

DOI 10.31718/2077–1096.22.2.76

УДК 616-341:612.08:599.323.4

Таран О.В., Соловйова НВ.

ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ЧИННИКІВ NF-κB ТА Nrf2 НА ПОКАЗНИКИ ОКСИДАТИВНО-НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ В ТКАНИНАХ ТОНКОЇ КИШКИ ЩУРІВ ПІСЛЯ ЛАПАРАТОМІЇ НА ТЛІ ЛІПОПОЛІСАХАРИД-ІНДУКОВАНОЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

Полтавський державний медичний університет

Вивчали вплив модюляторів транскрипційних чинників NF-κB та Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів після виконання операції лапаротомії на тлі відтворення ліпополісахарид (ЛПС)-індукованої системної запальної відповіді (СЗВ). Дослідження були проведені на 35 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 220-250 г, розподілених на 5 груп: 1-ша (контрольна) – «хибнооперовані» тварини; 2-га – щурам виконували лапаротомію після відтворення ЛПС-індукованої СЗВ; тваринам 3-ї, 4-ї та 5-ї груп після лапаротомії, змодельованої на тлі ЛПС-індукованої СЗВ протягом 7-днів внутрішньоочередово вводили, відповідно, інгібітор активації NF-κB амонію піролідиндитіокарбамат (у дозі 76 мг/кг), індуктор Nrf2 диметилфумарат (у дозі 15 мг/кг у 10% розчині диметилсульфоксиду) та водорозчинну форму кверцетину (у дозі 100 мг/кг, що становить 10 мг/кг у перерахунку на кверцетин), відповідно. Дослідження проводили через 7 днів після часу «хибної» операції або лапаротомії. Виявлено, що застосування піролідиндитіокарбамату амонію, диметилфумарату, а також водорозчинної форми кверцетину за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* значно обмежує продукцію супероксидного аніон-радикала різними джерелами (мікросомами та конститутивними ізоформами NO-синтази у неспряженому стані, мітохондріями та NADPH-оксидазою лейкоцитів), загальну та індуцибельну NO-синтазну активність, утворення пероксинітриду у тканинах тонкої кишки щурів. Виявлено здатність диметилфумарату, на відміну від піролідиндитіокарбамату амонію та кверцетину, покращувати за умов експерименту конститутивний синтез оксиду азоту.

Ключові слова: транскрипційні фактори NF-κB і Nrf2, хірургічна травма, лапаротомія, ліпополісахарид-індукована системна запальна відповідь, оксидативно-нітрозативний стрес, тонка кишка.

Робота є фрагментом НДР «Роль транскрипційних факторів, системи циркадіанного осцилятора та метаболічних розладів в утворенні та функціонуванні патологічних систем» (№ держреєстрації 0119U103898).

Вступ

Щорічна глобальна смертність прооперованих осіб (від 1 до 4%) висуває хірургічні втручання на рівень близький до провідних причин смерті – серцево-судинних захворювань та інсульту, злоякісних пухлин та травм [1]. Нині відомо, що основу патогенезу хірургічної травми складають психоемоційний стрес та системна запальна відповідь (СЗВ), яка у тяжких випадках призводить до розвитку синдрому, відомому як SIRS (від англ. Systemic inflammatory response syndrome) [2].

Раніше нами показано, що поєднаний вплив операції лапаротомії та ліпополісахарид (ЛПС)-індукованої СЗВ супроводжується суттєвим збільшенням маркера хірургічного стресу – концентрації в плазмі крові кортизолу, дисбалансом активності індуцибельної та конститутивних ізоформ NO-синтази, розвитком декомпенсованого пероксидного окиснення ліпідів (з істотним зменшенням антиоксидантного потенціалу крові [3]. Виявлено зв'язок порушень, що виникають за умов травматичного процесу, з активністю спеціальних транскрипційних факторів – NF-κB і Nrf2, що активуються за умов надходження екзогенних і ендогенних флогогенів та зміни редокс-потенціалу клітин [4, 5]. Застосування інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію й індуктора Nrf2 диметилфумарату за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапарото-

мії) та ЛПС *S. typhi*, за нашими спостереженнями, значно зменшує концентрацію кортизолу в плазмі крові та вміст маркера СЗВ церулоплазмину в сироватці крові, зменшує рівень гіперглікемії та гіпертриацилгліцеролемії [6].

Нещодавно виявлено здатність біофлавоноїду кверцетину пригнічувати NF-κB-залежну сигнальну систему та активувати фактор транскрипції Nrf2 [7-9].

Проте закономірності дії модюляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах внутрішніх органів, зокрема тонкої кишки, за умов хірургічної травми та ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді залишаються нез'ясованими.

Метою нашої роботи було вивчення впливу модюляторів транскрипційних чинників NF-κB та Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів після виконання операції лапаротомії на тлі відтворення ЛПС-індукованої СЗВ.

Матеріали та методи

Дослідження були проведені на 35 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 220-250 г, розподілених на 5 груп: 1-ша (контрольна) – «хибнооперовані» тварини; 2-га – щурам на початку останнього тижня відтворення ЛПС-індукованої СЗВ виконували лапаротомію; тваринам 3-ї, 4-ї та 5-ї груп після лапаротомії, змодельованої на

тлі ЛПС-індукованої СЗВ, протягом 7-днів внутрішньоочеревинно вводили, відповідно, інгібітор активації NF-κB амонію піролідиндитіокарбамат (у дозі 76 мг/кг), індуктор Nrf2 диметилфумарат (у дозі 15 мг/кг у 10% розчині диметилсульфоксиду) та водорозчинну форму кверцетину (у дозі 100 мг/кг, що становить 10 мг/кг у перерахунку на кверцетин) відповідно.

Процедура «хибної» операції включала кетаміновий наркоз (7 мг/кг на 1 кг маси тіла), епіляцію, фіксацію тварин, стиснення шкіри живота затискачем Мікуліча на одне клацання, без нанесення хірургічної рани.

Оперативне втручання (лапаротомію) проводили під внутрішньоочеревинним кетаміновим наркозом (7 мг/кг на 1 кг маси тіла) після початку наркотичного сну і досягнення адекватного ступеня анестезії. Щурам після гоління операційного поля та обробки шкіри антисептичним розчином проводили лінійний розріз довжиною 1 см у ділянці гіпогастрію. Далі розсікали м'язи, фасції, очеревину, в рану виводили петлю тонкої кишки, яку протягом 10 с подразнювали масажними рухами вказівного та великого пальців [10]. Після цього кишку опускали в черевну порожнину, рану пошарово ушивали полігліколідною ниткою «мефіл» з атравматичною голкою (НВО «Біополімер», Україна) та обробляли антисептиком.

Для відтворення СЗВ використовували ЛПС *S. typhi* (пірогенал, «Медгамал», РФ), який вводили із розрахунку 4-х мінімальних пірогенних доз (по 0,4 мкг/кг маси) 3 рази протягом 1-го тижня та одноразово щотижнево впродовж наступних 7-ми тижнів [11].

Лабораторні дослідження проводили через 7 днів після часу «хибної» операції або лапаротомії. Тварин декапітували під етерним наркозом, дотримуючись положення «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986).

Продукцію супероксидного аніон-радикала (CAP) у гомогенаті тонкої кишки визначали у реакції з нітросинім тетразолієм з використанням спектрофотометру Ulab 101 (Китай) [12]. Нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений (NADPH, «Sigma-Aldrich, Inc.», США), нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений (NADH, «Sigma-Aldrich, Inc.», США) та ЛПС *S. typhi* (пірогенал, «Медгамал», РФ) застосовували як індуктори генерації цього радикала NADPH-залежними джерелами (мікросомами та NO-синтазою – NOS), NADH-залежним ланцюгом мітохондрій та NADPH-оксидазою лейкоцитів (Nox) відповідно.

Загальну активність NOS у гомогенаті тонкої кишки визначали за різницею концентрації нітритів до та після її інкубації [13]. Для оцінки активності конститутивних ізоформ NOS (cNOS) до розчину, відібраного для первинної оцінки нітритів, додавали селективний інгібітор індубельного ізоферменту (iNOS) – 1%-й розчин гідро-

хлориду аміногуанідину («Sigma-Aldrich, Inc.», США) [14]. Активність iNOS розраховували відніманням активності cNOS від значення загальної активності NOS.

Індекс спряження cNOS розраховували як відношення конститутивної активності NOS до швидкості вироблення супероксидного аніон-радикала NADPH-залежними ланцюгами [15].

Про рівень високоактивної форми азоту – пероксинітриту, що утворюється в реакції NO з CAP, судили за концентрацією пероксинітритів лужних та лужно-земельних металів, метод визначення якої в гомогенаті тканин базується на здатності пероксинітритів відновлювати атомарний йод із солей калію [16].

Статистичні розрахунки проводили з використанням пакету програм Microsoft Office Excel з розширенням Real Statistics. Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Вілка. Якщо дані відповідали нормальному розподілу, то для їх порівняння використовували t-критерій Стюдента для незалежних вибірок. У випадку, коли ряди результатів не підлягали нормальному розподілу, статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод – U-критерій Манна-Уїтні. Для множинного порівняння застосовували поправку Бонфероні, а при розподілі, який відрізняється від нормального, – критерій Краскела-Уоліса.

Результати дослідження та їх обговорення

Розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки оцінювали за швидкістю продукції CAP різними джерелами (мікросомами та cNOS при порушенні її спряження, мітохондріями та Nox лейкоцитів), активністю NOS та її ізоформ, утворенням високоактивного пероксинітриту.

Поєднаний вплив хірургічної травми (лапаротомії) та індуктора СЗВ (ЛПС *S. typhi*) збільшував продукцію CAP в гомогенаті тканин тонкої кишки щурів (табл. 1) мікросомами на 91.4%, мітохондріями на 70.2%, Nox лейкоцитів на 92.0% порівняно з відповідними значеннями 1-ї групи.

При застосуванні специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов експерименту продукція CAP у гомогенаті тканин тонкої кишки щурів вірогідно поступалася відповідним результатам 2-ї групи на 45.5 та 41.2% (при оцінці його генерування мікросомами), на 37.5 та 32.7% (мітохондріями) та на 40.2 та 35.4% (Nox лейкоцитів). Введення водорозчинної форми кверцетину також значно знижувало вироблення CAP NADPH-залежною електронно-транспортною системою мікросом, NADH-залежним дихальним ланцюгом мітохондрій та Nox лейкоцитів, значення яких на 49.1, 41.7 та 44.0% відповідно було меншим за результати 2-ї групи.

Таблиця 1

Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-капа В і Nrf2 на продукцію супероксидного аніон-радикала в тканинах тонкої кишки щурів за умов лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді ($M \pm m$), нмоль/с·г

Групи дослідів	Джерела супероксидного аніон-радикала		
	Мікосоми	Мітохондрії	Нох лейкоцитів
«Хібнооперовані» тварини	27.06±0.67	35.76±0.93	1.75±0.07
Після лапаротомії та введення ліпополісахариду <i>S. typhi</i>	51.79±1.09 *	60.86±1.58 *	3.36±0.07 *
+ піролідіндитіокарбамат амонію	28.25±0.63 **	38.01±0.85 **	2.01±0.04 **, **
+ диметилфумарат	30.43±0.75 **	40.93±1.03 **, **	2.17±0.05 **, **
+ водорозчинна форма кверцетину	26.38±0.47 **	35.50±0.63 **	1.88±0.03 **

Примітка (у табл. 1-2): * – $p < 0.05$ порівняно з результатами 1-ї групи, ** – $p < 0.05$ порівняно з результатами 2-ї групи.

Поєднаний вплив лапаротомії та ЛПС *S. typhi* збільшував загальну та індукцибельну активність NOS у гомогенаті тканин тонкої кишки (табл. 2) в

2.32 та 2.56 раза відповідно порівняно зі значеннями 1-ї групи. Активність cNOS, навпаки, зменшувалася на 60.5%.

Таблиця 2

Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-капа В і Nrf2 на NO-синтазну активність у тканинах тонкої кишки щурів за умов лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді ($M \pm m$), мкмоль NO^2 /хв·г білка

Групи	NO-синтазна активність		
	Загальна	Конститутивна	Індукцибельна
«Хібнооперовані» тварини	6.76±0.59	0.76±0.15	6.00±0.47
Після лапаротомії та введення ліпополісахариду <i>S. typhi</i>	15.7±1.01 *	0.30±0.12 *	15.40±0.98 *
+ піролідіндитіокарбамат амонію	10.03±0.95 **, **	0.55±0.01	9.47±0.94 **, **
+ диметилфумарат	9.29±0.41 **, **	0.59±0.03 **, **	8.69±0.39 **, **
+ водорозчинна форма кверцетину	10.05±0.66 **, **	0.54±0.02	9.51±0.67 **, **

Застосування піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов експерименту вірогідно зменшувало загальну активність NOS у гомогенаті тканин тонкої кишки щурів на 36.1% та 40.8%, а також активність iNOS – на 38.5 та 43.6% порівняно з відповідними результатами 2-ї групи. Введення кверцетину також значно знижувало загальну та індукцибельну NO-синтазну активність на 36.0 та 38.2% відповідно порівняно зі значеннями 2-ї групи.

Проте тільки диметилфумарат вірогідно збільшував активність cNOS у гомогенаті тканин тонкої кишки щурів – на 96.7% порівняно з результатом 2-ї групи.

При введенні інгібітора активації NF-кВ піролідіндитіокарбамату амонію та водорозчинної форми кверцетину активність cNOS у гомогенаті тканин тонкої кишки щурів становила 0.55±0.01

та 0.54±0.02 мкмоль NO^2 /хв·г білка, що достовірно не відрізнялося від відповідних значень 2-ї групи.

Для дослідження cNOS-залежного шляху утворення CAP нами було розраховано індекс спряження cNOS (рис. 1) за даними продукції цього радикала NADPH-залежною електронно-транспортною системою та активності cNOS в гомогенаті тканин тонкої кишки. Поєднаний вплив лапаротомії та ЛПС *S. typhi* знижував індекс спряження cNOS з 0.028±0.005 (у «хібнооперованих» тварин) до 0.006±0.002, тобто на 78.6% ($P < 0.01$).

Одночасне утворення CAP різними джерела-

ми та надмірний індукцибельний синтез NO створюють передумови для утворення такого високотоксичного метаболіту, як пероксинітрит. Тому вміст пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у гомогенаті тканин тонкої кишки (рис. 2) підвищувався з 1.17±0.04 мкмоль/г до 2.09±0.04 мкмоль/г, тобто на 78.6% ($P < 0.001$).

Примітно, що як специфічні модулятори транскрипційних чинників NF-кВ і Nrf2, так і біофлавоноїд кверцетин, пригнічували cNOS-залежне утворення CAP (див. рис. 1). Так, при застосуванні піролідіндитіокарбамату амонію індекс спряження cNOS зменшувався – до 0.020±0.001; диметилфумарату – до 0.019±0.001; водорозчинної форми кверцетину – до 0.020±0.001. Ці значення у 3.33; 3.16 та 3.33 раза відповідно (всі на рівні $P < 0.001$) були меншими за відповідні результати 2-ї групи.

Застосування піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов експерименту суттєво зменшувало вміст пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у гомогенаті тканин тонкої кишки (див. рис. 2) – до 1.25±0.06 та 1.33±0.06 мкмоль/г відповідно, що на 40.2 та 36.4% (обидва значення на рівні $P < 0.001$) було меншим за відповідні результати 2-ї групи. Введення кверцетину також значно знижувало концентрацію пероксинітритів – до 1.19±0.03 мкмоль/г, що на 43.1% ($P < 0.001$) поступалося значенню 2-ї групи.

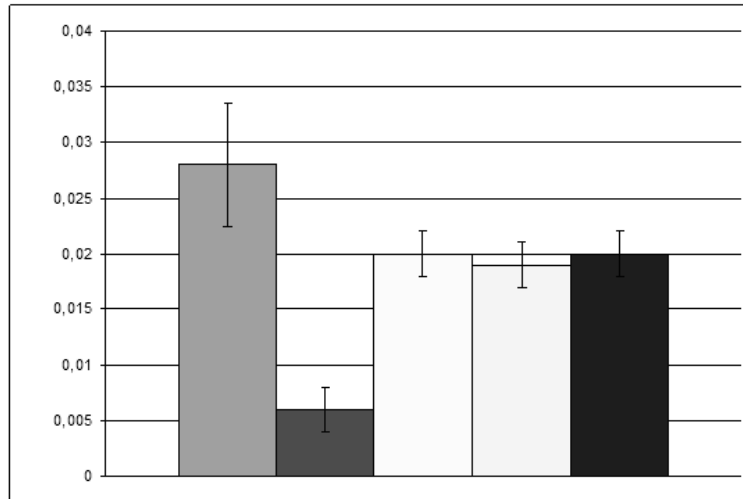


Рис. 1. Індекс спряження sNOS у тканинах тонкої кишки «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умовах піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

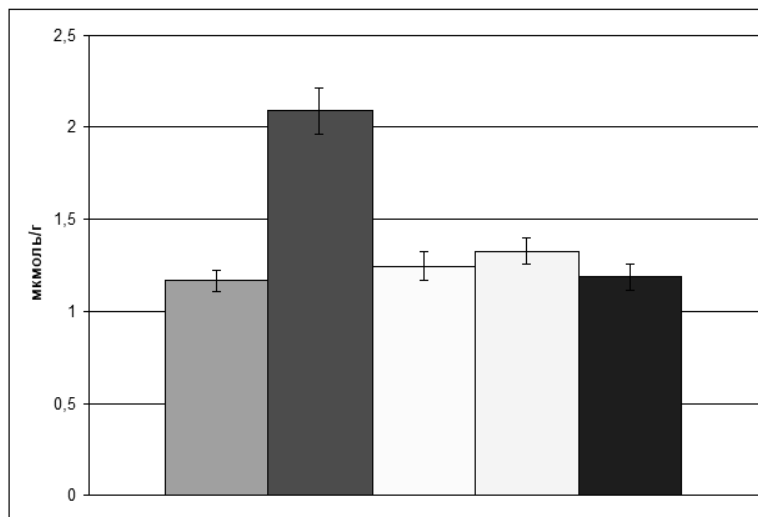


Рис. 2. Вміст пероксинітритів (мкмоль/г) у гомогенаті тканин тонкої кишки «хибнооперованих» тварин (1); після лапаротомії та введення ліпополісахариду *S. typhi* (2) та призначення на цих умовах піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4) та водорозчинної форми кверцетину (5).

Одержані результати узгоджуються з точкою зору, саме з активацією NF-κB-сигналіну може бути пов'язана ініціація оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах ссавців. Цьому сприяє NF-κB-залежна продукція низки прооксидантних білків (gp91 phox, ксантинооксидоредуктази, iNOS, циклооксигенази-2, 5 та 12-ліпоксигенази, Сур7b Сур2Е1 Сур2С11 та ін.) [17, 18]. Активація системи Nrf2 / ARE, навпаки, ініціює експресію генів антиоксидантних білків, таких як гемоксигеназа-1, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, тіоредоксин, тіоредоксинредуктаза, пероксиредоксин 1, важкий поліпептид феритину 1, легкий поліпептид феритину [19, 20], що супроводжується збільшенням антиоксидантного потенціалу та обмеженням ПОЛ.

Примітно, що Nrf2 та NF-κB за умов оксида-

тивно-нітрозативного стресу пов'язані досить складними транскрипційними та посттранскрипційними молекулярними механізмами. Тому пригнічення одного з цих чинників зазвичай супроводжується підвищенням активності іншого [21]. Тому при статистичному аналізі відмінностей в активності NOS та її індукційного ізоферменту, величинах індексу спряження sNOS та вмісті пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у гомогенаті тканин тонкої кишки при застосуванні наведених модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 нами не виявлено.

Таким чином, наше дослідження встановлює високу ефективність специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 як засобів корекції оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки за умов хірургічної травми та СЗВ. Проте ці сполуки мають небезпечні по-

бічні ефекти. Зокрема, піролідіндитіокарбамат амонію є генотоксичним, канцерогенним та тератогенним агентом [22], а диметилфумарат викликає деякі розлади системи травлення (абдомінальний біль, діарею, нудота, блювання) [23, 24].

Це обґрунтовує необхідність пошуку нових перспективних лікарських засобів серед модюляторів транскрипційних факторів NF-κB і Nrf2, що мають достатній профіль безпеки. В останні роки виявлена здатність кверцетину впливати на NF-κB і Nrf2-залежні сигнальні шляхи [7-9]. Прімітно, що при множинному порівнянні різниці у виробленні CAP різними джерелами, активності NOS та її індукційного ізоферменту, величинах індексу спряження cNOS та вмісті пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у гомогенаті тканин тонкої кишки при застосуванні кверцетину та специфічних наведених модюляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 не виявлено.

Висновки

1. Застосування інгібітора активації NF-κB піролідіндитіокарбамату амонію, індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату, а також водорозчинної форми кверцетину за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* значно обмежує продукцію супероксидного аніон-радикала різними джерелами (мітосомами та cNOS у неспряженому стані, мітохондріями та Nox лейкоцитів), загальну активність NOS та активність її індукційної ізоформи, утворення пероксинітриту у тканинах тонкої кишки щурів.

2. Виявлено здатність індуктора сигнальної системи Nrf2 / ARE диметилфумарату, на відміну від піролідіндитіокарбамату амонію та кверцетину, покращувати за умов поєданого впливу хірургічної травми (лапаротомії) та ЛПС *S. typhi* конститутивний синтез оксиду азоту.

3. При множинному порівнянні різниці у виробленні супероксидного аніон-радикала різними джерелами, активності NOS та її індукційного ізоферменту, величинах індексу спряження cNOS та вмісті пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у гомогенаті тканин тонкої кишки при застосуванні наведених модюляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2, включаючи кверцетин, не виявлено.

Література

- Dobson GP. Trauma of major surgery: A global problem that is not going away. *Int J Surg*. 2020 Sep;81:47-54.
- Smajic J, Tupkovic LR, Husic S, Avdagic SS, Hodzic S, Imamovic S. Systemic Inflammatory Response Syndrome in Surgical Patients. *Med Arch*. 2018;72(2):116-119.
- Taran OV, Solovyova NV, Kostenko VO. Vplyv laparatomiyi ta lipopolisakharydindukovanoyi systemnoyi zapal'noyi vidpovidy na metabolichni rozlady v orhanizmi shchuriv [Effect of laparotomy and lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response on metabolic disorders in rats]. *Fiziol Zh*. 2022; 68(3):35-43. (Ukrainian).
- Vourc'h M, Roquilly A, Asehounne K. Trauma-Induced Damage-Associated Molecular Patterns-Mediated Remote Organ Injury and Immunosuppression in the Acutely Ill Patient. *Front Immunol*. 2018;9:1330.

- Yavtushenko IV, Kostenko VO. Vplyv induktoriv transkryptsyynoho chynnyka Nrf2 na rozvytok oksyno-nitrozatyvnoho stresu v tkanyni velykykh pivkul' holovnoho mozku shchuriv pislya modelyuvannya cherepno-mozkovoyi travmy [Influence of Nrf2 transcription factor inducers on the development of oxidative-nitrosative stress in the tissue of cerebral hemispheres in rats after modeled traumatic brain injury]. *Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2020; 5(4):117-123. (Ukrainian).
- Taran OV, Kostenko VO. Vplyv modulyatoriv transkryptsyynoho chynnyka Nrf2 na rozvytok oksyno-nitrozatyvnoho stresu v tkanyni velykykh pivkul' holovnoho mozku shchuriv pislya laparatomiyi za umov lipopolisakharyd-indukovanoyi systemnoyi zapal'noyi vidpovidy [Effect of transcription factor modulators on carbohydrates and lipid metabolism in rats after laparotomy under lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny*. 2022;22(1):123-129. (Ukrainian).
- Carrasco-Pozo C, Castillo RL, Beltrán C et al. Molecular mechanisms of gastrointestinal protection by quercetin against indomethacin-induced damage: role of NF-κB and Nrf2. *J Nutr Biochem*. 2016 Jan;27:289-298.
- Rubio V, García-Pérez AI, Herráez A, Díez JC. Different roles of Nrf2 and NFκB in the antioxidant imbalance produced by esculentin or quercetin on NB4 leukemia cells. *Chem Biol Interact*. 2018 Oct 1;294:158-166.
- Sanjay S, Girish C, Toi PC, Bobby Z. Quercetin modulates NRF2 and NF-κB/TLR-4 pathways to protect against isoniazid- and rifampicin-induced hepatotoxicity in vivo. *Can J Physiol Pharmacol*. 2021 Sep;99(9):952-963.
- Belozertseva IV, Dravolina OA, Krivosov VO et al. Eksperimental'noye modelirovaniye posleoperatsionnykh kognitivnykh rasstroystv u krys [Experimental simulation of post-operative cognitive disorders in rats]. *Vestnik Anest Rean*. 2016;13(5):37-49. (Russian).
- Yelins'ka AM, Liashenko LI, Kostenko VO. Quercetin potentiates antiradical properties of epigallocatechin-3-gallate in periodontium of rats under systemic and local administration of lipopolisaccharide of salmonella typhi. *Wiad Lek*. 2019 Aug 31;72(8):1499-1503.
- Kostenko VO, Tsebrzhinskii OI. Produktsiya superoksydnoho anion-radykala ta oksydu azotu u tkanyni nyrok pislya khirurhichnoho vtruchannya [Production of superoxide anion radical and nitric oxide in renal tissues sutured with different surgical suture material]. *Fiziol Zh*. 2000; 46(5):56-62. (Ukrainian).
- Akimov OYe, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J*. 2016;88(6):70-75.
- Yelins'ka AM, Akimov OYe, Kostenko VO. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukr Biochim J*. 2019;91(1):80-85.
- Mys LA, Strutynska NA, Strutynskiy VR, Sagach VF. Activation of Endogenous Hydrogen Sulfide Synthesis Inhibits Mitochondrial Permeability Transition Pore Opening and Restores Constitutive NO-Synthase Coupling in Old Rat Heart. *Int J Physiol Pathophysiol*. 2018;9(1):59-67.
- Akimov OYe, Kostenko VO. Oksydatyvno-nitrozatyvnyy stres ta metody yoho doslidzhennya [Oxidative-nitrosative stress and methods of its research]. *Lviv: Magnolia*; 2021. 152 p. (Ukrainian).
- Lingappan K. NF-κB in Oxidative Stress. *Curr Opin Toxicol*. 2018; 7:81-86.
- Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-κB signaling. *Cell Res*. 2011 Jan;21(1):103-115.
- Sun T, Gao J, Han D et al. Fabrication and characterization of solid lipid nano-formulation of astraxanthin against DMBA-induced breast cancer via Nrf2-Keap1 and NF-κB and mTOR/Maf-1/PTEN pathway. *Drug Deliv*. 2019 Dec;26(1):975-988.
- Saad El-Din S, Rashed L, Medhat E et al. Active form of vitamin D analogue mitigates neurodegenerative changes in Alzheimer's disease in rats by targeting Keap1/Nrf2 and MAPK-38p/ERK signaling pathways. *Steroids*. 2020 Apr;156:108586.
- Wardyn JD, Ponsford AH, Sanderson CM. Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF-κB response pathways. *Biochem Soc Trans*. 2015; 43(4):621-626.
- Rath N, Rasaputra K, Liyanage R et al. Dithiocarbamate Toxicity – An Appraisal. In: Stoytcheva M, editor. *Pesticides in the Modern World – Effects of Pesticides Exposure*. IntechOpen; 2011. P. 323-340.
- Phillips JT, Hutchinson M, Fox R et al. Managing flushing and gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: Experiences of an international panel. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Jul;3(4):513-519.
- Naismith RT, Wundes A, Ziemssen T et al. Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. *CNS Drugs*. 2020 Feb;34(2):185-196.

Summary

EFFECT OF TRANSCRIPTION FACTOR MODULATORS ON OXIDATIVE-NITROSATIVE STRESS INDICATORS IN TISSUES OF THE SMALL INTESTINE OF RATS AFTER LAPARATOMY UNDER LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE

Taran O.V., Solovyova N.V.

Key words: transcription factors NF- κ B and Nrf2, surgical trauma, laparotomy, lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response, oxidative-nitrosative stress, small intestine.

This study is devoted to investigating the effect of NF- κ B and Nrf2 transcription factor modulators on oxidative-nitrosative stress indicators in the tissues of the small intestine of rats after abdominal surgical trauma (laparotomy) under lipopolysaccharide (LPS)-induced systemic inflammatory response (SIR). The study was performed on 35 Wister white male rats weighing 220-250 g, divided into 5 groups: the 1st (control) group included "sham-operated" animals; the 2nd group involved rats, who underwent laparotomy following the LPS-induced SIR modelling; the animals of the 3rd, 4th and 5th groups subjected to laparotomy following LPS-induced SIR and then for 7 days received ammonium pyrrolidine dithiocarbamate, an NF- κ B activation inhibitor, in a dose of 76 mg/kg intraperitoneally, dimethyl fumarate, an Nrf2 inducer, in a dose of 15 mg/kg in 10% dimethyl sulfoxide solution, and a water-soluble form of quercetin in a dose of 100 mg/kg that is 10 mg/kg in terms of quercetin, respectively. The measurements were carried out in 7 days after the "sham" surgical operation and laparotomy. It has been found out that the use of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate, dimethyl fumarate, and water-soluble form of quercetin in case of the combined effects of surgical trauma (laparotomy) and LPS S. typhi significantly restrains the production of superoxide anion radical by various sources (microsomes and constitutive isoforms of NO-synthase, leukocyte NADPH-oxidase), total and inducible NO-synthase activity, formation of peroxyntrite in the tissues of the small intestine of rats. The study has also demonstrated the ability of dimethylfumarate, unlike ammonium pyrrolidine dithiocarbamate and quercetin, to improve the constitutive synthesis of nitric oxide under experimental conditions.

DOI 10.31718/2077-1096.22.2.81

УДК 616.36:612.08:599.323.4

Френкель Ю.Д.¹, Черно В.С.¹, Костенко В.О.²

ВПЛИВ КУРКУМІНУ НА РОЗВИТОК ОКСИДАТИВНО-НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ В ТКАНИНАХ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ЗА УМОВ ЦІЛОДОБОВОГО ОСВІТЛЕННЯ

¹ Чорноморський національний університет імені Петра Могили, м. Миколаїв

² Полтавський державний медичний університет, м. Полтава

Метою дослідження була оцінка впливу поліфенолу куркуміну на показники оксидативно-нітрозативного стресу в печінці щурів при моделюванні метаболічного синдрому (МС) за умов цілодобового освітлення. Експерименти були виконані на 21 білому щурі-самця лінії Вістар масою 215-255 г, розподілених на 3 групи. Тварин 1-ї групи (контроль I) утримували на стандартному раціоні віварію та рівному чергуванні періодів світла та темряви. Щурам 2-ї групи моделювали МС (протягом 2-х місяців призначали вуглеводно-ліпідну дієту, що складається з 20% водного розчину фруктози для пиття та відповідного раціону харчування) за умов цілодобового освітлення тварин (контроль II). Щурам 3-ї групи на тлі відтворення МС протягом часу цілодобового освітлення щоденно внутрішньошлунково через зонд вводили куркумін ("Sigma-Aldrich, Inc.", США) у дозі 200 мг/кг.

У гомогенаті печінки щурів визначали швидкість генерації супероксидного аніон-радикала ($\bullet\text{O}_2^-$), активність загальної NO-синтази (NOS), її конститутивної та індукційної ізоформ (cNOS, iNOS), вміст пероксинітритів лужних та лужноземельних металів. Введення куркуміну за умов ек-

перименту вірогідно зменшувало у тканинах печінки вироблення $\bullet\text{O}_2^-$ мікросомальними монооксигеназами та NOS на 40,1%, дихальним ланцюгом мітохондрій – на 34,4%, NADPH-оксидазою лейкоцитів – на 32,1%; активність NOS та iNOS на 39,0% та 41,6%; концентрацію пероксинітритів лужних та лужноземельних металів на 23,8 порівняно зі значеннями 2-ї групи. Активність cNOS за цих умов була більшою за результат контролю II в 2,79 раза, індекс спряження цього ізоферменту – у 4,3 раза. Зроблено висновок, що введення куркуміну при відтворенні моделі метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення щурів істотно обмежує ознаки оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах печінки щурів.

Ключові слова: куркумін, транскрипційні фактори NF- κ B та Nrf2, оксидативно-нітрозативного стрес, метаболічний синдром, цілодобове освітлення, печінка.

Вступ

Метаболічний синдром (МС) – це сукупність

факторів ризику, що значно підвищують імовірність розвитку атеросклерозу, цукрового діабету 2-го типу, хронічної хвороби нирок, генералізо-