мелатонін зранку, група з ожирінням, якій вводили мелатонін увечері. Надалі ці данні було використано для дослідження впливу на морфо-функціональний стан передміхурової залози зав умов мелатонін-опосередкової корекції індукованого ожиріння у щурів. Досліджувалися зміни при впливі ожиріння та мелатоніну на передміхурову залозу самців щурів. Нижче наведено таблицю (табл. 1.1) розподілу груп досліджуваних тварин в залежності від часу введення мелатоніну.

Таблиця 1.1

Групи тварин використаних при проведенні експерименту

| Назва групи | Вид дієти | Режим введення мелатоніну |
|--|-----------------------|--|
| Контрольна група | Стандартна | Не вводився |
| Група із індукованим ожирінням | Високий вміст калорій | Не вводився |
| Контрольна група + мелатонін вранці | Стандартна | Введення через одну годину після увімкнення світла |
| Контрольна група + мелатонін ввечері | Стандартна | Введення за одну годину перед вимиканням світла |
| Група з індукованим ожирінням + мелатонін вранці | Високий вміст калорій | Введення через одну годину після увімкнення світла |
| Група з індукованим ожирінням + мелатонін вранці | Високий вміст калорій | Введення за одну годину перед вимиканням світла |

2.2 Гістологічне дослідження отриманого матеріалу

При закінченні експериментальної частини та забору необхідного органу усіх щурів умертвили шляхом переміщення тварин у щільно закриті ємкості всередині яких знаходилася ватка з хлороформом. За три-п'ять хвилин тварини засинали та помирали. З метою забору передміхурової залози у

мертвих тварин переміщали на спеціальний столик для препарування, фіксували тварину та розрізали шкіру по білій лінії живота. Передміхурова залозу знаходили біля уретри, обережно вирізали її, одразу промивали холодним фізіологічним розчином та після усіх маніпуляцій поміщали до розчину Буена на 72 години.

Надалі повільно та поступово проводили зневоднення у спиртах за зростаючою концентрацією. Використовуючи набір з 70°, 80°, 90° і 96°спиртом, тримаючи у кожному від 2-12 годин, щоб уникнути деформації зразків. Після процесу зневоднення отримані органи тримали 1-3 години у ксилолі із 96° спиртом, у співвідношенні 1:1. Після, поміщали у перший та другий чистий ксилол на 1-3 години. Наступним етапом органи переміщали у гістологічну кашу, в склад якої входить ксилол із парафіном, у співвідношенні 1:1, і поміщали у термостат на пару годин при температурі 37°C. Через необхідність отримання в подальшому тонких зрізів, через свою пластичність та ущільнення отриманого матеріалу використовували парафін. Також парафін є нерозчинним у воді та стійким до дії кислот чи лугів, але має здатність розчинятися у хлороформі чи ксилолі. Отже, після часу у термостаті в гістологічній каші передміхурову залозу переміщали на 2 години у перший чистий парафін і повертали у термостат при температурі 56°C. Далі таку ж саму процедуру провели перемістивши органи до 2го чистого парафіну змішаного з 2-5% бджелиним воском.

До цього парафін з органами знаходився у спеціальних фарфорових формочках, а після пропитаний парафіном матеріал разом з парафіном переміщували у зроблені паперові формочки і залишали застигати та охолоджуватись. Отримані застигли блоки в подальшому розрізали та завдяки нагрітого скальпеля приклеювали до дерев'яних блоків, щоб забезпечити щільну фіксацію при нарізанні на шматочки на мікротомі.

Після закріплення зразків до дерев'яних брусків з метою отримання тонких гістологічних зрізів їх нарізали за допомогою роторного мікротому. Товщина зрізів не перевищувала 15мкм. Паралельно підігрівався нагрівальний

столик, на якому знаходились предметні скельця і при отриманні потрібного зразка, предметне скельце змащувалося яєчним білком з гліцерином та крапалась дистильована вода. Зріз переносився за допомогою гусячого пера шляхом нанесення його в краплину дистильованої води. Через нагріте предметне скельце парафіновий зріз швидко розкривався. Усі зроблені зрізи на скельцях залишалися на 12 годин для просушки, щоб міцно пристати до скельця та не відклеїтись при подальших маніпуляціях.

Наступним етапом було забарвлення отриманих зрізів різних досліджуваних груп. Зрізи забарвлювалися гематоксиліном та еозином. Початковим етапом було депарафінування, яке проводилося шляхом поміщення скелець зі зрізами у ксилол протягом 5 хвилин для розчинення та вимивання парафіну. Надалі препарати гідратували у спиртах низхідної концентрації (від 90° , 80° , до 70°) по 2-3 хвилини, після чого зрізи ставали прозорими та чіткими, та переміщали на 5 хвилин у ємкість з дистильованою водою, щоб зріз напивався водою. Далі зрізи поливалися гематоксиліном Бемера, тримали по хвилині та поміщали під проточну воду на 10-15 хвилин, після чого темно-фіолетові зрізи ставали світлішими (синіли). Далі наносили еозин на 30-40 секунд, та дегідрували зрізи у спиртах висхідної концентрації (від 70° - 96°) та діюксані по 3 хвилини. Готові зрізи опускали у ксилол. Після всіх маніпуляцій зрізи було заключено у канадський бальзам та накрито предметним скельцем. В такому вигляді готові препарати складалися в папку та застигали протягом декількох діб. Усього було отримано по 12-16 скелець на групу, половина з яких була в подальшому пофарбована та заключена у бальзам.

2.3 Морфометричний аналіз мікропрепаратів

Після застигання канадського бальзаму, препарати були готові до візуалізації завдяки мікроскопу. Для візуалізації даного дослідження було використано японський мікроскоп OlympusBX41 та приєднану до нього камеру OlympusDP20. З пофарбованих препаратів кожної групи було зроблено по 10 фото кожного скельця на об'єктиві x10, та по 10 фото на об'єктиві x 40 з об'єкт мікрометром діаметром 100мкм у формі кола.

Для подальших вимірів необхідно було дізнатись параметри висоти секреторних епітеліальних клітин передміхурової залози та площу перерізу ядер епітеліальних клітин простати, щоб порівняти морфо-функціональний стан передміхурової залози в кожній вимірюваній групі. Також додатково вимірювали відносний об'єм епітелію залози за формулою 2.1:

$$V(\%) = \frac{S_E}{S_T} \times 100\%, \text{ де} \quad (2.1)$$

S_E – площа епітеліального шару на зрізі, S_T – загальна площа зрізу.

Вимірювання та аналіз проводився за використанням програми ImageJ. Спочатку було відкалібровано програму за допомогою спеціального об'єкт мікрометру для необхідного збільшення. Налаштовувалися параметри для вимірювання необхідних даних та на фотографіях за збільшенням x40 проводилися виміри висоти клітин та площі перерізу ядер.

2.4 Статистична обробка даних

Для морфометричного аналізу даних на мікрофотографіях було взято більше 200 вимірів на кожну групу. Після, проводився розрахунок середнього арифметичного та похибки. За допомогою W-критеріїв Шапіро-Уліка було зроблено перевірку розподілів вибірок даних параметрів на нормальність. За

отриманим результатами даного W-тесту було з'ясовано, що вибірки в досліджуваних групах при порівнянні між собою розподіляються за нормальним законом.

T-критерій Стьюдента використовувався для оцінки статистичної достовірності відмінностей між середніми значеннями отриманих параметрів. Відмінності при рівні значущості $p < 0,05$ вважалися достовірними.

При проведенні статистичної обробки даних було порівняно групи між собою. Контрольна група тварин порівнювалася з групою з індукованим ожирінням та групи де вводився мелатонін через годину після вмикання світла та за годину до вимкнення світла з групою з індукованим ожирінням. Групи з введенням впливом мелатоніну за тлі індукованого ожиріння порівнювались з групою «Ожиріння».

РОЗДІЛ 3. ПІДСУМКИ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

3.1 Передміхурова залоза її характеристики та функції, як органу репродуктивної системи в організмі.

Передміхурова залоза є непарним ендокринно-м'язовим органом чоловічої репродуктивної системи, що має невеликий розмір та бере початок розвитку у вигляді клітинних тяжів епітелію уретри, яка формується, з яких у подальшому формуються залози. В організмі простата розташована над м'язами тазового дна під сечовим міхуром з обох боків уретри. Протоки передміхурової залози впадають в уретру, яка проходить через простату.

За морфологією, передміхурова залоза оточена сполучнотканинною капсулою, яка складається із гладких м'язевих волокон та еластичної сполучної тканини. Також у простаті налічується велика кількість м'язевих клітин, при скороченні яких при евакуації видавлюється рідина, що накопичена в залозі, до уретри. Завдяки чому, рідина що вивільнилась об'єднується із рідинами інших залоз (сперматозоїдами з ячок, рідиною з насінневого пухирця та секретом, що утворений бульболатеральною залозою) утворюючи сперму, яка потім виділяється. Окрім цього, секреція передміхурової залози є важливим показником чоловічої фертильності. За нормою, рідина має молочний колір, містить ферменти, наприклад, простатоспецифічний антиген (PSA), що розріджує сперму, гормоноподібну речовину спермін, що призводить сперматозоїди до руху. Також, завдяки м'язовій тканині, простата може закривати уретру для запобігання потрапляння сперми у сечовий міхур, так само і під час сечовипускання відбувається закриття сім'яних проток, щоб уникнути потрапляння сечі до проток передміхурової залози. Важливим є і те, що в простаті чоловічий гормон тестостерон перетворюється у дигідротестостерон (ДГТ).

Отже, основними функціями простати можна визначити:

- Вироблення рідини для утворення сперми;
- Закриття уретри для унеможливлення потрапляння сперми до сечового міхура;
- Участь у гормональному метаболізмі.

Початком розвитку передміхурової залози вважається 12 тиждень розвитку зародка. У цей час відбувається активний розвиток первинного мікроциркуляторного русла залози. На 14-му тижні з'являються порожнини в товщі епітеліальних тяжів вистілених пластом клітин, що за структурою нагадують перехідний епітелій. На 17-му тижні розвитку зародку відбувається перетворення епітеліальних тяжів на секреторні відділи та відбувається галудження вивідних проток. На 20-му тижні з'являється ще більше секреторних відділів, прискорюється формування лімфоїдних клітин (малі і середні лімфоцити, ретикулярні клітини, поодинокі макрофаги), збільшується кількість судин. І на 36-му тижні передміхурова залоза вже є повністю сформованою, як орган. Від народження простата виконує ті ж самі функції, що і у дорослому організмі людини. Морфологічно передміхурова залоза складається з пучків колагенових та еластичних волокон, але ріст капілярів не є завершеним. До року відбувається збільшення сполучнотканинного відділу строми, утворюється достатня кількість капілярів та судин, збільшуються лімфоїдні утворення. У період до 10-ти років спостерігається звивистість артерій, з'являється ще більше лімфоїдних утворень у вигляді вузлів, з'являється секрет у зв'язку із появою залозистого епітелію. І вже з 11 років у дітей передміхурова залоза є морфологічно повністю сформованою. Складається вона з призматичного епітелію у вивідних протоках, ацинусів з ацидофільною облямівкою, частково спостерігається накопичення секрету в ацинусах, формуються волокнисті і м'язові структури строми. Кровоносна судина є капілярного чи артеріального типу [68].

У підлітковому віці будова передміхурової залози не змінюється, але зміни відбуваються в залозистих та сполучнотканинних частинах простати: збільшується площа лімфоїдних утворень, що призводить до збільшення кількості капілярів, артеріол та вен [70].

У юнацькому віці, так само, як і в дорослому передміхурова залоза є повністю сформованою. Залозиста частина складається із секреторних відділів, які мають альвеолярно-трубчасту будову та вкриті призматичним епітелієм. У стромі наявна м'язова та сполучна тканини. Лімфоїдні утворення знаходяться у слизовій оболонці залози.

Активна секреція передміхурової залози припадає на вік до 25 років, а вже у 35, кількість залозистих відділів значно зменшуються, відбувається застій та зміна складу секрету, частина залозистих часток атрофується. Але в той же час на місці атрофованих часток з ембріональних закладок розвиваються нові.

Процес зміни залоз починається з 40 років і є поступовим. У 60 років окрім функціонуючих залозистих відділів, з'являються і атрофовані. Зменшується кількість секреторних відділів, розростається сполучна тканина, м'язова не розвивається. Кількість лімфоєпітеліальних вузлів зменшується, вповільнюється кровопостачання через зниження кількості та діаметру капілярів та артеріол. Після цього віку і до кінця життя поступово відбуваються інволютивні зміни: атрофії залоз, склерозування стромі лімфоїдних часток, зниження кількості клітин [69].

Передміхурова залоза самців щурів є важливою моделлю при вивченні різноманітних її функцій та реакцій на різні чинники через свій великий функціонал. Морфологія передміхурової залози самців щурів має дещо іншу будову. Єдиною та найважливішою функцією є секреція рідини простати, яка є компонентом сім'яної плазми. Простата щурів оточена тонким шаром мезотеліальною сполучною тканиною. Побудована з ацинусів та проток, що розгалужуються і впадають в уретру. Між собою ацинуси розділяються пухкою сполучною тканиною, яка в своєму складі містить стромальні та

м'язові клітини, фібробласти, судини, ганглії, тучні клітини та макрофаги [75]. Лімфоїдний апарат утворюється через міграцію лімфоцитів із кровоносних судин. Формуються лімфоїдні скупчення з малих та середніх лімфоцитів. Самі ацинуси та протоки містять секреторні клітини, іноді зустрічаються нейроендокринні клітини. Епітелій вистелений у декілька шарів, від кубічного до стовпчастого шару. Висота епітелію залежить від активності виділення секрету. Гладенькі м'язеві клітин скорочуються вивільнюючи секрет в уретру [76].

Передміхурова залоза самців щурів утворена коагуляційними залозами, латеральною, вентральною і дорсальною часткою. Дорсальна частина розташована за насіннєвим пухирцем та коагуляційною залозою, перед прямою кишкою, оточуючи уретру. В цій частині ацинуси мають невеликий розмір, складчастість епітелію знижена і не щільна. Епітелій кубічний, ядра розташовані по центру. Ацинуси оточені гладкою м'язовою тканиною та містять невелику кількість секрету [77]. Латеральна частина знаходиться нижче коагуляційної залози, вкрита кубічним епітелієм, ядра розташовані в базальній частині, присутня невелика кількість епітеліальних складок. Цитоплазма клітин менш зерниста, має щіткову облямівку [78]. Вентральна частина є найбільшою за розмірами, розташована біля сечового міхура. Ацинуси різних розмірів, розташовані щільно, епітелій кубічний, ядра розташовані у базальній частині, складчастість майже відсутня, тканина гладеньких м'язів також майже відсутня, міститься серозний секрет [79]. Коагуляційна залоза візуалізується біля насіннєвого пухирця. Ацинуси оточені фіброзним шаром та розташовані щільно, епітелій кубічний, цитоплазма зерниста, ядро розташоване центрально, наявне ядерце. При розгалуженні самі клітини утворюють папілярні структури. У просвітах виділяється білковий секрет, секреторна активність різна [80].

Другою за поширеністю у світі онкологічною хворобою є рак передміхурової залози (РПЗ). На розвиток даної хвороби впливає навколишнє середовище, шкідливі звички, зайва вага, расові відмінності. Наприклад,

найбільший рівень раку простати спостерігається у африканського населення, другими є європеїди, третіми азіати. Саме ожиріння призводить до гіперінсулінемії та збільшення кількості циркулюючого біоактивного інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1), який сприяє розвитку багатьох типів раку, серед яких і РПЗ. За даними досліджень Сполучених штатів Америки, у США більше 3600 чоловіків ожиріння пов'язане із наявною онкологією [71]. Окрім цього, через висококалорійну дієту в організмі виникає хронічне запалення, що також може сприяти утворенню раку передміхурової залози, через механізми, пов'язані з імунною системою [72]. Але немає доказів, що правильне харчування позитивно впливає на пригнічення розвитку РПЗ. При проведенні ряду досліджень вченими визначено, що у деяких випадках поживні речовини мають не тільки позитивний, а й шкідливий вплив на появу та прогресування РПЗ. Також на сьогоднішній день стає все більш можливим застерегти появу даної хвороби завдяки не інвазивному контролю при проведенні таких методів, як УЗД, МРТ, КТ та інші.

Іншим захворюванням патології простати є доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ). Це доброякісне утворення простати, що спостерігається у чоловіків в дорослому віці [74]. Характерним для цього захворювання є збільшення розмірів та об'єму передміхурової залози через розростання тканин, відбувається вповільнення швидкості потоку сечі, через стискання протоку уретри, відчуття неповного наповнення сечового міхура.

Також, частою хворобою передміхурової залози є простатит. Це запальне захворювання, причиною якого може бути запалення в уретриті, переохолодження, інфекції, що передаються статевим шляхом. Простатит може призводити до порушення розвитку та формування сперматозоїдів через зниження кровопостачання та мікроциркуляції, а це в свою чергу впливає на зміну морфології сперматозоїдів та появи аномальних форм. Секрет простати містить велику кількість кальцію, цинку, ліпідів, інтерлейкінів, гормонів і тп, які є важливими для нормального функціонування сперматозоїдів. Через

запальний процес склад секрету простати змінюється і вже є не оптимальним для сперматозоїдів.

Тиреоїдні гормони (ТГ) також відіграють важливу роль у функціонуванні, розвитку, появи патологій передміхурової залози. Основними гормональними стимуляторами простати є андрогени, а основною мішенню тиреоїдних гормонів є статеві залози. Тиреоїдні гормони регулюють розвиток та функціонування яєчок. Відомо, що дефіцит або надлишковий ріст ТГ призводить до змін розміру та функцій передміхурової залози. Наприклад гіпотиреоз може зменшувати вагу передміхурової залози. Згідно дослідження, що проводилося на самцях щурів виявлено, що гіпотиреоз на 21 день після статевого акту пригнічує рівень тестостерону. За іншим дослідженням виявлено, що при гіпотиреозі може зменшуватись вага органу до статевого дозрівання, або до статевої зрілості через зменшений рівень тестостерону із-за затримки дозрівання та порушення функцій яєчок. Але якщо гіпотиреоз був викликаний у перші 2 тижні постнатального розвитку, то змін ваги або кількості тестостерону не відбувалося [73].

3.2 Морфо-функціональні зміни передміхурової залози досліджуваних груп щурів

При проведенні мікроскопії препаратів досліджуваних груп було виявлено, що у тканинах не відбулося суттєвих морфологічних змін. На всіх препаратах на малому збільшенні у вентральній частині добре візуалізуються ацинуси різних розмірів, що розташовані щільно, наявне накопичення секрету, водночас, у групі з ожирінням наявні ліпідні краплі. (рис.3.1). При збільшенні, у всіх досліджуваних групах візуалізувався кубічний чи призматичний епітелій, наявні ядра у базальній частині, цитоплазма, секрет.

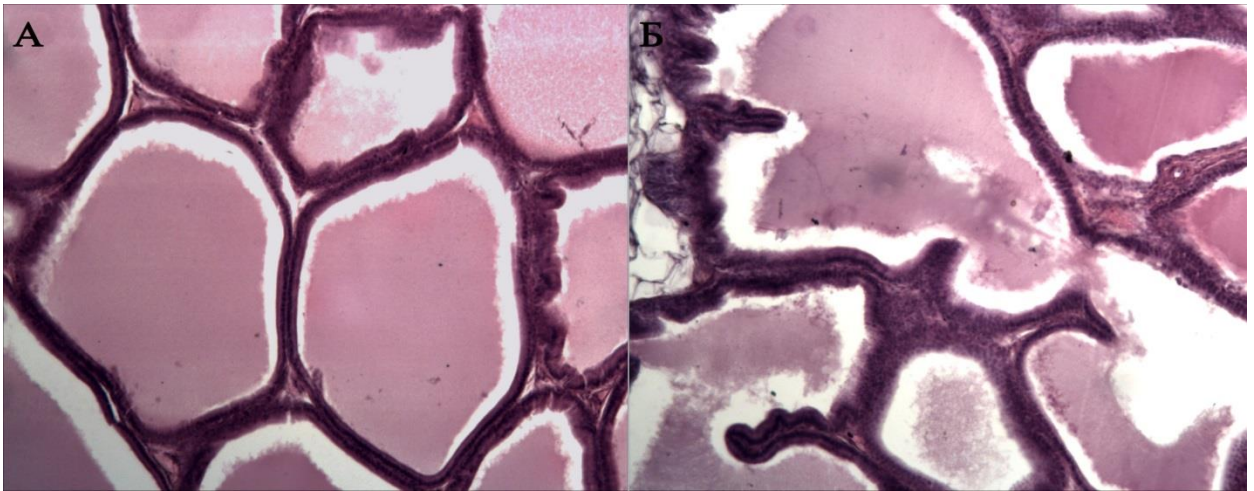


Рис. 3.1 Мікрофотографії гістологічних препаратів передміхурової залози щурів груп «Контроль» (А) та «Ожиріння» (Б). Забарвлення гематоксилін та еозин. Зб. x100.

У групах з нормальною вагою незалежно від прийому мелатоніну форма епітелію кубічна, ядра округлі чи овальні, розташування ядер у базальній частині. У групи тварин з ожирінням візуалізувалося більше розростання сполучної тканини, ніж у групи контролю чи при прийомі мелатоніну групами без ожиріння. Співвідношення ядра та цитоплазми було збільшено, через наявне зменшення площі ядер. Епітелій відповідав нормі – кубічний. У групі з ожирінням також було виявлено аполярність ядер (Рис.3.2). У нормі епітелій має бути одношаровим, ядра рівно розташовані одне біля одного, а при ожирінні спостерігається нерівність, клітини нашаровуються одна на одну. Встановлено, що аполярність спостерігалася лише в групі «Ожиріння», в групах де приймали мелатонін аполярність не виявлено.

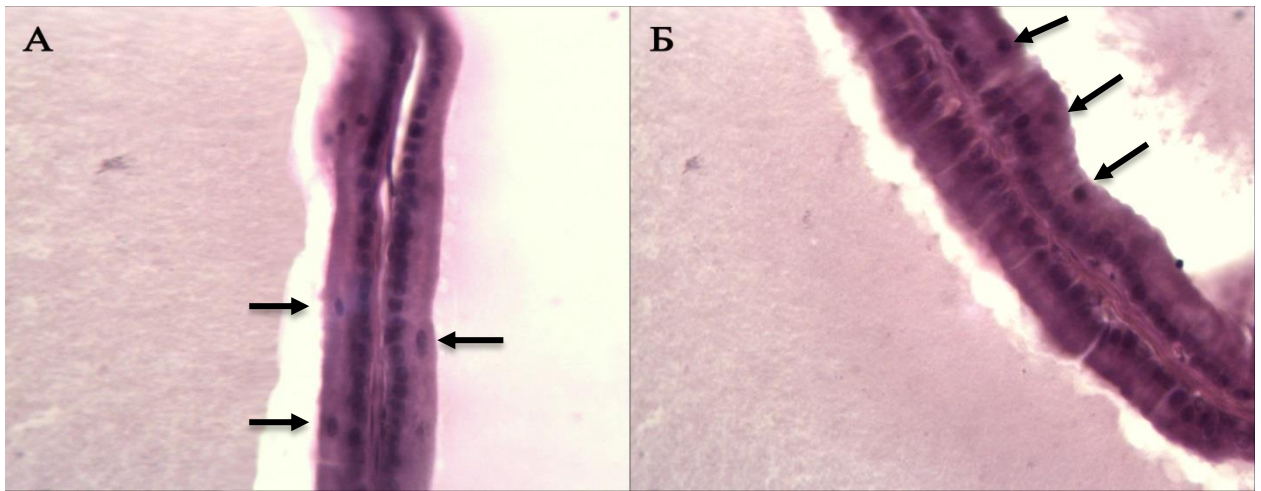


Рис. 3.2 Аполярність ядер на препараті передміхурової залози у досліджуваної групи «Ожріння» (А,Б). Чорною стрілкою зображено аполярні ядра. Забарвл. гематоксилін та еозин. Зб. х40

Окрім цього, при проведенні морфологічного аналізу препаратів передміхурової залози щурів, було виявлено, що при порівнянні груп контролю та з ожирінням, у групи з надмірною вагою присутні перші прояви епітеліальної гіперплазії простати (Рис. 3.3), що характеризується розростанням епітеліальної тканини, ацинусами різного розміру, нашаруванням клітин порівняно з нормальними широкими ацинусами контрольної групи. Порівнюючи групи, що приймали мелатонін, а саме: «Мелатонін зранку», «Мелатонін ввечері» та «Мелатонін зранку+ожиріння», «Мелатонін ввечері+ожиріння» так само можна спостерігати розростання епітелію в групах з ожирінням, підвищення щільності розташування епітеліальних клітин, що свідчать про можливу появу гіперплазії клітин вентрального відділу передміхурової залози щурів.

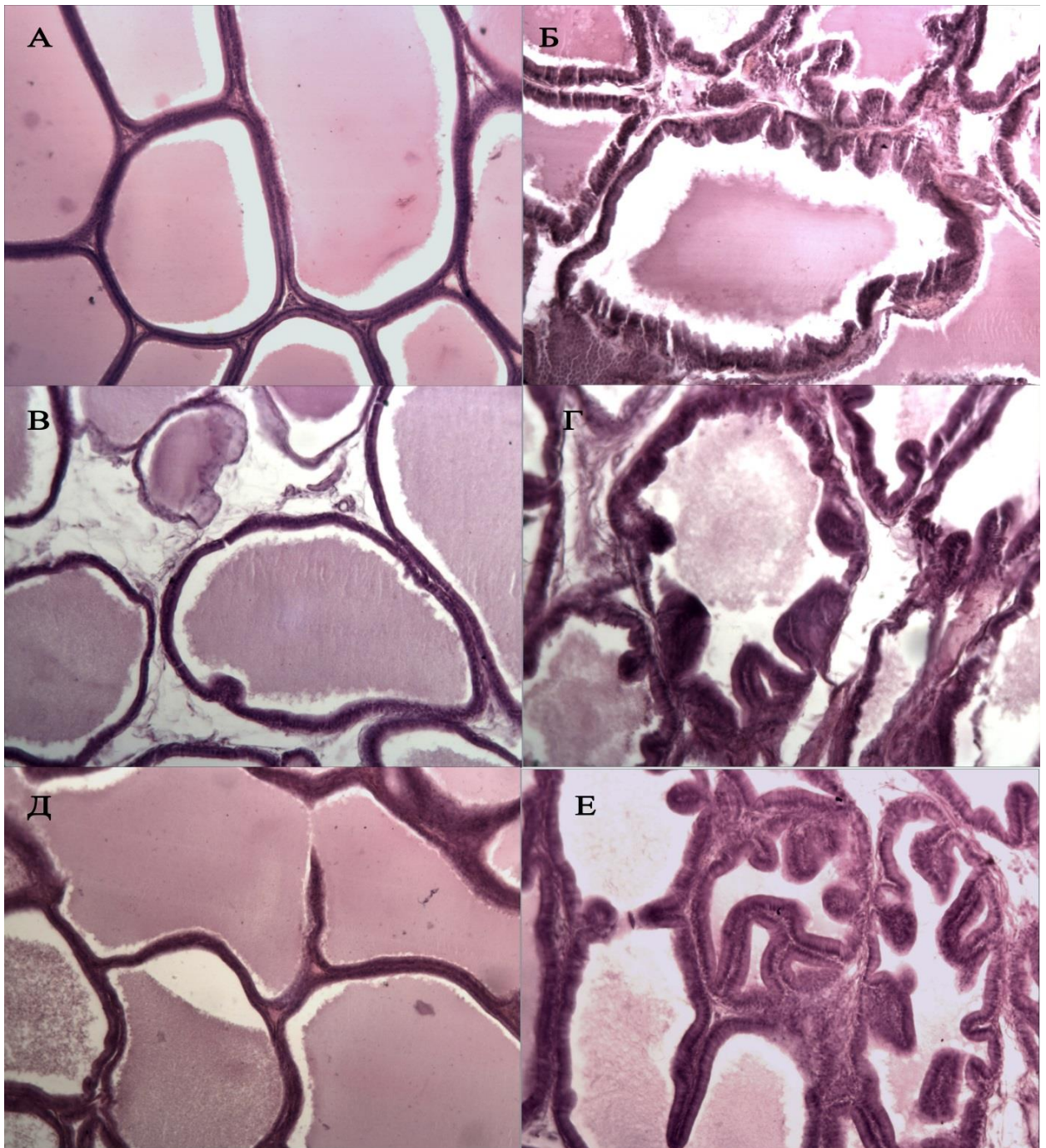


Рис. 3.3. Порівняння морфологічних характеристик епітелію усіх досліджуваних груп щурів. «Контроль» (А), група «Ожиріння» (Б), група «Мелатонін зранку» (В), «Мелатонін зранку + ожиріння» (Г), «Мелатонін ввечері» (Д), «Мелатонін ввечері + ожиріння» (Е).

За результатами при статистичній обробці даних, які були отримано при вимірюванні висоти епітеліальних клітин ацинусів передміхурової залози щурів в досліджуваних групах достовірних змін не було виявлено. Результат

представлений на рисунку 3.4. За даними, висота епітеліальних клітин групи «Контроль» ($11,14 \pm 0,14$), не відрізняється від даних отриманих в групі «Ожиріння» ($11,42 \pm 0,13$). У групах «Мелатонін зранку» та «Мелатонін увечері» достовірних змін в порівнянні з контролем не виявлено. За результатами, у групі «Мелатонін зранку» висота клітин епітелію становить ($11,06 \pm 0,15$), у групі «Мелатонін увечері» становить ($11,57 \pm 0,20$). При вимірюванні даних групи «Мелатонін зранку + ожиріння» в порівнянні з групою «Ожиріння» виявлено достовірне збільшення висоти клітин. Загалом дана група показала найвищий результат висоти клітин епітелію ($11,86 \pm 0,18$). Група «Мелатонін увечері + ожиріння» не показала достовірної різниці в порівнянні з групою «Ожиріння», результат становить ($11,35 \pm 0,166$). За отриманими даними можна свідчити про те, що загалом мелатонін має деякий вплив на різні досліджувані групи, а при введенні його зранку проявився найбільший вплив на висоту клітин епітелію.

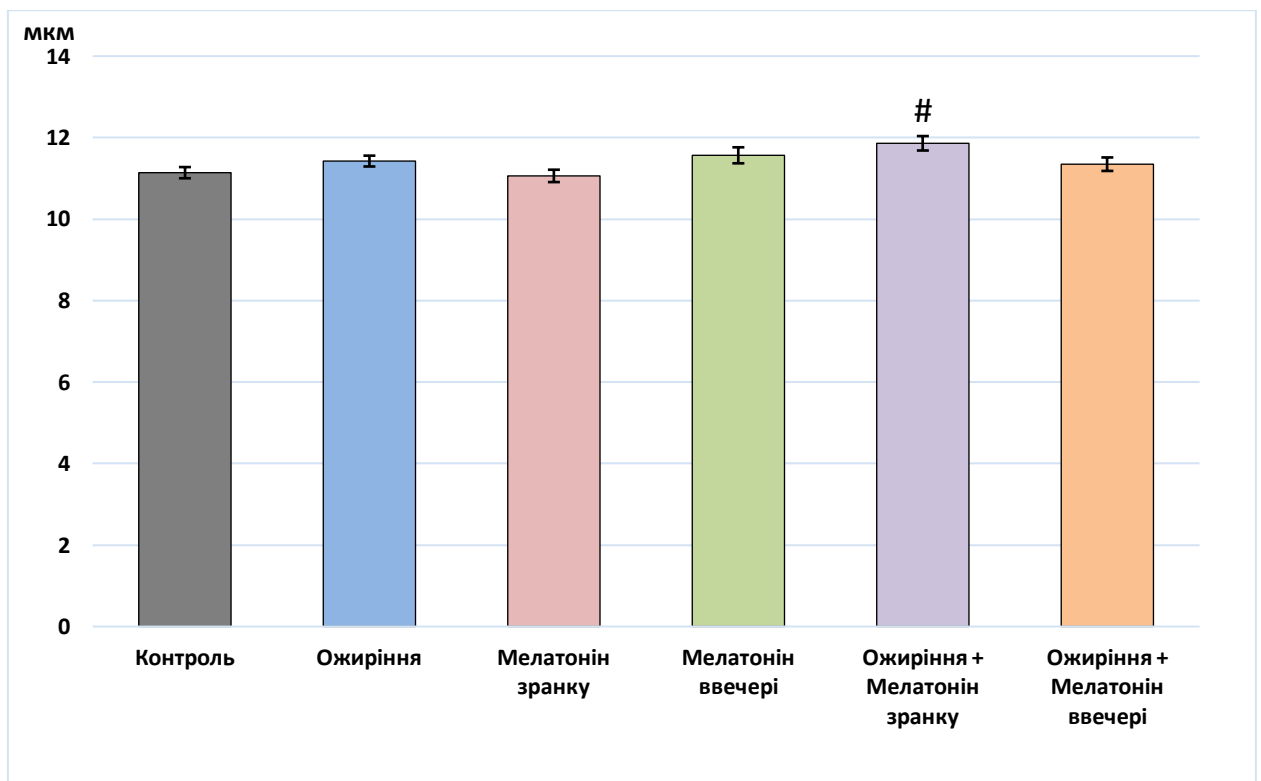


Рис. 3.4. Висота кубічного епітелію ацинусів передміхурової залози щурів всіх досліджуваних груп.

– відмінність з групою «Ожиріння», достовірна при $p < 0,05$.

На рис. 3.5) представлено результати статистичної обробки даних при вимірюванні площі перерізу ядер кубічного епітелію ацинусів передміхурової залози щурів у всіх досліджуваних групах.

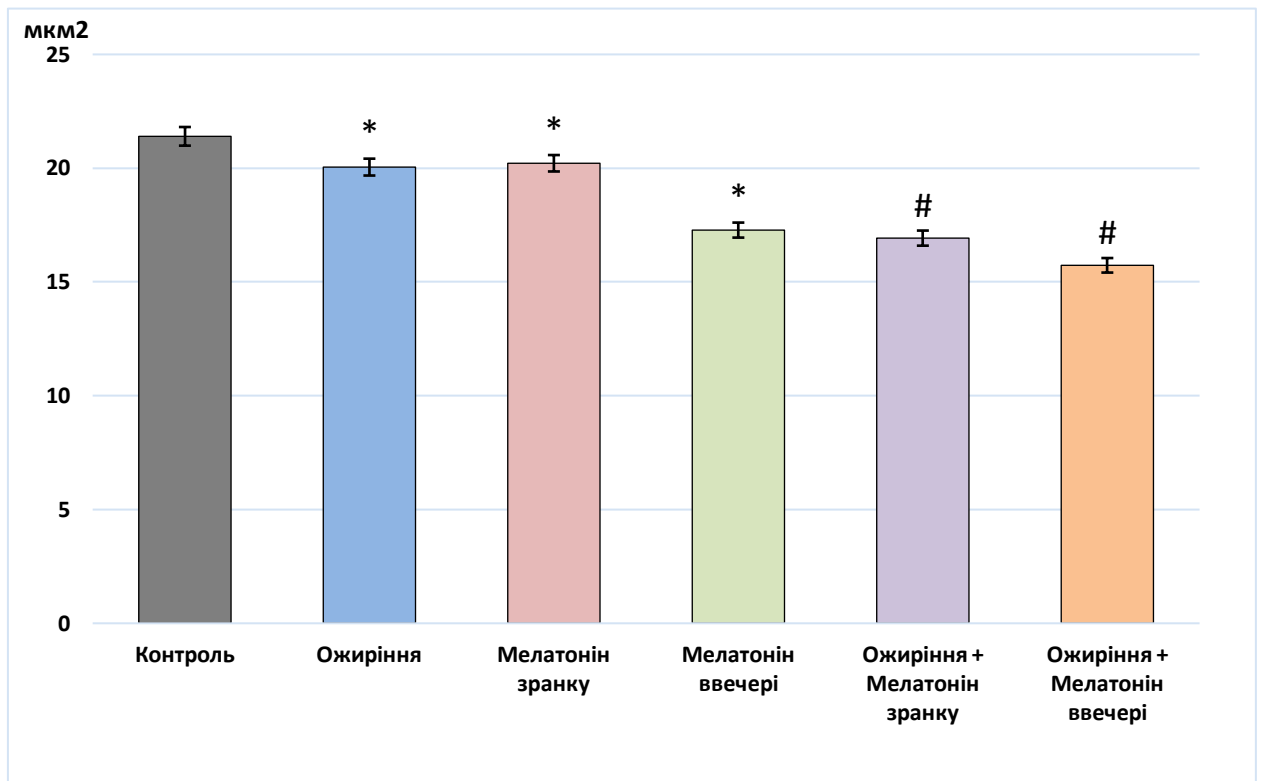


Рис. 3.5 Площа перерізу ядер епітеліальних клітин ацинусів передміхурової залози щурів всіх досліджуваних груп.

* – відмінності з групою «Контроль», достовірні при $p < 0,05$;

– відмінність з групою «Ожиріння», достовірні при $p < 0,05$.

За отриманими даними можна прослідкувати достовірне зменшення, при $p < 0,05$ площі перерізу ядер в порівнянні з контролем. Середнє значення площі перерізу ядер у групи «Контроль» становить $(21,39 \pm 0,41)$, групи «Ожиріння» $(20,05 \pm 0,37)$, групи «Мелатонін зранку» $(20,21 \pm 0,36)$, групи «Мелатонін увечері» $(17,27 \pm 0,33)$. У досліджуваних групах тварин із ожирінням, при введенні мелатоніну зранку та увечері спостерігалися достовірні зміни в порівнянні із групою «Ожиріння», середнє значення якої становить $(20,05 \pm 0,37)$. Значення у групі «Мелатонін зранку + ожиріння» $(16,92 \pm 0,33)$, групи «Мелатонін увечері + ожиріння» $(15,73 \pm 0,32)$. Загалом

можна зазначити, що прослідковується тенденція до зменшення значень в усіх групах, яким вводився мелатонін незалежно від часу, що порівнювались як з контролем, так із групою з надмірною вагою. Найбільші зміни спостерігалися у групах де вводився мелатонін саме у вечірній час.

При аналізі реульзтатів вимірювання відносної площі секреторного епітелію передміхурової залози було встановлено, що за умов індукованого ожиріння спостерігається достовірне зменшення частки секреторного компоненту залози (рис. 3.6).

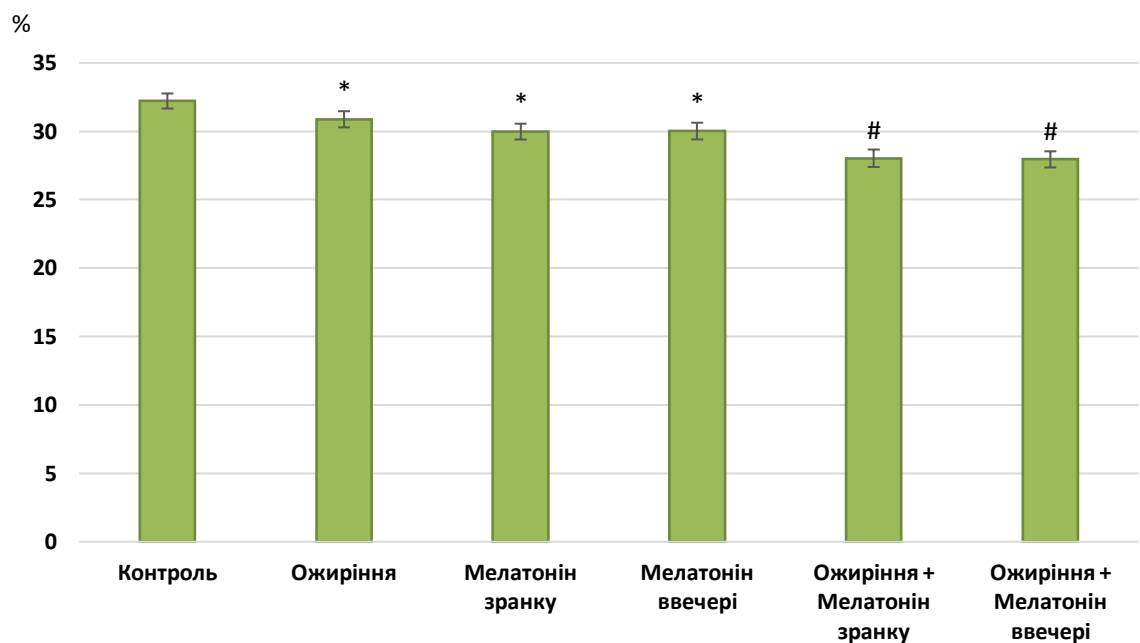


Рис. 3.6 Відносний об'єм епітелію вентральної частини передміхурової залози щурів віком різних досліджуваних груп.

* – відмінності з групою «Контроль», достовірні при $p < 0,05$;

– відмінність з групою «Ожиріння», достовірна при $p < 0,05$.

Так, в контрольній групі виміряний параметр становив $32,22 \pm 0,55$ %, а за умов індукованого ожиріння – $30,88 \pm 0,59$ %. Аналогічні результати отримали в угрпах тварин, яким вводили мелатонін за умов нормального раціону: «Мелатонін зранку» – $29,98 \pm 0,58$ %, а «Мелатонін ввечері» – $30,02 \pm 0,61$ %. При введенні мелатоніну на тлі індукованого ожиріння спостерігали

прогресивне зменшення відносного об'єму епітелію до $28,03 \pm 0,64$ % та $27,95 \pm 0,59$ % при ранковому та вечірньому введенні відповідно. Обидва показники достовірно менші за відповідний параметр групи «Ожиріння».

Зменшення відносного об'єму епітелію є маркером пригнічення функціональної активності залози, адже головною причиною цього явища є збільшення відносної частки сполучнотканинної стромы органу, а також розвиток запальних процесів.

3.3 Обговорення отриманих результатів

На сьогоднішній день, ожиріння є глобальною проблемою людства. Згідно сучасних джерел, індекс маси тіла людства збільшився за останні роки майже в кожній країні світу, окрім деяких країн Африки та Азії. Ще з початку 21 століття вчені почали досліджувати жирову тканину не просто як орган для захисту та терморегуляції, а як цілісний ендокринний орган що розповсюджений по всьому організму і його функціями є участь у вуглеводному та жировому обміні, продукція адипокінів та інші. Було доведено вплив жирової тканини на підтримку гомеостазу усього організму. Завдяки більш детальному вивченню жирової тканини можна визначити певні механізми впливу на порушення роботи органів в організмі, порушення вуглеводного обміну, запалення через яке виникають такі супутні хвороби, як цукровий діабет 2 типу, порушення балансу роботи статевих гормонів, онкологічні хвороби, неалкогольна жирова хвороба печії, тощо.

З досліджень [81] проведених вченими з Нідерландів та Італії у 2020 році було підтверджено, що ожиріння має позитивний вплив на розвиток еректильної дисфункції і в окремих випадках спостерігається повна чи часткова втрата ерекції. Також було доведено негативний вплив ожиріння на серцево-судинні захворювання. Суть дослідження заключалась у вивченні даних майже 5000 чоловіків які страждали на еректильну дисфункцію та 230

чоловіків, які мали безпліддя. Середній вік досліджуваних сягав 50 років. Після проведення всіх необхідних досліджень було встановлено, що у більше ніж у 2000 чоловіків було ожиріння, у всіх був знижений рівень тестостерону, існував ризик розвитку судинно-серцевих захворювань та інше. У деяких чоловіків було виявлено збільшення розмірів простати, що свідчило про запалення, але при цьому не спостерігалось великих порушень у визначенні параметрів сперми. Отже, згідно цього дослідження можна сказати, що ожиріння має вплив на органи статеві системи, появу ,серцево-судинних захворювань та цукрового діабету.

Окрім цього, доведено що ожиріння змінює гормональний фон. Через збільшення активності ферменту ароматази підвищується естроген-андрогенне співвідношення. Через надмірну вагу підвищується активність цього ензиму, функцією якого є перетворення андрогену в естроген (найчастіше естрадіол), а підвищений рівень естрадіолу може спричинювати пригнічування гонадотропінів та зниження вироблення тестостерону, що провокує появу гіпогонадального стану при якому збільшується розмір передміхурової залози. Не зважаючи на те, що у чоловіків після 60 років відбувається збільшення розмірів простати, ожиріння сприяє погіршенню ситуації та появи супутніх захворювань. Також, при ожирінні відбувається збільшення вивільнення інтерлейкіну-6, який собою являє прозапальний цитокін, якій збільшується при гострих запальних станах. Рецептори інтерлейкіну-6 виявлені в тканині передміхурової залози функціями яких є регулювання росту клітин. При підвищенні рівню ІЛ-6 спостерігають проблеми із запаленням при сечовипусканні. При ожирінні виникає запальний процес, який викликає порушення мікроваскуляризації, ішемію, окислювальний стрес та сприяє збільшенню розмірів передміхурової залози.

Тестостерон відіграє важливу роль у метаболічних та патофізіологічних процесах, наприклад як при ожирінні. Надлишкова вага та зменшення м'язової тканини через дисбаланс енергетичного обміну, зменшення чутливості до інсуліну та дисліпідемія, призводить до зниження рівня тестостерону та

гіпогонадизму [82]. Тестостерон, окрім вільної форми, яка не зв'язана із білками чи транспортерами крові, може зв'язуватись із альбуміном та глобуліном. А вони в свою чергу зв'язують статеві гормони. В передміхуровій залозі, тестостерон може перетворюватись у дегідротестостерон. З віком рівень тестостерону поступово знижується, що також може сприяти втраті якості життя. Але зниження чи дефіцит тестостерону не завжди пов'язаний із віковими змінами. Він також пов'язаний з появою резистентності до інсуліну, метаболічним синдромом, розвитком вісцерального ожиріння, тощо. Тому, актуальним є вивчення питання чи підтримка нормального рівня тестостерону може підтримувати якість життя літніх чоловіків чи зменшити ризик появи ожиріння. Також вивчається питання впливу тестостерону на розвиток раку передміхурової залози. Існують припущення [83], що у людей із низьким рівнем тестостерону є більший ризик розвитку онкології.

До інших факторів ризику при ожирінні є поява доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Основними показниками даного захворювання виділяють перетворення андрогену в естроген та супутні запалення. Конкретний патофізіологічний механізм залишається недосконало вивченим.

Ендокринно-метаболічна вісь включає в себе гормон росту, інсулін та інсуліноподібний фактор росту і локально експресується в передміхуровій залозі. І саме гормон росту є важливим для контролю розмірів передміхурової залози, локальної експресії інсуліноподібного фактору росту, та його рецептору, який є регулятором клітинної проліферації, диференціювання та апоптозу. В епітеліальних тканинах простати рецептор може діяти, як аутокринний чи паракринний фактор. При проведенні дослідження, вченим вдалося з'ясувати, що IGF1 пов'язаний із розвитком клітин Лейдіга і стимуляцією до виділення гонадотропін-релізінг гормону, що відіграє важливу роль в розвитку передміхурової залози, особливо в період статевого дозрівання. Тому, відсутність IGF1 сприяє низькому рівню тестостерону та аномальної перинатальної андрогенізації. Ендокринно-метаболічна вісь також

впливає на захворювання передміхурової залози, особливо на появу раку простати. Нестача інсуліну у мишей, за даними дослідження [84], призводить до атрофії секреторних клітин епітелію, гіпертрофії стромы, що в свою чергу призводить до появи неоплазії, зміни секрету та запалень. Підвищилася швидкість апоптозу, збільшився об'єм передміхурової залози. Це все показує важливість інсуліну на підтримку гомеостазу простати. Доведено, що інсулін важливий для підтримки β -адренергічної та мускаринової холінергічної передачі сигналів у простаті [85]. І ожиріння має негативний вплив на ендокринно-метаболичні системи, викликає дисфункцію регуляторних систем, таких, як ендокринна-метаболична вісь, інсуліну та інсуліноподібному фактору росту.

Люди з ожирінням також мають низький сироватковий простато-специфічний антиген, але конкретний механізм впливу залишається невідомим. Є припущення, що зниження рівня простато-специфічного антигену є ефект гемодилуції (збільшення об'єму плазми) та низький рівень тестостерону. Через те, що передміхурова залоза є андроген-залежним органом, тому знижений вміст тестостерону буде впливати на зменшення об'єму залози та секреції простато-специфічного антигену.

Порушення функцій статевих залоз спостерігається майже у 50% жінок з ожирінням, а у кожної 4ї жінки ожиріння є причиною не виношування вагітності [46]. Ожиріння впливає на порушення репродуктивних функцій жінок, а саме:

- Ановуляція;
- Порушення менструального циклу;
- Безпліддя;
- Синдром полікістозу яєчників (СПКЯ);
- Потовщення слизової оболонки матки.

В деяких дослідженнях зазначено, що однією з причин порушень репродуктивних функцій у жінок з ожирінням є вплив інсуліну на яєчники. Інсулін активує клітини теки та гормон-продукуючу строму. Часто у жінок

інсулінорезистентність проявляється як, ановуляція, синдром полікістозу яєчників (СПКЯ), вірілізація та ін.. Також на порушення розвитку фолікулів, жовтого тіла, процесу розвитку овуляції впливає гіперінсулінемія. При метаболічному синдромі у жінок спостерігається ановуляція, наслідками якої є залозо-кістозна гіперплазія ендометрію, що також є ознакою безпліддя [43]. У жінок інсулінорезистентність та гіперінсулінемія впливає на збільшення активності тестостерону та зниженню глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГСПГ), які в свою чергу збільшують вивільнення естрогенів, які збільшують виділення лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та зменшують секрецію фолікулостимулюючого гормону (ФСГ). Ожиріння знижує чутливість до інсуліну, порушуючи внутрішньоклітинній передачі сигналу інсуліну, тим самим розвиваючи синдром полікістозу яєчників (СПКЯ), через те, що полікістозні яєчники є чутливими до інсуліну. Тому є припущення, що порушення в репродуктивній системі жінок викликані через дію інсуліну на яєчники.

Лептин, який є пептидним гормоном жирової тканини, секретується клітинами гіпофізу, гіпоталамусу, плацентою, молочними залозами [44]. Доведено, що особини з ожирінням так само можуть мати лептинорезистентність, яка може бути обумовлена наявною інсулінорезистентністю. Оскільки гіперінсулінемія збільшує кількість лептину знижуючи регуляцію рецепторів до лептину в гіпоталамусі [45]. До важливих наслідків гіперінсулінемії можна віднести: збільшення секреції ЛГ, активація гену ГнРГ, збільшення рівня вільного тестостерону та збільшення ризику появи онкології ендометрію та молочних залоз [48]. В дослідженнях вказано, що лептин модулює чутливість гонадотропів до гонадоліберину (ГнРГ) та стимулює вивільнення ЛГ та ФСГ. Також при гіперлептимії порушується регуляція менструального циклу, при вагітності порушується процес харчування плоду ембріона, тобто збільшуються ризики його передчасної смерті. Однією з важливих функцій лептину є послаблення

вироблення інсуліну в підшлунковій залозі, а при ожирінні цього не відбувається через появу лептинорезистентності.

Інсулінорезистентність при ожирінні у жінок обумовлена збільшенням кількості вільних жирних кислот у крові та зменшенням можливості захоплення гепатоцитами інсуліну і, як наслідок, збільшення андрогенів.

Найбільш поширеним методом лікування порушень репродуктивних функцій жінок з ожирінням є зниження маси тіла до нормальних показників, зміни способу життя, відмова від шкідливих звичок, фізичні навантаження. Окрім цього, багатьом жінкам також необхідне і медикаментозне лікування. Таке лікування несе за собою корекцію метаболізму, покращення чутливості до інсуліну, контроль менструального циклу, покращення емоційного стану. Одним із широкоживаних препаратів є Метформін, який загалом назначають для лікування цукрового діабету 2 типу, а в деяких випадках і синдром полікістозу яєчників [47].

У чоловіків, порушення репродуктивних функцій можуть виникати через різні фактори: ендокринні, психологічні, генетичні, імунологічні, та інші. Жирова тканина є ендокринним органом, в якій серед багатьох функцій є і регуляція адипокінів. У чоловіків, адипокіни регулюють роботу гіпталамо-гіпофізарно-яєчкової системи (ГГЯС) та сперматогенез [49]. ГГЯС є признаком ендокринного безпліддя у чоловіків. Також, при ожирінні спостерігається зниження рівня тестостерону, через посилену дію андрогенів та зростанню естрадіолу в крові. На зниження рівня тестостерону може впливати цукровий діабет, апное уві сні, серцево-судинні захворювання.

Так само, як жінкам, чоловікам з ожирінням притаманна інсулінорезистентність та гіперінсулінемія [50]. У появі інсулінорезистентності важливу роль грає лептин, резистин та адипонектин. У підлітків підвищений рівень лептину сприяє розвитку яєчок. Зниження секреції лептину у підлітків проявляється при підвищенні рівня андрогенів. У дорослих чоловіків рівень лептину сягає від 10-50% від рівня лептину у жінок, а завищений рівень лептину пригнічує функцію яєчок. Тобто, у чоловіків, так

само, як і у жінок, велика кількість лептину підвищує рівень безпліддя. Звісно, при правильній дієті лептин зберігається в невеликій кількості і не впливає на репродуктивні функції.

Оксидативний стрес також здійснює негативний вплив на репродуктивну функцію чоловіків. Виявлено, що при оксидативному стресі збільшення пошкоджень ДНК головки сперматозоїда послаблює акросомальну реакцію, що знижує шанси запліднення навіть при проведенні екстракорпорального запліднення (ЕКО) [51].

Іншим важливим фактором у погіршенні репродуктивних функцій чоловіків з ожирінням відіграє еректильна дисфункція. Еректильна дисфункція визначається постійною неможливістю досягати чи підтримувати ерекцію. За даними досліджень у 79% чоловіків, які скаржаться на такі відхилення мають ожиріння і при зниженні маси тіла, поступово і покращується проблема еректильної дисфункції [52]. Ще частіше еректильна дисфункція зустрічається у чоловіків з метаболічним синдромом. При нормі під час ерекції гладенькі м'язи в стінках кровоносних судин розслабляються, виділяється оксид азоту, а при ожирінні навпаки відбувається звуження просвіту кровоносних судин та оксид азоту майже не секретується через появу атеросклерозу. Припускають, що ендотельальна дисфункція (патологія стінок судин) [53], є попередником еректильної дисфункції, оскільки при даній патології, стінки судин статевого члену значно менші за коронарні судини та мають схильність до атеросклерозу. Також, дане відхилення може спричиняти серцево-судинні хвороби.

Іншим фактором який погіршує сперматогенез є гіпертермія яєчок – це структурні зміни яєчок, тобто збільшення прошарку жирової тканини. Через це змінюється температура і перегрівання яєчок призводить до зниження рухливості сперматозоїдів та зміни їх морфології [54]. Негативний вплив на репродуктивну функцію чоловіків з ожирінням також здійснює апное уві сні. У дослідженнях вказано, що рівень тестостерону напряму залежить від якості сну і неповний/частковий сон порушує збільшення тестостерону [55].

Вважається, що через порушення сну знижується секреція лютеїнізуючого гормону, який знижує рівень тестостерону, але до кінця вплив порушень сну на репродуктивну функцію у чоловіків з ожирінням ще не вивчено.

Отже, у чоловіків ожиріння впливає не лише на кількість та якість еякуляту, а й на майбутню якість отриманих ембріонів в цілому. Ожиріння призводить до розвитку ендокринних патологій, порушенню терморегуляції яєчок, гомеостазу організму. Збільшена маса тіла може впливати також на морфологію сперматозоїдів, збільшувати ризики оліго чи азооспермії та збільшенню сперматозоїдів із фрагментованою ДНК. Дані проблеми можливо повністю або частково усунути завдяки зниженню ваги, налагодженому режиму сну, фізичним навантаженням та зміни способу життя.

Мелатонін є цікавим гормоном для вивчення через свою багатофункціональність. Він здатен контролювати адипогенез (диференціювання адипоцитів), сприяти збільшенню витрат енергії та зменшенні кількості білої жирової тканини. В окремих дослідженнях висвітлено вплив мелатоніну на мікробіоту кишечника, а саме корекцію ліпідного та енергетичного метаболізму. Важливою є роль мелатоніну при інсулінорезистентності, участь у протизапальних процесах у мозку та периферичних тканинах та запобігання ліпотоксичності через зменшення оксидативного стресу.

Гормон мелатонін відіграє важливу роль в репродуктивних функціях як чоловіків, так і жінок. Він впливає на вуглеводний обмін, секрецію інсуліну, харчову поведінку. Також він є нейроендокринним регулятором роботи вісі гіпоталамус-гіпофіз-гонади, впливаючи на синтез та секрецію гонадотропінів. У жінок мелатонін може підтримувати гомеостаз плаценти та позитивно впливає на розвиток плоду, підвищує виділення прогестерону та дозрівання ооцитів, нормалізує менструальний цикл. Важливою характеристикою гормону є зниження окисного порушення фолікулів із-за своїх антиоксидантних здібностей. У чоловіків мелатонін підтримує сперматогенез, зменшує оксидативний стрес чоловічих статевих клітин.

В нашому дослідженні було розглянуто морфо-функціональні зміни передміхурової залози при ожирінні та вплив мелатоніну на надмірну вагу. При порівнянні морфометричних показників можна зауважити, що на препаратах вентральної частини передміхурової залози добре візуалізувалися ацинуси різних розмірів, наявний секрет, клітини кубічного епітелію та ядра у базальній частині. У групах з ожирінням, ядра були меншими, тому співвідношенн ядра та цитоплазми було збільшеним в порівнянні з групами без ожиріння. В групі з ожирінням без додаткового приймання мелатоніну прослідковується аполярність ядер. Такий результат був отриманий і в іншому дослідженні [86]. В роботі досліджувався вплив ожиріння щурів на гістологію передміхурової залози та експресію рецептора пролактину та лептину. Для експерименту було обрано 20 тварин породи Вістар і сам експеримент тривав 10 тижнів. За їх результатами так само не було виявлено змін висоти чи форми епітелію, ядра розташовувались у базальній частині. У щурів з ожирінням спостерігався анізоцитоз клітин епітелію, васкуляризація, анізокаріоз та проплазія. Було описано аполярність ядер на препаратах групи «Ожиріння». Спостерігалось зменшення площі перерізу ядер у групи з надмірною вагою. Також в нашому дослідженні у груп з надмірною вагою спостерігалось нашаровування епітеліальних клітин, що може свідчити про появу гіперплазії епітелію передміхурової залози, що характеризується надмірною складчастістю ацинусів, зменшення секрету. Такі ж результати було продемонстровано в дослідженні [87] в якому вивчали гіперплазію передміхурової залози щурів спричиненою ожирінням. Серед отриманих даних визначено, що при дослідженні гістологічних змін у групи з надмірною вагою спостерігалось атрофія епітелію, гіперплазія, неоплазія.

В іншому дослідженні [88], де досліджувався вплив анаеробних вправ та добавки полінасичених жирних кислот на морфологію та окисний баланс передміхурової залози щурів при ожирінні було зазначено, що в порівнянні з групою з надмірною вагою, у групи контроль при гістологічному дослідженні вентральної частини передміхурової залози ацинуси були вистелені кубічним

епітелієм, містили поляризовані ядра в базальній частині клітин, мали чітку надядерну область. У груп «Ожиріння» спостерігалися епітеліальні клітини різного розміру у процесі поділу, в деяких областях епітелій був потовщений із агломерованими ядрами різної висоти, що нагадувало неоплазію. Також у деяких препаратах було виявлено епітеліальну запальну реактивну атипію. Подібні результати отримали і ми при дослідженні.

Ще в одному дослідженні [89] в якому вивчалася передміхурова залоза гомозиготних мишей виду C57/B1/6J-ob/ob з нормальною вагою та ожирінням було зазначено, що у мишей з нормальною вагою ануси простати мали нормальний розмір та діаметр, епітелій кубічний, ядра нормального розміру, а у мишей з ожирінням, ацинуси мали менший розмір, виявлена гіпертрофія, велика кількість цитоплазми та малий розмір ядер. Також у мишей з ожирінням спостерігалася змішана секреція. У мишей з нормальною вагою вентральна простата складалася із колагенових волокон, кровоносних судин та гладко-м'язових волокон. У мишей з ожирінням спостерігалася велика кількість колагенових волокон та багато білої жирової тканини. Дані результати не суперечать результатам отриманих в нашому дослідженні.

За результатами отриманими при статистичній обробці даних при підрахунку висоти епітеліальних клітин ацинусів у різних груп щурів різниці у висоті клітин майже немає. Водночас, нами було виявлено достовірні зміни площі поперечного перерізу ядер епітеліоцитів В наявній літературі дуже мало інформації чому саме ожиріння впливає на зменшення площі перерізу ядер. Можливою причиною зменшення площі перерізу ядер та відповідного збільшення цитоплазми, є проплазією, яка стиснула клітини і відповідно ядра. Водночас, це може бути наслідком пригнічення синтетичних процесів в ядрах епітеліоцитів. Аполярність також може бути проявом екструзії клітин у просвіт ацинусів, що є характерною реакцією епітелію при впливі різних факторів. Ожиріння є одним із таких факторів, що може спричинити гістологічні зміни висоти епітелію, площі переізу ядра чи площі ацинусів.

Отже, можна зазначити, що ожиріння має вплив на функції та морфологію передміхурової залози щурів. Ожиріння сприяє дефіциту вивільнення гормону гонадотропін-рилізінг в гіпоталамусі та знижує вивільнення фолікулостимулюючого гормону та лютеїнізуючого гормону, що в свою чергу викликає зниження рівня тестостерону. Також при ожирінні з'являється резистентність до інсуліну, що має вплив на гіпофізарно-гонадну гормональну вісь гіпоталамуса, яка в свою чергу також пригнічує вивільнення тестостерону. Ожиріння спричинює появу пухлин (раку передміхурової залози, доброякісну гіперплазію простати) з високою проліферацією та ангиогенезом. Зменшується секреторна активність ацинусів. Строма простати є чутливою до стероїдних гормонів, таких, як андрогени і при зниженні відбувається перебудова стромы і збільшується кількість колагенових волокон зменшуючи гладку м'язову тканину. А також, велика кількість жирової тканини схильна до запалення і тим самим стимулює появу раку простати через високу експресію IL6 і TNFalpha, стимулюючи проліферацію а ангиогенез.

Щодо впливу мелатоніну при ожирінні дані є суперечливими. В нашому дослідженні було виявлено достовірний пригнічуючий вплив мелатоніну на активність передміхурової залози, що проявлявся у зменшенні площі перерізу ядер та відносного об'єму епітелію як за умов ожиріння так і за умов нормальної дієти. Водночас, при вимірюванні висоти клітин епітелію достовірної різниці не спостерігалось. За існуючими даними, рецептори мелатоніну є в передміхуровій залозі (MT1), що інгібують ріст пухлин та мають антипроліферативну дію. Протипухлинна дія рецепторів мелатоніну пояснюється транс локацією рецепторів андрогенів та інгібуванням ангиогенезу. Відомий також проапоптичний ефект мелатоніну. Безпосередньо мелатонін має вплив на покращення стану організму при ожирінні. Він здатен контролювати адипогенез, володіє регенеруючими, протизапальними, антиоксидантними здібностями впливає на регуляцію ліпідного та вуглеводного обміну, контролює діяльність серцево-судинної системи, має

вплив на інсулінорезистентність. У репродуктивних функціях мелатонін блокує апоптоз ооцитів, нейтралізує активні форми кисню при овуляції, зменшує порушення фолікулів, покращує виділення прогестерону, покращує сперматогенез знижуючи стрес сперматозоїдів, контролює нормоксію сперматогенної тканини. Через те, що мелатонін має антигонадотропний ефект у людей та гризунів через пригнічення синтезу тестостерону в яєчках, то важко зрозуміти прямий вплив гормону на андрогенозалежні органи одним з яких є передміхурова залоза. Також, можливо при проведенні експерименту мелатонін не показує явних відмінностей у передміхуровій залозі щурів через те, що щури є нічними тваринами. При світлі знижується рівень мелатоніну, а перебування тварин на світлі призводить до появи прогонадотропного ефекту.

ВИСНОВКИ

Узагальнюючи результати проведених досліджень, можна стверджувати, що вплив мелатоніну на передміхурову залозу призводить до пригнічення функціональної активності органу як за нормальних умов, так і на тлі індукованого ожиріння:

1. Встановлено, що при ожирінні розвиваються морфологічні та морфометричні зміни в передміхуровій залозі.
2. Введення мелатоніну на тлі споживання нормальної дієти призвело до пригнічення функціональної активності простати.
3. Виявлено, що дія мелатоніну за умов ожиріння полягала у посиленні пригнічення морфо-функціонального стану досліджуваного органу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. World Health Organization (2017). *Obesity and overweight*. [online]. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Kyrou I., Randeve H.S., Weickert M.O. (2018). *Clinical Problems Caused by Obesity*. South Dartmouth (MA): *Endotext*.
3. Visscher, T. L., Seidell, J. C., Molarius, A., van der Kuip, D., Hofman, A., Witteman, J. C. (2001). A comparison of body mass index, waist-hip ratio and waist circumference as predictors of all-cause mortality among the elderly: the Rotterdam study. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(11), pp. 1730–1735.
4. Huxley, R., Mendis, S., Zheleznyakov, E., Reddy, S., & Chan, J. (2010). Body mass index, waist circumference and waist:hip ratio as predictors of cardiovascular risk--a review of the literature. *European journal of clinical nutrition*, 64(1), p. 16–22.
5. Torgerson, J. S., Hauptman, J., Boldrin, M. N., & Sjöström, L. (2004). XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes care*, 27(1), p. 155–161.
6. Fernandes, M., Atallah, A. N., Soares, B. G., Humberto, S., Guimarães, S., Matos, D., Monteiro, L., & Richter, B. (2007). Intra-gastric balloon for obesity. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2007(1), CD004931.
7. Colquitt, J. L., Pickett, K., Loveman, E., & Frampton, G. K. (2014). Surgery for weight loss in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014(8), CD003641.
8. National Health Service England (2016). *Guidance for clinical commissioning groups (CCGs): Clinical guidance: Surgery for severe and complex obesity*. NHS England.

9. Fielding, G. A., & Allen, J. W. (2002). A step-by-step guide to placement of the LAP-BAND adjustable gastric banding system. *American journal of surgery*, *184*(6B), pp. 26–30.
10. Higa, K. D., Boone, K. B., Ho, T., & Davies, O. G. (2000). Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: technique and preliminary results of our first 400 patients. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, *135*(9),pp. 1029–1034.
11. Burgos, A. M., Braghetto, I., Csendes, A., Maluenda, F., Korn, O., Yarmuch, J., & Gutierrez, L. (2009). Gastric leak after laparoscopic-sleeve gastrectomy for obesity. *Obesity surgery*, *19*(12),pp. 1672–1677.
12. Van Hee R. H. (2004). Biliopancreatic diversion in the surgical treatment of morbid obesity. *World journal of surgery*, *28*(5),pp. 435–444.
13. Emous, M., Wolffenbuttel, B. H. R., Totté, E., & van Beek, A. P. (2017). The short- to mid-term symptom prevalence of dumping syndrome after primary gastric-bypass surgery and its impact on health-related quality of life. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, *13*(9),pp. 1489–1500.
14. O'Kane, M., Parretti, H. M., Pinkney, J., Welbourn, R., Hughes, C. A., Mok, J., Walker, N., Thomas, D., Devin, J., Coulman, K. D., Pinnock, G., Batterham, R. L., Mahawar, K. K., Sharma, M., Blakemore, A. I., McMillan, I., & Barth, J. H. (2020). British Obesity and Metabolic Surgery Society Guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery-2020 update. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, *21*(11), p. 13087.
15. Backman, O., Stockeld, D., Rasmussen, F., Näslund, E., & Marsk, R. (2016). Alcohol and substance abuse, depression and suicide attempts after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *The British journal of surgery*, *103*(10),p. 1336–1342.
16. Saklayen M. G. (2018). The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current hypertension reports*, *20*(2),p. 12.

17. Kaur J. (2014). A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology research and practice*, 943162.
18. Grundy, S. M., Brewer, H. B., Jr, Cleeman, J. I., Smith, S. C., Jr, Lenfant, C., American Heart Association, & National Heart, Lung, and Blood Institute (2004). Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109(3),p. 433–438.
19. Yu, R., Kim, C. S., & Kang, J. H. (2009). Inflammatory components of adipose tissue as target for treatment of metabolic syndrome. *Forum of nutrition*, 61, pp. 95–103.
20. Vallianou, N., Stratigou, T., Christodoulatos, G. S., & Dalamaga, M. (2019). Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Obesity and Obesity-Associated Metabolic Disorders: Current Evidence and Perspectives. *Current obesity reports*, 8(3),pp. 317–332.
21. Красильников, А. В., & Азин, А. Л. (2011). Метаболический синдром: патогенез и гериатрические аспекты проблемы. *Практическая медицина*, (54), с. 31-35.
22. Reaven G. M. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12),pp. 1595–1607.
23. Haffner, S. M., Valdez, R. A., Hazuda, H. P., Mitchell, B. D., Morales, P. A., & Stern, M. P. (1992). Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*, 41(6),pp. 715–722.
24. Rothberg G.E., (2007) ed. Metabolic syndrome. Moscow: *MED-M54 press-inform*.
25. Kaplan N. M. (1989). The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Archives of internal medicine*,149(7),pp. 1514–1520.
26. Fathi Dizaji B. (2018). The investigations of genetic determinants of the metabolic syndrome. *Diabetes & metabolic syndrome*, 12(5),pp. 783–789.

27. Matsuzawa, Y., Funahashi, T., & Nakamura, T. (2011). The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 18(8), pp. 629–639.
28. Unger, R. H., & Zhou, Y. T. (2001). Lipotoxicity of beta-cells in obesity and in other causes of fatty acid spillover. *Diabetes*, 50 Suppl 1, pp. 118–121.
29. Griffin, M. E., Marcucci, M. J., Cline, G. W., Bell, K., Barucci, N., Lee, D., Goodyear, L. J., Kraegen, E. W., White, M. F., & Shulman, G. I. (1999). Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C theta and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*, 48(6), pp. 1270–1274.
30. Patel, P., & Abate, N. (2013). Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients*, 5(6), pp. 2019–2027.
31. Esler, M., Rumantir, M., Wiesner, G., Kaye, D., Hastings, J., & Lambert, G. (2001). Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *American journal of hypertension*, 14(11 Pt 2), pp. 304–309.
32. Juhan-Vague, I., Alessi, M. C., Mavri, A., & Morange, P. E. (2003). Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 1(7), pp. 1575–1579.
33. Duncan, M. H., Singh, B. M., Wise, P. H., Carter, G., & Alaghband-Zadeh, J. (1995). A simple measure of insulin resistance. *Lancet (London, England)*, 346(8967), pp. 120–121.
34. Ramos, J. S., Dalleck, L. C., Borrani, F., Fassett, R. G., & Coombes, J. S. (2017). Cardiorespiratory fitness is positively associated with increased pancreatic beta cell function independent of fatness in individuals with the metabolic syndrome: Fitness versus fatness. *Journal of science and medicine in sport*, 20(1), pp. 45–49.
35. De Schutter, A., Lavie, C. J., & Milani, R. V. (2014). The impact of obesity on risk factors and prevalence and prognosis of coronary heart disease-the obesity paradox. *Progress in cardiovascular diseases*, 56(4), pp. 401–408.

36. Marchesi, J. R., Adams, D. H., Fava, F., Hermes, G. D., Hirschfield, G. M., Hold, G., Quraishi, M. N., Kinross, J., Smidt, H., Tuohy, K. M., Thomas, L. V., Zoetendal, E. G., & Hart, A. (2016). The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*, 65(2), pp. 330–339.
37. Grundy S. M. (2015). Adipose tissue and metabolic syndrome: too much, too little or neither. *European journal of clinical investigation*, 45(11), pp. 1209–1217.
38. Allison, M. B., & Myers, M. G., Jr (2014). 20 years of leptin: connecting leptin signaling to biological function. *The Journal of endocrinology*, 223(1), pp. 25–35.
39. Myers, M. G., Cowley, M. A., & Münzberg, H. (2008). Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annual review of physiology*, 70, pp. 537–556.
40. Qi, Y., Zhang, K., Wu, Y., Xu, Z., Yong, Q. C., Kumar, R., Baker, K. M., Zhu, Q., Chen, S., & Guo, S. (2014). Novel mechanism of blood pressure regulation by forkhead box class O1-mediated transcriptional control of hepatic angiotensinogen. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 64(5), pp. 1131–1140.
41. Murphy M. P. (2009). How mitochondria produce reactive oxygen species. *The Biochemical journal*, 417(1), pp. 1–13.
42. Адамадзе К.Б., Салий М.Г., Налимова И.Ю., (2013). Оценка нарушений репродуктивной функции с учетом психовегетативной регуляции при гипоталамической дисфункции пубертатного периода у девочек-подростков. *Здоровье детей и подростков*, (4). с.109–113.
43. Чернуха Г.Е., Думановская М.Р. (2013). Современные представления о гиперплазии эндометрия (обзор литературы). *Акушерство и гинекология*. (3), с.26–32.
44. Панков, Ю.А. (2015). Кисспептин и лептин в регуляции фертильности. *Молекулярная биология*. 5 (49). с. 707.
45. Gamba, M., & Pralong, F. P. (2006). Control of GnRH neuronal activity by metabolic factors: the role of leptin and insulin. *Molecular and cellular endocrinology*, pp. 254-255, pp. 133–139.

46. Аганезова, Н.В. (2016) Ожирение и репродуктивное здоровье женщины *Акушерство и гинекология*, 6. с. 18–25.
47. Андреева, Е.Н. (2016). Влияние комбинации сибутрамин/метформин на уровень антимюллерова гормона, углеводный и липидный обмена в терапии синдрома поликистозных яичников у женщин с метаболическим синдромом. *Акушерство и гинекология*, 4 . с. 112–119.
48. Schneider J. E. (2004). Energy balance and reproduction. *Physiology & behavior*, 81(2), pp. 289–317.
49. Michalakis, K., Mintziori, G., Kaprara, A., Tarlatzis, B. C., & Goulis, D. G. (2013). The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism: clinical and experimental*, 62(4), pp. 457–478.
50. Michalakis, K., Mintziori, G., Kaprara, A., Tarlatzis, B. C., & Goulis, D. G. (2013). The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism: clinical and experimental*, 62(4), pp. 457–478.
51. Feldman, H. A., Johannes, C. B., Derby, C. A., Kleinman, K. P., Mohr, B. A., Araujo, A. B., & McKinlay, J. B. (2000). Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Preventive medicine*, 30(4), pp. 328–338.
52. Demir, T., Demir, O., Kefi, A., Comlekci, A., Yesil, S., & Esen, A. (2006). Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*, 13(4), pp. 385–388.
53. Gorbachinsky, I., Akpınar, H., & Assimos, D. G. (2010). Metabolic syndrome and urologic diseases. *Reviews in urology*, 12(4), pp. 157–180.
54. Binder, N. K., Mitchell, M., & Gardner, D. K. (2012). Parental diet-induced obesity leads to retarded early mouse embryo development and altered carbohydrate utilisation by the blastocyst. *Reproduction, fertility, and development*, 4(6), pp. 804–812.

55. Hammoud, A. O., Carrell, D. T., Gibson, M., Peterson, C. M., & Meikle, A. W. (2012). Updates on the relation of weight excess and reproductive function in men: sleep apnea as a new area of interest. *Asian journal of andrology*, 14(1), pp.77–81.
56. Xu, Z., You, W., Liu, J., Wang, Y., & Shan, T. (2020). Elucidating the Regulatory Role of Melatonin in Brown, White, and Beige Adipocytes. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 11(2), pp. 447–460.
57. Tan, D. X., Hardeland, R., Back, K., Manchester, L. C., Alatorre-Jimenez, M. A., & Reiter, R. J. (2016). On the significance of an alternate pathway of melatonin synthesis via 5-methoxytryptamine: comparisons across species. *Journal of pineal research*, 61(1), pp. 27–40.
58. Jimenéz-Aranda, A., Fernández-Vázquez, G., Mohammad A-Serrano, M., Reiter, R. J., & Agil, A. (2014). Melatonin improves mitochondrial function in inguinal white adipose tissue of Zucker diabetic fatty rats. *Journal of pineal research*, 57(1), pp. 103–109.
59. Xu, P., Wang, J., Hong, F., Wang, S., Jin, X., Xue, T., Jia, L., & Zhai, Y. (2017). Melatonin prevents obesity through modulation of gut microbiota in mice. *Journal of pineal research*, 2(4), p. 10.
60. Markwald, R. R., Melanson, E. L., Smith, M. R., Higgins, J., Perreault, L., Eckel, R. H., & Wright, K. P., Jr (2013). Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(14), pp. 5695–5700.
61. Fernandez, B., Malde, J. L., Montero, A., & Acuña, D. (1990). Relationship between adenohipophyseal and steroid hormones and variations in serum and urinary melatonin levels during the ovarian cycle, perimenopause and menopause in healthy women. *Journal of steroid biochemistry*, 35(2), pp. 257–262.
62. Tamura, H., Takasaki, A., Taketani, T., Tanabe, M., Kizuka, F., Lee, L., Tamura, I., Maekawa, R., Asada, H., Yamagata, Y., & Sugino, N. (2013). Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocrine journal*, 60(1), p. 1–13.

63. Bonomini, F., Dos Santos, M., Veronese, F. V., & Rezzani, R. (2019). NLRP3 Inflammasome Modulation by Melatonin Supplementation in Chronic Pristane-Induced Lupus Nephritis. *International journal of molecular sciences*, 20(14), p. 3466.
64. Xu, D., Liu, L., Zhao, Y., Yang, L., Cheng, J., Hua, R., Zhang, Z., & Li, Q. (2020). Melatonin protects mouse testes from palmitic acid-induced lipotoxicity by attenuating oxidative stress and DNA damage in a SIRT1-dependent manner. *Journal of pineal research*, 69(4), 12690.
65. Carbajo-Pescador, S., Ordoñez, R., Benet, M., Jover, R., García-Palomo, A., Mauriz, J. L., & González-Gallego, J. (2013). Inhibition of VEGF expression through blockade of Hif1 α and STAT3 signalling mediates the anti-angiogenic effect of melatonin in HepG2 liver cancer cells. *British journal of cancer*, 109(1), pp. 83–91.
66. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей від 18.03.1986. https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137#Text.
67. Про захист тварин від жорстокого поводження від 21.02.2006 № 3447-IV. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text>
68. Евтушенко В.М.(2001). Морфофункциональные исследования лимфоидных структур простаты человека в пренатальном онтогенезе. *Буковинський медичний вісник*. 5(12). с. 50 – 52.
69. Евтушенко В.М.(2002). Морфофункциональні особливості лімфоїдних структур передміхурової залози людини у зрілому віці. *Ж. “Урологія”*. № 3. с. 70 – 72.
70. Евтушенко В.М.(2002). Морфофункциональные особенности предстательной железы новорожденных. *Буковинський медичний вісник*. 2. с. 184 – 185
71. Calle, E. E., & Kaaks, R. (2004). Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature reviews. Cancer*, 4(8), pp. 579–591.

72. Fujita, K., Hayashi, T., Matsushita, M., Uemura, M., & Nonomura, N. (2019). Obesity, Inflammation, and Prostate Cancer. *Journal of clinical medicine*, 8(2), p. 201.
73. Maran, R. R., & Aruldas, M. M. (2002). Adverse effects of neonatal hypothyroidism on Wistar rat spermatogenesis. *Endocrine research*, 28(3), pp. 141–154.
74. Madersbacher, S., Sampson, N., & Culig, Z. (2019). Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. *Gerontology*, 65(5), pp. 458–464.
75. Whitney K. Male accessory sex glands.(2018). *Boorman's Pathology of the Rat: Reference and Atlas*. Academic Press. Cambridge, MA, USA. pp. 579–586.
76. Picut C., Remick A.(2016). Male reproductive system. *Atlas of Histology of the Juvenile Rat*. Academic Press Elsevier; Cambridge, MA, USA.
77. Knoblauch S., Tretiakova M., Hukkanen R. (2017). Male reproductive system. In: Treuting P., Dintzis S., Montine K., editors. *Comparative Anatomy and Histology: A Mouse, Rat and Human Atlas*. Academic Press. Cambridge, MA, USA. pp. 335–338.
78. Suwa, T., Nyska, A., Peckham, J. C., Hailey, J. R., Mahler, J. F., Haseman, J. K., & Maronpot, R. R. (2001). A retrospective analysis of background lesions and tissue accountability for male accessory sex organs in Fischer-344 rats. *Toxicologic pathology*, 29(4), pp. 467–478.
79. Hayashi, N., Sugimura, Y., Kawamura, J., Donjacour, A. A., & Cunha, G. R. (1991). Morphological and functional heterogeneity in the rat prostatic gland. *Biology of reproduction*, 45(2), pp. 308–321.
80. Boorman G., Elwell M., Mitsumori K.(1990). Male accessory sex glands, penis and scrotum. *Payhology of the Fischer Rat*. Academic Press, Cambridge, MA, USA.
81. Lotti, F., Rastrelli, G., Maseroli, E., Cipriani, S., Guaraldi, F., Krausz, C., Reisman, Y., Sforza, A., Maggi, M., & Corona, G. (2019). Impact of

- Metabolically Healthy Obesity in Patients with Andrological Problems. *The journal of sexual medicine*, 16(6), pp. 821–832.
82. Lunenfeld, B., Mskhalaya, G., Zitzmann, M., Arver, S., Kalinchenko, S., Tishova, Y., & Morgentaler, A. (2015). Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men. *The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*, 18(1), pp. 5–15.
83. Morgentaler, A., & Rhoden, E. L. (2006). Prevalence of prostate cancer among hypogonadal men with prostate-specific antigen levels of 4.0 ng/mL or less. *Urology*, 68(6), pp. 1263–1267.
84. Colao, A., Marzullo, P., Spiezia, S., Ferone, D., Giaccio, A., Cerbone, G., Pivonello, R., Di Somma, C., & Lombardi, G. (1999). Effect of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I on prostate diseases: an ultrasonographic and endocrine study in acromegaly, GH deficiency, and healthy subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(6), pp. 1986–1991.
85. Reiter, E., Bonnet, P., Sente, B., Dombrowicz, D., de Leval, J., Closset, J., & Hennen, G. (1992). Growth hormone and prolactin stimulate androgen receptor, insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-I receptor levels in the prostate of immature rats. *Molecular and cellular endocrinology*, 88(1-3), pp. 77–87.
86. Herrera-Covarrubias, D., Pérez-León, C. A., Fernández-Pomares, C., Coria-Avila, G. A., Sánchez-Zavaleta, V., Aranda-Abreu, G. E., Suárez-Medellín, J., Rojas-Durán, F., & Hernández, M. E. (2021). Effects of obesity in rats on prostate histology and expression of leptin receptor, prolactin receptor, IL-6, and NF- κ B. *Experimental oncology*, 43(4), pp. 317–321.
87. Silva, S. A., Gobbo, M. G., Pinto-Fochi, M. E., Rafacho, A., Taboga, S. R., Almeida, E. A., Góes, R. M., & Ribeiro, D. L. (2015). Prostate hyperplasia caused by long-term obesity is characterized by high deposition of extracellular matrix and increased content of MMP-9 and VEGF. *International journal of experimental pathology*, 96(1), pp. 21–30.

88. Veras, A. S. C., Gomes, R. L., Almeida Tavares, M. E., Giometti, I. C., Cardoso, A. P. M. M., da Costa Aguiar Alves, B., Lenquiste, S. A., Vanderlei, L. C. M., & Teixeira, G. R. (2021). Supplementation of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and aerobic exercise improve functioning, morphology, and redox balance in prostate obese rats. *Scientific reports*, 11(1), p. 6282.
89. Fabiane Martins, Mariano del Sol, Carlos Mandarim-de-Lacerda (2017), Lean vs. Obese Mice: The Ventral Prostate Revisited. *International Journal of Morphology* 35(2), pp. 403-412. [online]. Available at: https://www.researchgate.net/publication/317961396_Lean_vs_Obese_Mice_The_Ventral_Prostate_Revisited.