



Б. Ю. Юрченко, ORCID: 0009-0009-0563-310X

М. І. Куліцька, ORCID: 0000-0001-7116-6655

О. З. Яремчук, ORCID: 0000-0001-5951-1137

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

НАДФН-ЗАЛЕЖНИЙ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ: МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕННЯ ТА НАПРЯМИ КОРЕКЦІЇ

Вступ. Метаболічний синдром асоціюється не лише з кардіометаболічними ускладненнями, а й із цереброваскулярними порушеннями, у патогенезі яких провідну роль відіграють ендотеліальна дисфункція, порушення мікроциркуляції та підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра. Для пояснення стійкості або вразливості бар'єрних структур доцільно аналізувати не лише роль оксидативного стресу, а й біохімічні ланки, що визначають відновлювальні можливості клітин.

Мета дослідження: узагальнити сучасні дані щодо ролі відновленого нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФН) у підтриманні редокс-гомеостазу головного мозку за метаболічного синдрому.

Методи дослідження. Проведено огляд публікацій 2020–2025 років. Пошук здійснювався в міжнародних базах даних PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, Scopus, Wiley Online Library, Web of Science, PubMed Central, Google Scholar та ResearchGate. Використовувались ключові терміни «метаболічний синдром», «гематоенцефалічний бар'єр», «головний мозок», «НАДФН», «оксидативний стрес». До аналізу включали систематичні огляди, клінічні дослідження, метааналізи, що висвітлюють взаємозв'язок між цереброваскулярними порушеннями, механізмами ушкодження ГЕБ та розвитком метаболічного синдрому.

Результати й обговорення. НАДФН є ключовим ресурсом для функціонування глутатіонової та тіо-редоксинової систем, що забезпечують нейтралізацію вільнорадикального окиснення та стабільність білків цільних контактів. У разі метаболічного синдрому зростають витрати НАДФН через активацію поліолового шляху, підвищення активності NOX і шляхи, пов'язані з кінцевими продуктами глікації та запальною активацією ендотелію. Це сприяє ендотеліальній дисфункції, деградації позаклітинного матриксу, підвищенню проникності гематоенцефалічного бар'єра й порушенню нейроваскулярно-спряження. Обговорено підходи, що потенційно підтримують бар'єрні структури, зокрема засоби метаболічної корекції з судинними ефектами, модуляцію ренін-ангіотензинової системи, статини та активацію NRF2-залежних цитопротекторних механізмів.

Висновки. НАДФН-орієнтована концепція дозволяє послідовно пов'язати метаболічні порушення за метаболічного синдрому з бар'єрною дисфункцією та цереброваскулярними наслідками через виснаження відновлювальної потужності головного мозку.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: метаболічний синдром; гематоенцефалічний бар'єр; головний мозок; НАДФН; оксидативний стрес.

ВСТУП. Метаболічний синдром визначають як поєднання взаємопов'язаних метаболічних порушень, до яких належать інсулінорезистентність або порушення толерантності до глюкози, абдомінальне ожиріння, атерогенна дисліпідемія та артеріальна гіпертензія. R. Dhondge та ін. [1] підкреслюють, що така комбінація чинників істотно підвищує ризик серцево-судинних захворювань і цукрового діабету 2-го типу та відображає системний зсув метаболічної

і судинної регуляції. У практичному розумінні це означає, що метаболічний синдром варто розглядати не як суму окремих діагнозів, а як стан, який формує стійке метаболічне середовище з підвищеним навантаженням на судинну стінку та ендотелій.

В оглядових роботах 2020–2025 років метаболічний синдром дедалі частіше аналізують як фактор, пов'язаний з когнітивними порушеннями та підвищеним цереброваскулярним ризиком. S. Zouridis та ін. [2] узагальнили, що асоціацію метаболічного синдрому з когнітивними порушеннями пояснюють

сукупною дією інсулінорезистентності, системного запалення, атеросклеротичних змін і ішемічного ушкодження мозку. Важливо, що ендотеліальна дисфункція розглядається як ланка, здатна поєднувати метаболічні порушення з ураженням мозкових мікросудин і порушенням мозкового кровопостачання.

Критичним місцем таких системних впливів є гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). S. Archie та ін. [3] описують, що ГЕБ забезпечує контрольований транспорт поживних речовин і метаболітів у мозок через регульовані транспортні системи та обмежує проникнення потенційно шкідливих сполук; порушення ГЕБ асоціюють із виникненням або прогресуванням низки неврологічних розладів. Отже, дисфункція ГЕБ за метаболічного синдрому є не лише супутнім явищем, а потенційним фактором, що поглиблює мікроциркуляторні порушення і підтримує запальний фон у нервовій тканині.

Компоненти, які надмірно продукуються за умов метаболічного синдрому, здатні впливати на ГЕБ через поєднання метаболічної дисрегуляції та системного запалення. Z. Feng та ін. [4] вказують, що внаслідок ожиріння виникають структурні та функціональні модифікації ГЕБ, включно з підвищенням проникності, змінами транспортних механізмів і запальними реакціями; автори пов'язують ці зміни з ожиріння-індукованим системним запаленням і метаболічною дисрегуляцією. Оскільки ожиріння є одним із провідних компонентів метаболічного синдрому, наведена модель показує, як метаболічні сигнали можуть послаблювати бар'єрну функцію.

Для нейробіохімічного аналізу принципово важливо перейти від загального твердження про оксидативний стрес до конкретних метаболічних шляхів, які визначають редокс-стійкість ендотелію мікросудин мозку. J. Wang та ін. [5] підкреслюють, що метаболічна дисрегуляція ендотеліальних клітин може порушувати цілісність ГЕБ, а зміни з боку метаболізму глюкози здатні впливати на відновлювальну спроможність клітини через доступність відновленого нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФН). M. Hernandez та ін. [6] узагальнюють, що НАДФН-оксидази, використовуючи НАДФН як донор електронів, за умов надмірної активації сприяють активації матриксних металопротеїназ, зниженню рівня білків щільних контактів і апоптозу ендотеліальних клітин, що веде до бар'єрної неспроможності

й підвищення проникності ГЕБ. Таким чином, НАДФН доцільно розглядати як центральний ресурс, баланс якого визначає співвідношення між редокс-захистом і ферментативною генерацією активних форм Оксигену в бар'єрній зоні.

Мета роботи – узагальнити сучасні дані щодо ролі відновленого нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (НАДФН) у підтриманні редокс-гомеостазу головного мозку за метаболічного синдрому. Для досягнення цієї мети послідовно розглянуто значення НАДФН-залежних редокс-систем у центральній нервовій системі, основні механізми зростання витрат НАДФН за метаболічного синдрому, а також підходи, спрямовані на корекцію редокс-дисбалансу і захист головного мозку. Проведено огляд публікацій 2020–2025 років. Пошук здійснювався в міжнародних базах даних PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, Scopus, Wiley Online Library, Web of Science, PubMed Central, Google Scholar та ResearchGate. Використовувались ключові терміни «метаболічний синдром», «гематоенцефалічний бар'єр», «головний мозок», «НАДФН», «оксидативний стрес». До аналізу включали систематичні огляди, клінічні дослідження, метааналізи, що висвітлюють взаємозв'язок між цереброваскулярними порушеннями, механізмами ушкодження ГЕБ та розвитком метаболічного синдрому.

НАДФН-залежні редокс-системи в центральній нервовій системі. Відновлений нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат є ключовим донором відновлювальної потужності для ферментних систем, які підтримують внутрішньоклітинну рівновагу між прооксидантними та антиоксидантними процесами. Для головного мозку ця рівновага має особливе значення через високу чутливість мембранних структур і білків до окисних модифікацій та через постійну потребу в стабільному мікросередовищі для синаптичної передачі. НАДФН важливий не лише для нейронів і глії, а й для ендотеліальних клітин мікросудин мозку, які формують гематоенцефалічний бар'єр і забезпечують контрольований транспорт метаболітів та підтримання бар'єрної цілісності на рівні міжендотеліальних контактів. J. Wang та ін. підкреслюють зв'язок між порушенням метаболізму ендотеліальних клітин церебральних мікросудин та ушкодженням ГЕБ, що робить аналіз редокс-механізмів у цих клітинах важливим для розуміння цереброваскулярних

наслідків метаболічного синдрому [5].

Центральним елементом НАДФН-залежного редокс-захисту в мозку є глутатіонова система. К. Аоуата зазначає, що відновлений глутатіон (GSH) виконує багатокомпонентні функції: підтримує внутрішньоклітинний антиоксидантний захист, бере участь у регуляції редокс-балансу, впливає на клітинний сигналінг і активність ферментів. Автор також описує фундаментальний принцип глутатіонового циклу: окиснення двох молекул GSH до GSSG під час нейтралізації АФО/азоту та відновлення GSSG назад до GSH за участю глутатіонредуктази. Особливо важливо, що ферментні ланки відновлення після оксидативного навантаження прямо залежать від НАДФН як джерела електронів. Цей факт переводить поняття оксидативного стресу з описового рівня на метаболічний: за умов зростання потреби у відновленні GSH саме доступність НАДФН стає обмежувальним фактором для повернення клітини до стабільного редокс-стану (рис. 1) [7].

Активні форми кисню (ROS) та активні форми азоту (RNS) спричиняють дисфункцію білків, що зумовлена окисненням тиолових (SH) залишків з утворенням дисульфідних (S-S) зв'язків в активному центрі. Grx і Trx регулюють функцію білків, відновлюючи S-S зв'язки в білках-субстратах. Унаслідок цього Grx і Trx переходять в окиснені форми, які відновлюються, відповідно, за участю GSH та тіоредоксинредуктази (TrxR). Окиснений глутатіон (GSSG) відновлюється

до GSH глутатіонредуктазою (GR). Окиснені форми TrxR і GR відновлюються шляхом отримання електронів від нікотинамідаде-ніндинуклеотидфосфату (NADPH). За умов оксидативного стресу GSH може зв'язуватися із залишками цистеїну (GS-S) у процесі S-глутатіонілювання, запобігаючи незворотній дисфункції білків. Grx також бере участь у деглутатіонілюванні білків, що містять GS-S, забезпечуючи відновлення їхніх функцій за фізіологічних умов [7].

Паралельно з глутатіоновою системою в мозку діє тіоредоксинова система, яка підтримує білкові тиолові групи у відновленому стані та бере участь у регуляції редокс-сигналінгу. G. Bjorklund та ін. наголошують, що тіоредоксинова система включає тіоредоксин (Trx), тіоредоксинредуктазу (TrxR) та НАДФН і має фундаментальне значення для контролю антиоксидантного захисту, редокс-станів і механізмів захисту клітин. НАДФН виступає не просто «антиоксидантним маркером», а універсальним редокс-ресурсом: він одночасно забезпечує відновлення ключових антиоксидантних ферментних систем і підтримує роботу білків, що забезпечують бар'єрну функцію та нормальну клітинну відповідь на стрес. Якщо НАДФН витрачається в надмірному обсязі, то знижується ефективність відновлення як глутатіонового, так і тіоредоксинового механізмів захисту, що підсилює накопичення окисних пошкоджень [8].

Окрему роль у підтриманні редокс-стабільності мозку відіграють астроцити, які

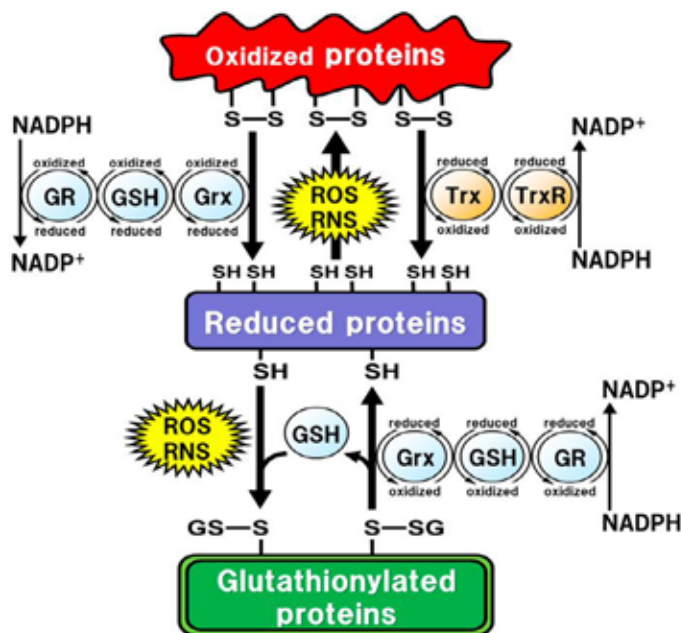


Рис. 1. Регуляція внутрішньоклітинного редокс-стану білків

можуть виступати метаболічним буфером для нейронів. R. Dringen описує, що глутатіон у клітинах мозку наявний у мілімолярних концентраціях та є субстратом детоксикаційних реакцій, а високий вміст GSH підсилює резистентність астроцитів до оксидативних і токсичних впливів. Автор детально розглядає механізм, за яким астроцити забезпечують нейрони попередниками для синтезу глутатіону: експорт GSH з астроцитів, позаклітинне перетворення до цистеїніл-гліцину та подальше розщеплення до цистеїну й гліцину, що формує доступні субстрати для нейронального синтезу GSH. У підсумку підтримання високого рівня глутатіонового пулу в астроцитах одночасно підсилює їхню власну редокс-стійкість і забезпечує метаболічну підтримку нейронів у відновлювальних процесах [9].

Джерела НАДФН у клітинах головного мозку залежать від напрямків метаболізму глюкози. У нейрональних системах частина глюкозо-6-фосфату спрямовується в пентозофосфатний шлях, який забезпечує синтез НАДФН, необхідний для підтримання рівня GSH і нейтралізації активних форм Оксигену. Це підкреслюють J. Wang та ін., зазначаючи, що близько 10–20 % глюкозо-6-фосфату може спрямовуватися в пентозофосфатний шлях для утворення НАДФН, який підтримує відновлений глутатіон і знижує інтенсивність вільнорадикального ушкодження. Таким чином, редокс-стійкість у мозку частково визначається не лише кількістю антиоксидантів, а й здатністю метаболізму глюкози забезпечити достатній потік у напрямку синтезу НАДФН у відповідь на підвищення окисного навантаження [10].

Для ендотеліальних клітин мікросудин мозку важливою є рівновага між утворенням НАДФН і його витратами. J. Wang та ін. в огляді ендотеліального метаболізму наголошують, що функцію ендотелію визначають не лише базові процеси отримання енергії, а й відгалужені шляхи гліколізу. Автори наводять приклад поліолового шляху, який може знижувати доступність НАДФН та, як наслідок, обмежувати формування / підтримання глутатіону, що підвищує чутливість ендотелію до оксидативних ушкоджень. Паралельно пентозофосфатний шлях розглядається як метаболічне відгалуження, здатне підсилювати утворення НАДФН і впливати на редокс-стан ендотеліальних клітин. Отже, у клітинах, що формують гематоенцефалічний бар'єр, НАДФН можна розглядати як ключовий редокс-ресурс, який інтегрує

метаболічні потоки, антиоксидантний захист і стійкість міжендотеліальних контактів [5].

Підсумовуючи, зазначимо, що НАДФН-залежні редокс-системи в центральній нервовій системі формують взаємопов'язаний контур захисту, до якого входять глутатіонова та тіоредоксинова системи, а також астроцитарно-нейрональні механізми забезпечення субстратів для глутатіонового синтезу. В умовах метаболічного синдрому, коли метаболічні відгалуження та ферментні процеси можуть зміщувати баланс витрат НАДФН, порушення редокс-гомеостазу бар'єрної зони стає ключовою передумовою ендотеліальної дисфункції та порушення ГЕБ.

Механізми виснаження НАДФН за метаболічного синдрому: поліоловий шлях, НАДФН-оксидази та глікотоксичні каскади

Клінічно метаболічний синдром не завжди супроводжується цукровим діабетом, однак для нього типові інсулінорезистентність, гікемія (зокрема, після їжі), дисліпідемія та хронічний прозапальний стан. На біохімічному рівні це створює умови, за яких клітини головного мозку змушені працювати в режимі підвищеної потреби у відновлювальній потужності. Оскільки НАДФН одночасно забезпечує регенерацію антиоксидантних систем і є субстратом для ферментів, що продукують активні форми Оксигену, навіть помірний, але тривалий зсув у бік його витрат може зумовити редокс-уразливість ендотелію мозкових мікросудин та бар'єрної зони ГЕБ. S. Masenga та ін. підкреслюють, що основними внутрішньоклітинними джерелами АФО є НАДФН-оксидази (NOX) та мітохондрії [11].

Поліоловий (сорбітоловий) шлях привертає особливу увагу, тому що в першій реакції використовується НАДФН. Альдозоредуктаза є першим ферментом поліолового шляху та відновлює глюкозу до сорбітолу з використанням НАДФН як кофактора; далі сорбітол перетворюється на фруктозу сорбітолдегідрогеназою [12]. У стані підвищеної доступності глюкози частка потоку може використовуватись на цей шлях, і тоді спостерігається зменшення цитозольного НАДФН/НАДФ+ та одночасне підвищення НАДН/НАД+.

Цей зсув пояснюють P. González та ін.: дві послідовні реакції поліолового шляху знижують співвідношення НАДФН/НАДФ+ у цитозолі, але збільшують НАДН/НАД+; НАДФН фактично заміщується НАДН, що підсилює

утворення активних форм Оксигену (АФО) через мітохондріальний електронтранспортний ланцюг [13]. Важливий для практичної логіки момент полягає в тому, що дефіцит НАДФН швидко стає дефіцитом відновленого глутатіону: виснаження НАДФН знижує співвідношення GSH/GSSG, адже глутатіонредуктаза потребує НАДФН для відновлення GSSG [13].

Для ендотеліальних клітин цей механізм має особливе значення, оскільки бар'єрна функція ГЕБ залежить від білкових комплексів контактів, стану цитоскелету та контрольованого транспорту, які є чутливими до редокс-зсувів. J. Wang та ін. зазначають, що поліоловий шлях належить до відгалужених шляхів гліколізу, здатних впливати на функцію ендотелію; при цьому поліоловий шлях, виснажуючи НАДФН, може знижувати утворення глутатіону й таким чином підвищувати вільнорадикальне ушкодження ендотеліальних клітин [5]. Y. Chen та ін. підкреслюють, що поліоловий шлях є не лише шляхом утворення кінцевих продуктів глікації, а й прооксидантним шляхом: альдозоредуктаза використовує НАДФН як відновник, а надмірне споживання НАДФН за посиленого поліолового шляху може зумовлювати зниження синтезу глутатіону і втрати антиоксидантного захисту [14].

Окремо варто підкреслити, що поліоловий шлях збільшує не тільки редокс-навантаження, але й глікотоксичний потенціал метаболізму. P. González та ін. зазначають, що надлишкова фруктоза, яка утворюється через повний поліоловий шлях, може посилювати неензиматичне глікування білків, а також бути джерелом потужних метаболітів глікації (через утворення 3-дезоксиглюкози та фруктозо-3-фосфату) [13].

Друга велика група механізмів виснаження НАДФН пов'язана з тим, що НАДФН є донором електронів для НАДФН-оксидази. S. Masenga та ін. підкреслюють, що редокс-сигналінг може бути як фізіологічним, так і патологічним; критичними є джерело АФО, тип клітини й тканинний контекст, а серед головних джерел АФО вони називають NOX-ферменти та мітохондрії [11].

Однак за умов метаболічного синдрому характерними є стимули, що зміщують NOX-активність: прозапальні медіатори, ліпотоксичні сигнали. S. Masenga та ін. показують, що за артеріальної гіпертензії важливими джерелами АФК є гіперактивація нефаготичних NOX, роз'єднання ендотеліальної NO-синтази, мітохондріальний

та ендоплазматичний стрес; при цьому NOX-похідний супероксиданіонрадикал інактивує NO з утворенням пероксинітриду, що веде до порушення ендотелій-залежної вазодилатації та підтримує ендотеліальну дисфункцію [11]. Такий механізм є критичним для мозкової мікроциркуляції, де стабільність вазорегуляції та контроль проникності визначають енергетичне забезпечення нервової тканини.

Щодо ГЕБ прямі аргументи наводять M. Hernandez та ін. В їх узагальненні НАДФН-оксидази беруть участь у прогресуванні ушкодження ГЕБ, зокрема через активацію матриксних металопротеїназ, зниження рівня білків щільних контактів і апоптоз ендотеліальних клітин, що підвищує проникність бар'єра [6]. Автори також описують експериментальні дані, де ендотелій-специфічне вимкнення NOX4 зменшувало проникність ГЕБ у моделі церебральної ішемії, що підкреслює значення саме ендотеліального компонента NOX-активності для бар'єрної функції [6].

З точки зору НАДФН-осі, важливо усвідомити подвійну втрату: активація NOX не лише збільшує оксидативне навантаження, але й збільшує потребу в НАДФН як субстраті реакції. Це створює небезпечний баланс для ендотелію: чим активніше працює NOX, тим менше залишається НАДФН для відновлення глутатіону й тіоредоксинової системи, тобто для компенсаторного гальмування того самого редокс-навантаження.

Третя група механізмів охоплює глікотоксичні каскади, які з'єднують порушення вуглеводного обміну з запаленням і судинними змінами. K. Mota та ін. підкреслюють, що кінцеві продукти глікації (AGEs) є хімічно неоднорідною групою сполук; вони можуть діяти через утворення поперечних зшивок у білках матриксу та через взаємодію з їх рецепторами (RAGE), що веде до ендотеліальної дисфункції та ремоделювання судинної стінки. Важливим для нашої логіки є те, що AGEs можуть виникати не лише через реакцію Майяра. Поліоловий шлях сприяє утворенню AGEs під час відновлення глюкози до сорбітолу альдозоредуктазою з використанням НАДФН як кофактора та подальших перетворень із формуванням α -дикарбонільних сполук [15]. Таким чином, поліоловий шлях і глікотоксичність виявляються взаємопов'язаними як функціонально, так і метаболічно.

Зв'язок AGE-RAGE-активації з судинною проникністю та запальним режимом

ендотелію також має прямі зв'язки. K. Mota та ін. описують, що активація RAGE запускає низку сигнальних каскадів, зокрема NF- κ B, а хронічна NF- κ B-активація під впливом AGEs асоціюється з ендотеліальною дисфункцією, підвищенням судинної проникності [15]. У разі метаболічного синдрому це важливо як механізм підтримання тривалого прозапального стану ендотелію, що посилює і NOX-активацію, і бар'єрну вразливість.

У межах глікотоксичних каскадів варто виділити активні дикарбонільні сполуки, зокрема метилгліоксаль, які формуються як побічні продукти метаболізму та різко підсилюють глікаційне навантаження. J. Vašková та ін. детально описують, що метилгліоксаль-модифіковані білки й ліпіди можуть формувати AGEs, які зв'язуються з RAGE і запускають запальну відповідь; при цьому автори прямо зазначають, що RAGE може підсилювати утворення АФК через активацію НАДФН-оксидази, створюючи самопідсилювальний контур між карбонільним і окисним стресом [16]. Детоксикація метилгліоксалу через гліоксалазну систему функціонально пов'язана з глутатіоном, оскільки в цьому контурі утворюється проміжний продукт (S-D-лактойлглутатіон) і відбувається повернення GSH після дії гліоксалази-2 [16]. Отже, глікотоксичність може зменшувати редокс-резерв не лише через стимуляцію NOX-активації, але й через використання глутатіону в детоксикаційних реакціях та зростання потреби в його регенерації, що знову ж таки повертає нас до питання доступності НАДФН.

Підсумовуючи, зазначимо: три розглянуті механізми – поліоловий шлях, НАДФН-оксидази та глікотоксичні каскади – не існують окремо. Вони формують взаємопідсилювальну систему, де метаболічні відгалуження зменшують доступність НАДФН, ферментні джерела АФО одночасно витрачають НАДФН і збільшують оксидативне навантаження, а глікотоксичні сигнали підтримують запалення, судинну проникність і додаткову активацію NOX-контурів. У результаті редокс-резерв клітин головного мозку стає структурно недостатнім для підтримання стабільності ендотелію та бар'єрних контактів, що створює передумови для наступного етапу патогенезу – ендотеліальної дисфункції, порушення ГЕБ і мікроциркуляторних розладів.

Наслідок НАДФН-дефіциту щодо цереброваскулярних наслідків: ендотеліальна дисфункція, порушення гематоенцефалічного бар'єра та мікроциркуляторні розлади.

Взаємозв'язок біохімічного виснаження НАДФН та цереброваскулярних наслідків найзручніше простежувати через ендотелій мозкових мікросудин. Саме він одночасно забезпечує регуляцію судинного тону, підтримує протизапальний і антитромботичний профіль судинної стінки та формує структурну основу ГЕБ. За умов метаболічного синдрому механізми, які збільшують витрати НАДФН (поліоловий шлях, НАДФН-оксидази, глікотоксичні каскади), створюють дефіцит відновлювальної потужності, й це призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції.

S. Masenga та ін. описують механізм, який добре пояснює, чому окисне навантаження є причиною розвитку ендотеліальної дисфункції. Автори зазначають, що супероксиданіонрадикал, який походить від НАДФН-оксидази, інактивує NO з утворенням пероксинітриту, що знижує ендотелій-залежну вазодилатацію. Далі вони пояснюють, що пероксинітрит може окиснювати та дестабілізувати ендотеліальну NO-синтазу, переводячи її в режим утворення супероксиду, а дефіцит або окиснення тетрагідробіоптерину та L-аргініну супроводжується зменшенням синтезу вазопротективного NO. Для мозкової мікроциркуляції такий зсув означає: по-перше, судина гірше відповідає розширенням на метаболічні потреби тканини, по-друге, підсилюється локальна прооксидантна та прозапальна активація ендотелію, яка надалі впливає на стабільність ГЕБ [11].

Наслідки такого редокс-зсуву на рівні ГЕБ можна описати через дві взаємопов'язані площини: порушення міжендотеліальних контактів і деградацію позаклітинних структур, що стабілізують бар'єр. M. Hernandez та ін. в огляді про роль НАДФН-оксидаз у разі ушкодження ГЕБ підкреслюють, що за ішемічного ураження ці ферменти сприяють підвищенню проникності бар'єра через активацію матриксних металопротеїназ, зниження рівня білків щільних контактів і апоптоз ендотеліальних клітин мозкових мікросудин. Автори наводять приклади експериментів, де пригнічення або генетичне вимикання окремих ізоформ NOX зменшувало проникність ГЕБ і супутні прояви ушкодження бар'єра [6]. Важливий висновок для нашої теми полягає в тому, що активація NOX – це не лише збільшення утворення АФО, а й додаткове споживання НАДФН, що погіршує можливість антиоксидантних систем відновлення, які також залежать від НАДФН.

Більш деталізований опис того, як окисне навантаження змінює структурну основу бар'єра, подають S. Kim та ін. У секції, присвяченій модифікації білків щільних контактів, автори зазначають, що активні форми кисню можуть ініціювати ліпопероксидацію, що дестабілізує мембрани ендотеліальних клітин, а також викликають окисні та пост-трансляційні зміни білків щільних контактів, зокрема оклюдину та клаудинів, що призводить до порушення їхньої функції й підвищення проникності ГЕБ. Додатково вони підкреслюють роль матриксних металопротеїназ (особливо MMP-9) у деградації компонентів контактів і розширенні міжклітинних проміжків [17]. НАДФН-дефіцит зменшує ефективність відновних систем, а накопичення АФО полегшує саме ті модифікації мембран і контактних білків, які роблять бар'єр проникним.

Коли ГЕБ стає проникним, патологічний процес перестає бути суто внутрішньосудинним. M. Hernandez та ін. окремо описують наслідки підвищення проникності ГЕБ: переміщення води, плазмових білків і лейкоцитів у тканину мозку, що посилює ушкодження та сприяє формуванню набряку [6]. Бар'єрний дефект перетворюється на стійке локальне запалення та активує вторинні метаболічні порушення в нервовій тканині. У межах метаболічного синдрому, де системний прозапальний фон уже присутній, навіть помірне підвищення проникності може мати непропорційно значимі наслідки для нейронів і глії.

Окремою ланкою цереброваскулярних наслідків є порушення нейроваскулярного спряження – здатності судин швидко підлаштовувати кровотік під власні потреби. S. Yang та ін. підкреслюють, що судинні фактори ризику, зокрема гіпертензія, куріння, діабет і ожиріння, пов'язані зі зниженням нейроваскулярного спряження; в обговоренні вони прямо вказують, що ці фактори ризику можуть спричиняти ендотеліальну дисфункцію через індукований оксидативний стрес, зменшення вазодилатації (через зниження продукції NO та інших вазоактивних медіаторів), порушення ГЕБ і активацію запального каскаду [18]. Це означає, що навіть до появи грубих структурних змін мозку можуть формуватися функціональні дефіцити регуляції кровотоку, що згодом збільшує уразливість білої речовини та погіршує когнітивні показники.

Н. McConnell та ін. наголошують, що ГЕБ функціонує як частина нейросудинної одиниці, до якої входять спеціалізовані

ендотеліальні клітини, пристінкові клітини (включно з перицитами), базальна мембрана, а також нейрони й глія; через узгоджену міжклітинну сигналізацію ці компоненти регулюють мозковий кровотік, судинну функцію, нейроімунні реакції та кліренс метаболітів [19]. Звідси випливає важливий висновок: коли НАДФН-дефіцит та пов'язаний із ним оксидативний стрес порушують ендотелій і ГЕБ, страждають не лише міжендотеліальні контакти, а й цілі функціональні контури взаємодії судин із глією та нейронами, тобто механізми регуляції мозкового кровотоку й підтримання гомеостазу в тканині головного мозку.

Довготривалий результат таких змін проявляється фенотипом церебральної хвороби малих судин і споріднених форм мікросудинної патології. B. Blevins та ін. в огляді мозкового артеріосклерозу (як підтипу церебральної хвороби малих судин) підкреслюють, що до патологій малих судин відносять артеріосклеротичні зміни, мікроінфаркти, мікрокрововиливи та лакунарні інфаркти [20]. Для нашої теми важливо відзначити, що НАДФН-дефіцит і редокс-зсуви працюють як біохімічна передумова для ендотеліальної дисфункції, бар'єрного пошкодження і порушення мікроциркуляції, які згодом формують структурні та функціональні прояви цереброваскулярної патології.

У сукупності наведені дані дозволяють розглядати НАДФН-дефіцит як ланку, що поєднує метаболічні ефекти з ендотеліальною дисфункцією, порушенням бар'єрної цілісності та зниженням адаптивності мозкового кровотоку. Порушення ГЕБ сприяє проникненню компонентів крові й підтриманню нейрозапалення, а зміни вазодилатаційних механізмів обмежують компенсаторні можливості мікроциркуляції. У такому стані навіть помірні коливання системних факторів ризику здатні прискорювати прогресування мікросудинного ураження мозку.

Терапевтичні підходи до корекції редокс-дисбалансу та захисту головного мозку за метаболічного синдрому

Лікарські підходи, які обговорюють у сучасній науковій літературі щодо цереброваскулярних наслідків метаболічного синдрому, доцільно оцінювати за тим, наскільки вони здатні зменшувати ендотеліальну дисфункцію, обмежувати надмірне утворення АФО та підтримувати цілісність ГЕБ. Н. Yilmaz та ін. [21] узагальнюють, що в роботах про церебральну хворобу малих судин перспективні фармакологічні

втручання пов'язують із впливом на нейрозапалення, вільнорадикальне ушкодження та порушення ендотеліальної функції, оскільки саме ці ланки визначають стан мікросудин і бар'єра. Разом із тим Н. Parfenova та ін. [22] підкреслюють, що хоча антиоксиданти широко вивчалися, переконливих результатів саме щодо стабільного захисту ГЕБ отримано недостатньо, тому більший інтерес викликають стратегії, які впливають на джерела окисного навантаження та на бар'єрні структури.

У метаболічному синдромі важливо не відривати терапевтичні рішення від метаболічного фону, оскільки саме він підтримує хронічний патогенетичний вплив на ендотелій. Т. Salvatore та ін. [23] описують, що за інсулінорезистентності та порушення вуглеводного обміну ендотеліальна дисфункція формується під дією кількох взаємопов'язаних механізмів, серед яких: посилення утворення АФО, активація поліолового шляху, накопичення кінцевих продуктів глікації та підтримання прозапального стану. У практичному сенсі це означає, що корекція метаболічних і судинних факторів ризику створює умови, за яких ендотелій рідше переходить у режим надмірної окисної активації, а відновні системи клітини витрачають менше ресурсів на підтримання гомеостазу.

Окремий інтерес становлять препарати, які, за даними сучасних оглядів, можуть мати судинні й протизапальні ефекти, що виходять за межі суто глікемічної корекції. М. Stielow та ін. [24] зазначають, що інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (SGLT2) пов'язують зі збільшенням біодоступності оксиду азоту і зі зменшенням утворення АФО; серед можливих механізмів автори називають зниження активності НАДФН-оксидази та поліпшення мітохондріальної ефективності. З позиції судинної стінки ці ефекти важливі тим, що вони можуть послаблювати прооксидантні стимули й зменшувати ферментативне навантаження, яке підтримує ендотеліальну дисфункцію.

Для агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) у сучасній літературі описують бар'єрно орієнтовані наслідки. Н. М. Yang [25] повідомляє, що в цереброваскулярному контексті ці препарати пов'язують зі стабілізацією ГЕБ: підвищенням рівня білків щільних контактів і зниженням активності матриксної металопротеїнази-9 (MMP-9), ферменту, який бере участь у деградації позаклітинного матриксу й послабленні бар'єрних структур. Як приклад наводять

Exenatide, що в експериментальних моделях інсульту в гризунів зменшував проникність бар'єра. Такий результат важливий тим, що демонструє можливість впливу не лише на метаболічні показники, а й на конкретні бар'єрні компоненти, які визначають проникність мікросудин.

Клінічно орієнтовану інформацію можна простежити в наступному огляді, де W. D. Strain та ін. [26] повідомляють, що Semaglutide знижував частоту першого інсульту порівняно з плацебо в осіб із цукровим діабетом 2-го типу та високим серцево-судинним ризиком, а найбільший внесок у загальний ефект мав підтип інсульту за механізмом оклюзії малих судин. Хоча ці дані отримані в популяції з діабетом, вони показують, що метаболічно спрямована терапія може впливати на події, які патогенетично пов'язані з церебральною мікроциркуляцією.

З огляду на те, що метаболічний синдром часто включає гіпертензивний компонент, доречним є розгляд препаратів, які зменшують ангіотензин-залежне навантаження на судинну стінку. W. Quan та ін. [27] в огляді препарату Telmisartan описують, що надмірна активація рецептора ангіотензину II 1-го типу (AT1-рецептора) пов'язана з підвищенням проникності мікросудинних ендотеліальних клітин бар'єра та порушенням узгодження судинних і нейрональних реакцій, що послаблює цілісність ГЕБ. Такі положення дозволяють розглядати блокаду AT1-рецепторів як один зі шляхів зменшення хронічного ендотеліального стресу в умовах метаболічного синдрому.

Ліпідний компонент і атерогенне запалення судинної стінки можуть додатково підтримувати ендотеліальну дисфункцію. Н. Yilmaz та ін. [21] узагальнюють, що статини пов'язують зі зниженням окисного ушкодження, поліпшенням ендотеліальної функції та підтриманням міжендотеліальних контактів, що може сприяти збереженню бар'єрної цілісності й зменшенню нейрозапалення. Для теми гематоенцефалічного бар'єра це важливо тим, що стабілізація ендотелію зменшує ймовірність переходу бар'єра у стан підвищеної проникності.

Окремий напрям становлять утручання, спрямовані на бар'єрні механізми ушкодження. Якщо надмірна активність НАДФН-оксидаз є одним із джерел АФО й одночасно механізмом додаткових витрат НАДФН, то її зменшення теоретично може підтримувати як бар'єрну структуру, так і відновлювальні системи клітини. Н. Parfenova та ін. [22]

використовують оцінку проникності гематоенцефалічного бар'єра за екстравазацією Evans Blue і демонструють підхід, в якому інгібування НАДФН-оксидази розглядають як фактор, здатний змінювати бар'єрний фенотип.

Ще один перспективний шлях, пов'язаний із підсиленням ендогенних захисних програм ГЕБ, описаний у роботі E. Cazalla та ін. [28], які підкреслюють, що ядерний фактор, пов'язаний з еритроїдним фактором 2 (NRF2), є ключовим транскрипційним регулятором редокс-балансу і запальної відповіді та може впливати на збереження щільних контактів і на обмеження деградації позаклітинного матриксу через модифікацію активності металопротеїназ. В експериментальній моделі ішемії-реперфузії W. Fan та ін. [29] показують, що Sulforaphane запобігав зниженню рівня білків щільних контактів оклюдину і зменшував підвищення MMP-9. Це демонструє, що фармакологічний вплив може бути спрямований на кінцеві виконавчі ланки бар'єрної неспроможності, зокрема на стан білків контактів і ферментів ремоделювання матриксу.

У сукупності дані сучасної наукової літератури дозволяють розглядати кілька груп фармакологічних підходів, потенційно важливих для захисту головного мозку за метаболічного синдрому: препарати, що зменшують хронічний метаболічний і запальний вплив на ендотелій; засоби з описаними судинними та протизапальними ефектами, які можуть послаблювати надмірну окисну активацію; а також втручання, що спрямовані на збереження білків щільних контактів і обмеження деградації позаклітинного матриксу. Практичне значення такого підходу полягає в тому, що запобігання бар'єрній дисфункції й підтримання мікроциркуляції потребують не лише зниження утворення АФО, а й стабілізації ендотелію та бар'єрних структур.

ВИСНОВКИ. Дефіцит відновленого НАДФН як ресурсу, необхідного для регенерації глутатіону і тіоредоксинової системи та стабільності білків щільних контактів ендотелію, є однією із причин цереброваскулярних порушень за метаболічного синдрому.

Терапевтичні стратегії, які обговорюються в сучасній літературі, можна узагальнити як такі, що зменшують метаболічне й запальне навантаження на ендотелій, обмежують надмірне утворення АФО та сприяють збереженню бар'єрних структур,

зокрема білків щільних контактів і компонентів позаклітинного матриксу. Перспективним напрямом є поєднання корекції проявів метаболічного синдрому, спрямованих на підтримання НАДФН-залежних систем відновлення в головному мозку та на уповільнення прогресування порушень гематоенцефалічного бар'єра і мікроциркуляції.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ФІНАНСУВАННЯ: автори заявляють про відсутність фінансування для проведення цього дослідження та написання цієї статті.

ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО КОНФЛІКТУ ІНТЕРЕСІВ: конфлікт інтересів відсутній.

ВІДПОВІДНІСТЬ НОРМАМ БІОЕТИКИ: Автори рукопису засвідчують, що підготовка рукопису здійснювалась виключно на основі відкрито опублікованих наукових джерел. У роботі не використовувались персоналізовані дані пацієнтів, результати первинних клінічних або доклінічних досліджень. У зв'язку з цим отримання схвалення комісії з питань біоетики не вимагалось. Дослідження виконане з дотриманням принципів належної наукової практики та відповідно до міжнародних етичних стандартів, зокрема рекомендацій Комітету з публікаційної етики «COPE» (Committee on Publication Ethics).

ВНЕСОК КОЖНОГО З АВТОРІВ: Юрченко Б. Ю. – методологія; відбір та аналіз джерел літератури; написання тексту оригінальної чернетки; Куліцька М. І. – рецензування та редагування; Яремчук О. З. – концептуалізація; адміністрування проєкту; рецензування та редагування.

Усі автори прочитали та схвалили фінальну версію рукопису.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ДОСТУПНІСТЬ ПЕРВИННИХ ДАНИХ: Автори рукопису засвідчують, що первинна медична документація (історії хвороби, амбулаторні картки, протоколи обстежень, результати лабораторних та інструментальних досліджень конкретних пацієнтів) та статистичні бази даних у роботі не використовувалися. Усі твердження та узагальнення підкріплені посиланнями на першоджерела, доступні у відкритому доступі або через наукові бібліотечні ресурси. Додаткові матеріали, що стосуються процесу відбору джерел чи деталізації методології аналізу, можуть бути надані автором-кореспондентом за обґрунтованим запитом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Dhondge, R. H., Agrawal, S., Patil, R., Kadu, A., & Kothari, M. (2024). A Comprehensive Review of Metabolic Syndrome and Its Role in Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Mechanisms, Risk Factors, and Management. *Cureus*, *16* (8), e67428. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.67428>
2. Zouridis, S., Nasir, A. B., Aspichueta, P., & Syn, W. K. (2024). The Link between Metabolic Syndrome and the Brain. *Digestion*, *106* (3), 203–211. DOI: <https://doi.org/10.1159/000541696>
3. Archie, S. R., Al Shoyaib, A., & Cucullo, L. (2021). Blood-Brain Barrier Dysfunction in CNS Disorders and Putative Therapeutic Targets: An Overview. *Pharmaceutics*, *13* (11), 1779. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111779>
4. Feng, Z., Fang, C., Ma, Y., & Chang, J. (2024). Obesity-induced blood-brain barrier dysfunction: phenotypes and mechanisms. *Journal of neuroinflammation*, *21* (1), 110. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03104-9>
5. Wang, J., Chen, Y., Chen, S., Mu, Z., & Chen, J. (2025). How endothelial cell metabolism shapes blood-brain barrier integrity in neurodegeneration. *Frontiers in molecular neuroscience*, *18*, 1623321. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2025.1623321>
6. Hernandez, M. S., Xu, Q., & Griendling, K. K. (2022). Role of NADPH Oxidases in Blood-Brain Barrier Disruption and Ischemic Stroke. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *11* (10), 1966. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11101966>
7. Aoyama K. (2021). Glutathione in the Brain. *International journal of molecular sciences*, *22* (9), 5010. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22095010>
8. Bjørklund, G., Zou, L., Peana, M., Chasapis, C. T., Hangan, T., Lu, J., & Maes, M. (2022). The Role of the Thioredoxin System in Brain Diseases. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *11* (11), 2161. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox11112161>
9. Dringen, R., & Arend, C. (2025). Glutathione Metabolism of the Brain-The Role of Astrocytes. *Journal of neurochemistry*, *169* (5), e70073. DOI: <https://doi.org/10.1111/jnc.70073>
10. Wang, J., Liu, B., Liu, J., Hou, Z., Xie, G., Xiong, X., & Yu, S. (2025). The Crosstalk Between Brain Energy Metabolism and Neuropathic Pain: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Metabolites*, *15* (12), 755. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo15120755>
11. Masenga, S. K., Kabwe, L. S., Chakulya, M., & Kirabo, A. (2023). Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *International journal of molecular sciences*, *24* (9), 7898. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24097898>
12. Singh, M., Kapoor, A., & Bhatnagar, A. (2021). Physiological and Pathological Roles of Aldose Reductase. *Metabolites*, *11* (10), 655. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo11100655>
13. González, P., Lozano, P., Ros, G., & Solano, F. (2023). Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections. *International journal of molecular sciences*, *24* (11), 9352. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24119352>
14. Chen, Y., Meng, Z., Li, Y., Liu, S., Hu, P., & Luo, E. (2024). Advanced glycation end products and reactive oxygen species: uncovering the potential role of ferroptosis in diabetic complications. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, *30* (1), 141. DOI: <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00905-9>
15. Mota, K. O., de Vasconcelos, C. M. L., Kirshenbaum, L. A., & Dhalla, N. S. (2025). The Role of Advanced Glycation End-Products in the Pathophysiology and Pharmacotherapy of Cardiovascular Disease. *International journal of molecular sciences*, *26* (15), 7311. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26157311>
16. Vašková, J., Kováčová, G., Pudelský, J., Palenčár, D., & Mičková, H. (2025). Methylglyoxal Formation-Metabolic Routes and Consequences. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *14* (2), 212. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox14020212>
17. Kim, S., Jung, U. J., & Kim, S. R. (2024). Role of Oxidative Stress in Blood-Brain Barrier Disruption and Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *13* (12), 1462. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox13121462>
18. Yang, S., & Webb, A. J. S. (2025). Reduced neurovascular coupling is associated with increased cardiovascular risk without established cerebrovascular disease: A cross-sectional analysis in UK Biobank. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *45* (5), 897–907. DOI: <https://doi.org/10.1177/0271678X241302172>
19. McConnell, H. L., & Mishra, A. (2022). Cells of the Blood-Brain Barrier: An Overview of the Neurovascular Unit in Health and Disease. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, *2492*, 3–24. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2289-6_1
20. Blevins, B. L., Vinters, H. V., Love, S., Wilcock, D. M., Grinberg, L. T., Schneider, J. A., Kalaria, R. N., Katsumata, Y., Gold, B. T., Wang, D. J. J., Ma, S. J., Shade, L. M. P., Fardo, D. W., Hartz, A. M. S., Jicha, G. A., Nelson, K. B., Magaki, S. D., Schmitt, F. A., Teylan, M. A., Ighodaro, E. T., ... Nelson, P. T. (2020). Brain arteriolosclerosis. *Acta neuropathologica*, *141* (1), 1–24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02235-6>
21. Yilmaz, H., & Bayraktutan, U. (2025). Cerebral Small Vessel Disease: Therapeutic Approaches Targeting Neuroinflammation, Oxidative Stress, and Endothelial Dysfunction. *Current issues in molecular biology*, *47* (4), 232. DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb47040232>
22. Parfenova, H., Liu, J., Basuroy, S., Zhang, R., Harsono, M., & Pourcyrus, M. (2025). Selective Head Cooling and NOX Inhibition Protect the Blood-Brain Barrier in Neonatal Epilepsy. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, *14* (12), 1454. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox14121454>
23. Salvatore, T., Pafundi, P. C., Galiero, R., Rinaldi, L., Caturano, A., Vetrano, E., Aprea, C., Albanese, G., Di Martino, A., Ricozzi, C., Imbriani, S., & Sasso, F. C. (2020). Can Metformin Exert as an Active Drug on Endothelial Dysfunction in Diabetic Subjects?. *Biomedicine*, *9* (1), 3. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicine9010003>
24. Stielow, M., Fijałkowski, Ł., Alaburda, A., Grzešek, G., Grzešek, E., Nowaczyk, J., & Nowaczyk, A. (2025). SGLT2 Inhibitors: From Molecular Mechanisms to Clinical Outcomes in Cardiology and Diabetology. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *30* (15), 3112. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules30153112>

25. Yang H. M. (2025). GLP-1 Agonists in Cardiovascular Diseases: Mechanisms, Clinical Evidence, and Emerging Therapies. *Journal of clinical medicine*, 14 (19), 6758. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm14196758>

26. Strain, W. D., Frenkel, O., James, M. A., Leiter, L. A., Rasmussen, S., Rothwell, P. M., Sejersten Ripa, M., Truelsen, T. C., & Husain, M. (2022). Effects of Semaglutide on Stroke Subtypes in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of the Randomized SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Stroke*, 53 (9), 2749–2757. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037775>

27. Quan, W., Zhang, S. X., Zhang, X. Y., Chen, X., Yang, C., Li, Z. Y., & Hu, R. (2025). The application of telmisartan in central nervous system disorders. *Pharmacological reports* : PR, 77 (5), 1196–1216. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43440-025-00737-2>

28. Cazalla, E., Cuadrado, A., & García-Yagüe, Á. J. (2024). Role of the transcription factor NRF2 in maintaining the integrity of the Blood-Brain Barrier. *Fluids and barriers of the CNS*, 21 (1), 93. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12987-024-00599-5>

29. Fan, W., Chen, H., Li, M., Fan, X., Jiang, F., Xu, C., Wang, Y., Wei, W., Song, J., Zhong, D., & Li, G. (2024). NRF2 activation ameliorates blood-brain barrier injury after cerebral ischemic stroke by regulating ferroptosis and inflammation. *Scientific reports*, 14 (1), 5300. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53836-0>

Адреса для листування: yaremchuk@tdmu.edu.ua

B. Y. Yurchenko, M. I. Kulitska, O. Z. Yaremchuk
IVAN HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

NADPH-DEPENDENT REDOX HOMEOSTASIS OF THE BRAIN IN METABOLIC SYNDROME: MECHANISMS OF DYSREGULATION AND THERAPEUTIC DIRECTIONS

Summary

Introduction. Metabolic syndrome is associated not only with cardiometabolic complications but also with cerebrovascular disorders, in which endothelial dysfunction, microcirculatory impairment, and increased blood–brain barrier permeability play a central pathogenetic role. For a mechanistic explanation of the resistance or vulnerability of barrier structures, it is reasonable to analyze not the general concept of oxidative stress, but specific biochemical links that determine the restorative capacity of neurovascular unit cells.

The Aim of the Study. To summarize current evidence on the role of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) in maintaining redox homeostasis of the brain in metabolic syndrome.

Research methods. A review of publications from 2020–2025 was conducted. The search was performed in the international databases PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, Scopus, Wiley Online Library, Web of Science, PubMed Central, Google Scholar, and ResearchGate. The following key terms were used: “metabolic syndrome”, “blood-brain barrier”, “brain”, “NADPH”, and “oxidative stress”. The analysis included systematic reviews, clinical studies, and meta-analyses addressing the relationship between cerebrovascular disorders, mechanisms of blood–brain barrier injury, and the development of metabolic syndrome.

Results and Discussion. NADPH is a key resource for the glutathione and thioredoxin systems, which ensure neutralization of peroxide load and stability of tight-junction proteins. In metabolic syndrome, NADPH consumption increases due to activation of the polyol pathway, enhanced NADPH oxidase (NOX) activity, and glycotoxic cascades associated with advanced glycation end-products and inflammatory endothelial activation. These changes contribute to endothelial dysfunction, extracellular matrix degradation, increased blood–brain barrier permeability, and impaired neurovascular coupling. Potential approaches that may support barrier structures are discussed, including metabolic correction agents with vascular effects, modulation of the renin–angiotensin system, statins, and activation of NRF2-dependent cytoprotective programs.

Conclusions. An NADPH-centered concept provides a consistent link between metabolic disturbances in metabolic syndrome and barrier dysfunction with cerebrovascular consequences via depletion of the restorative capacity of the neurovascular unit.

KEY WORDS: metabolic syndrome; blood-brain barrier; brain; NADPH; oxidative stress.

Дата першого надходження статті до видання: 28.01.2026

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 23.02.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті: 28.04.2026

ИДЯЛГО