

cluded 43 male and female inpatients with multiple sclerosis aged 19 – 54 years (mean age was 38±9.8 years) in the exacerbation stage, who took the course of treatment at the neurological department. The participants were divided into groups according to the type of course of the disease: I group with relapse remitting course, and II group with secondary progressive course. The diagnosis was made according to the criteria of McDonald (2011). The Expanded Disability Status Scale was used to assess the extent of disability. All patients received pulse therapy with methylprednisolone for 5 days. The spasticity in the lower extremities was evaluated by the modified Tardieu Scale. Life quality indicators were evaluated using the Short Form-36 questionnaire followed by analysis of all subscales. Assessment of cognitive function was performed by applying the Mini-Mental State Examination scale for both groups. The study has shown that spasticity, as a symptom of the disease, has an impact on the quality of life depending on the type of multiple sclerosis. Spastic hypertonicity in different muscle groups affects the quality of life that should be taken into account when choosing treatment tactics. With age and duration of the disease, the patients with relapse remitting multiple sclerosis lose the ability to assess of their physical functioning, the patients with secondary progressive experience the increase in spasticity that indicates a difference in subjective perception of the disease in different types of disease.

DOI 10.31718/2077-1096.20.1.80

УДК 617.51-089:616.82:599.323.4

Явтушенко І.В., Костенко В.О.

ПРИГНІЧЕННЯ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ЧИННИКІВ NF КАРРА В ТА АР-1 ОБМЕЖУЄ РОЗВИТОК ОКИСНО-НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ В ТКАНИНІ ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВІДТВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Досліджено вплив інгібіторів активації транскрипційних чинників NF карра В та АР-1 на показники розвитку окисно-нітрозативного стресу в тканині великих півкуль головного мозку після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми (ЧМТ). Досліди були проведені на 60 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г, розподілених на 4 групи по 7 тварин: 1-ша (хибнотравмовані тварини) – після виконання таких же маніпуляцій (проведення ефірного наркозу, фіксація), що і в експериментальних групах, за винятком нанесення ЧМТ, 2-га – після моделювання експериментальної ЧМТ, 3-тя та 4-та – тваринам після відтворення ЧМТ протягом 7-діб вводили інгібітор ядерної транслокації NF карра В піролідиндітіокарбамат амонію (PDTC) в дозі 76 мг/кг та інгібітор АР-1 SR 11302 в дозі 1 мг/кг відповідно. Показано, що на 7 добу після моделювання ЧМТ середнього ступеня тяжкості у тканині великих півкуль головного мозку щурів виявляються ознаки окисно-нітрозативного стресу: збільшення вироблення супероксидного аніон-радикала NADPH- і NADH-залежними електронно-транспортними ланцюгами, підвищення активності синтази оксиду азоту (загальної та індукційної), зменшення та порушення спряженості її конститутивної ізоформи, зростання концентрації пероксинітриду, розвиток декомпенсованого пероксидного окиснення ліпідів. Застосування інгібіторів транскрипційних чинників NF карра В (PDTC) та АР-1 (SR 11302) істотно обмежує в тканині великих півкуль головного мозку щурів на 7 добу експерименту ознаки окисно-нітрозативного стресу, зменшує генерацію супероксидного аніон-радикала та активність синтази оксиду азоту (загальної та індукційної), покращує спряженість її конститутивної ізоформи, обмежує концентрацію пероксинітриду, підвищує антиоксидантний потенціал.

Ключові слова: транскрипційні чинники NF карра В та АР-1, черепно-мозкова травма, окисно-нітрозативний стрес, головний мозок

Робота є фрагментом НДР «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу» (№ держреєстрації 0114U004941).

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) вважається головною причиною смерті осіб віком до 45 років [1]. Окрім того, за прогнозом Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2020 року ЧМТ має стати третьою провідною причиною смерті та втрати працездатності у всіх вікових групах [2]. ЧМТ тільки у США щорічно призводить до вражаючих 6 мільярдів доларів прямих витрат і понад 40 мільярдів доларів непрямих витрат [3].

Більшість дослідників вважають, що провідними патогенетичними механізмами ЧМТ є гіпоксія і локальна ішемія головного мозку [1, 4]. За

цих умов значно активується утворення активних форм кисню та азоту (АФК / АФА), що зумовлює активацію у тканині мозку відновлювального окиснення з розвитком комплексу структурно-функціональних порушень мембран нервових клітин.

Примітно, що АФК / АФА у тканині головного мозку можуть у залежності від концентрації та інших причин виконувати як фізіологічну роль у регулюванні його нормальних функцій (між- та внутрішньонейрональної сигналізації, синаптичної пластичності, церебральної гемодинаміки,

осциляторної активності нейронів та ін.), так і чинити негативний вплив на функціонування ЦНС, викликаючи окисно-нітрозативний стрес [4-6].

В останні роки показано, що розвиток окисно-нітрозативного стресу в тканинах пов'язаний із залученням сигнальних шляхів за участю редокс-чутливих транскрипційних чинників - ядерних факторів κB (NF- κB) і AP-1 [7-9]. У той же час повідомляється про можливість нейропротективних наслідків активації цих чинників [10-12].

Проте участь редоксчутливих транскрипційних чинників у механізмах метаболічних розладів у головному мозку за умов ЧМТ залишається нез'ясованою. Вищення цих питань дозволить розширити існуючі засоби попередження неврологічного дефіциту та лікування ускладнень, пов'язаних з ЧМТ.

Метою роботи було вивчення впливу інгібіторів активації транскрипційних чинників NF карра В та AP-1 на показники розвитку окисно-нітрозативного стресу в тканині великих півкуль головного мозку щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження були проведені на 60 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г, розподілених на 4 групи по 7 тварин: 1-ша (хибнотравмовані тварини) – після виконання таких же маніпуляцій (проведення ефірного наркозу, фіксація), що і в експериментальних серіях, за винятком нанесення ЧМТ, 2-га – після моделювання експериментальної ЧМТ, 3-тя та 4-та – тваринам після відтворення ЧМТ протягом 7-діб вводили інгібітор ядерної транслокації NF карра В піролідиндитіокарбамат амонію (PDTC, виробництво "Sigma-Aldrich, Inc.", США) в дозі 76 мг/кг [13] та інгібітор AP-1 SR 11302 (виробництво "Tocris Bioscience", Велика Британія) в дозі 1 мг/кг [14] відповідно.

Модель ЧМТ середнього ступеня тяжкості відтворювали за рекомендаціями В.М. Єльського та С.В. Зябілцева [15]. Тварин декапітували на 7-му добу після травмування під ефірним наркозом, дотримуючись принципів біомедичної етики.

У гомогенаті великих півкуль головного мозку оцінювали утворення супероксидного аніон-радикала ($\cdot\text{O}_2^-$) при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм з використанням спектрофотометру Ulab та індукторів: нікотинамідаденіндинуклеотиду відновленого (NADH) для оцінки продукції $\cdot\text{O}_2^-$ мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом (ЕТЛ), нікотинамідаде-

ніндинуклеотидфосфату відновленого (NADPH) – ендоплазматичним ретикулумом і NO-синтазою (NOS), пірогеналу – NADPH-оксидазою лейкоцитів [16].

Загальну активність NO-синтази (NOS) визначали за різницею концентрації нітрит-йонів до та після інкубації гомогенату великих півкуль головного мозку в середовищі, що містить L-аргінін та NADPH [17]. Для визначення активності конститутивних ізоферментів (cNOS) додавали 1% розчин аміногуанідину гідрохлориду (98%, "Sigma-Aldrich, Inc.", США) [18]. Активність індукцибельної ізоформи (iNOS) розраховували шляхом віднімання активності cNOS від загальної активності NOS. Розраховували індекс спряження cNOS як відношення активності cNOS до ве-

личини продукції $\cdot\text{O}_2^-$ NADPH-залежними ЕТЛ. Концентрацію пероксинітритів лужних та лужно-земельних металів у гомогенаті великих півкуль головного мозку визначали спектрофотометрично [17].

Рівень пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у гомогенаті оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами забарвленого триметинового комплексу. Стан антиоксидантної системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних сполук за час інкубації гомогенату в прооксидантному залізоаскорбатному буферному розчині, а також за активністю антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази (СОД) та каталази [19].

Статистичні розрахунки проводили з використанням програми "StatisticSoft 6.0". Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Віллка. Якщо дані відповідали нормальному розподілу, то для їх порівняння використовували критерій t Стюдента для незалежних вибірок. У разі, коли ряди результатів не підлягали нормальному розподілу, статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод – тест Манна-Вітні.

Результати дослідження та їх обговорення

Через 7 діб після моделювання експериментальної ЧМТ при дослідженні гомогенату великих півкуль головного мозку збільшується ви-

блення $\cdot\text{O}_2^-$ NADPH- і NADH-залежними ЕТЛ (табл. 1) у 1.9 раза та вдвічі ($p < 0.001$) порівняно

з результатом 1-ї групи. Генерація $\cdot\text{O}_2^-$ NADPH-оксидазою лейкоцитів підвищувалася в 2.1 раза ($p < 0.001$).

Таблиця 1

Вплив інгібіторів транскрипційних чинників NF kappa B та AP-1 на генерацію супероксидного аніон-радикала у гомогенаті великих півкуль головного мозку після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми, нмоль/с·г ($M \pm m$)

Групи	Індуктори вироблення $\cdot O_2^-$		
	NADPH	NADH	Пірогенал
Хибнотравмовані тварини	11.31±0.40	13.57±0.47	1.25±0.04
Моделювання експериментальної ЧМТ	21.08±0.40 *	27.19±1.54 *	2.67±0.18 **
Застосування PDTC після моделювання експериментальної ЧМТ	11.53±0.26 **	13.83±0.31 **	1.27±0.03 **
Застосування SR 11302 після моделювання експериментальної ЧМТ	12.91±0.34 *,**	15.48±0.41 *,**	1.42±0.04 *,**

Примітка (у табл. 1-3): * – $p < 0.05$ порівняно з результатами 1-ї групи, ** – $p < 0.05$ порівняно з результатами 2-ї групи.

Застосування PDTC за умов експерименту

вірогідно знижувало генерацію $\cdot O_2^-$ NADPH- і NADH залежними ЕТЛ на 45.3 та 49.1% відповідно порівняно з результатом 2-ї групи, тобто до величин, які статистично не відрізнялися від значень 1-ї групи. Продукція цього радикала NADPH-оксидазою лейкоцитів поступалася на 52.4% ($p < 0.001$) значенню 2-ї групи.

Введення SR 11302 після моделювання експериментальної ЧМТ також зменшувало вироб-

лення $\cdot O_2^-$ NADPH- і NADH залежними ЕТЛ на 38.8 та 43.1% відповідно порівняно з результатом 2-ї групи, але величини цих показників все ж

таки поступалися значенням 1-ї групи. Генерація

$\cdot O_2^-$ NADPH-оксидазою лейкоцитів зменшувалася за цих умов на 46.8% ($p < 0.001$) порівняно з результатом 2-ї групи.

Через 7 діб після відтворення ЧМТ при дослідженні гомогенату великих півкуль головного мозку суттєво збільшувалася активність NOS – загальна та її індукцибельної ізоформи (табл. 2) – на 58.3% ($p < 0.02$) та 88.0% ($p < 0.01$) відповідно порівняно з результатом 1-ї групи. Активність cNOS за цих умов істотно зменшувалася – на 46.2% ($p < 0.001$).

Таблиця 2

Вплив інгібіторів транскрипційних чинників NF kappa B та AP-1 на показники нітрозативного стресу в гомогенаті великих півкуль головного мозку після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми ($M \pm m$)

Групи	Активність NOS, мкмоль NO_2^- /г·хв.			Індекс спряження cNOS	Концентрація пероксинітритів, мкмоль/г
	Сумарна	cNOS	iNOS		
Хибнотравмовані тварини	7.26±0.77	1.60±0.13	5.65±0.75	0.141±0.010	1.55±0.07
Моделювання експериментальної ЧМТ	11.49±1.27 *	0.86±0.06 *	10.62±1.26 *	0.041±0.003 *	2.41±0.11 *
Застосування PDTC після моделювання експериментальної ЧМТ	6.50±0.49 **	1.61±0.11 **	4.90±0.58 **	0.141±0.012 **	1.66±0.08 **
Застосування SR 11302 після моделювання експериментальної ЧМТ	7.23±0.57 **	1.15±0.07 *,**	6.08±0.57 **	0.090±0.007 *,**	1.92±0.10 *,**

Індекс спряження cNOS зменшувався на 70.9% ($p < 0.001$), що вказує на неспряжений стан cNOS, коли цей ізофермент виявляє ознаки по-

тужного генератора $\cdot O_2^-$ та може активувати інші джерела утворення АФК [20].

За умов одночасного збільшення продукції

$\cdot O_2^-$ та оксиду азоту у тканині головного мозку закономірно збільшувалася концентрація пероксинітриту – на 55.5% ($p < 0.001$).

Застосування PDTC за умов експерименту вірогідно знижувало у гомогенаті великих півкуль головного мозку активність NOS – загальну та її індукцибельної ізоформи – на 43.4 та 53.9% ($p < 0.01$) відповідно порівняно з результатом 2-ї групи. Активність cNOS за цих умов збільшувалася на 87.2% ($p < 0.001$), а індекс її спряження – у 3.4 раза ($p < 0.001$) порівняно з результатом 2-ї групи. Вміст пероксинітриту поступався на 31.1% ($p < 0.001$) значенню 2-ї групи.

Введення SR 11302 після моделювання ЧМТ також зменшувало у гомогенаті великих півкуль

головного мозку активність NOS та iNOS – на 37.1 та 42.7% ($p < 0.01$) відповідно порівняно з результатом 2-ї групи. Активність cNOS збільшувалася на 33.7% ($p < 0.01$), а індекс її спряження – у 2.2 раза ($p < 0.001$) порівняно з результатом 2-ї групи. Вміст пероксинітриту поступався на 20.3% ($p < 0.01$) значенню 2-ї групи.

Наслідком утворення АФК / АФА є істотні зміни показників ПОЛ та антиоксидантного захисту (табл. 3). Так, через 7 діб після відтворення ЧМТ при дослідженні гомогенату великих півкуль головного мозку суттєво збільшувалася концентрація ТБК-активних сполук до та після інкубації у прооксидантному залізоаскорбатному буферному розчині – на 43.8 та 49.5% ($p < 0.001$) відповідно порівняно з результатом 1-ї групи. Приріст концентрації ТБК-активних сполук на 73.5% ($p < 0.001$) був вищим за значення контролю, що вказує на виснаження антиоксидантного потенціалу в тканині головного мозку та розвиток декомпенсованого ПОЛ. Це підтверджується також зменшенням активності СОД і каталази – на 58.8 та 55.0% ($p < 0.001$).

Таблиця 3
Вплив інгібіторів транскрипційних чинників NF карра В та AP-1 на показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в гомогенаті великих півкуль головного мозку після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми (M±m)

Групи	ТБК-активні сполуки, мкмоль/кг			Активність антиоксидантних ферментів	
	До інкубації	Після інкубації	Приріст за час інкубації	СОД, од. акт.	Каталаза, мккат/г
Хибнотравмовані тварини	36.61±01.22	45.3±1.03	8.69±0.48	0.34±0.01	0.40±0.01
Моделювання експериментальної ЧМТ	52.64±0.94 *	67.72±1.20 *	15.08±0.50 *	0.14 ±0.01 *	0.18±0.01 *
Застосування PDTC після моделювання експериментальної ЧМТ	42.14±1.33 **, **	49.79±0.97 **, **	7.66 ±0.55 **	0.34±0.04 **	0.38±0.04 **
Застосування SR 11302 після моделювання експериментальної ЧМТ	35.95±0.68 **	44.47±0.89 **	8.52±0.30 **	0.26±0.05 **	0.31±0.04 **

Призначення PDTC за умов експерименту вірогідно знижувало у гомогенаті великих півкуль головного мозку концентрацію ТБК-активних сполук до та після інкубації у прооксидантному буферному розчині – на 19.9 та 26.5% ($p<0.001$) відповідно порівняно з результатом 2-ї групи. Приріст концентрації ТБК-активних сполук знижувався на 49.2% ($p<0.001$), активність СОД і каталази – в 2.4 та 2.1 раза відповідно ($p<0.001$) порівняно з даними 2-ї групи.

Застосування SR 11302 після моделювання ЧМТ зменшувало у гомогенаті великих півкуль головного мозку концентрацію ТБК-активних сполук до та після інкубації у прооксидантному буферному розчині – на 31.7 та 34.3% ($p<0.001$) відповідно порівняно з результатом 2-ї групи. Приріст концентрації ТБК-активних сполук знижувався на 43.5% ($p<0.001$), активність СОД і каталази – на 85.7% ($p<0.05$) та 72.2% ($p<0.01$) відповідно порівняно з результатами 2-ї групи.

Одержані результати вказують на залежність розвитку окисно-нітрозативного стресу у великих півкулях головного мозку від активності NF карра В та AP-1-залежних сигнальних шляхів.

Раніше було показано, що травматичне ушкодження головного та спинного мозку супроводжується тривалою (протягом тижнів або місяців) активацією NF карра В у нейронах, астроцитах і клітинах мікроглії, що викликає розвиток запалення [21]. Активація NF карра В, наприклад за умов хронічної гіпомелатоніемії, впливає на окисний метаболізм у тканині головного мозку. Показано, що введення інгібітора ядерної транслокації NF карра В JSH-23 може знижувати

активність NOS, продукцію O_2^- та рівень ПОЛ, підвищувати антиоксидантний захист та енергетичний потенціал [22].

АФК / АФА, що утворюються, є чинниками, що регулюють активність редоксчутливих транскрипційних факторів, у тому числі NF карра В та AP-1. Показано, що АФК / АФА є необхідними для залежної від NF карра В та AP-1 експресії iNOS, c-Fos та c-Jun [23]. Тобто активація наведених транскрипційних факторів та генерація АФК / АФА утворюють своєрідне порочне коло, яке, за нашими даними, може бути розірване у тканині головного мозку після ЧМТ введенням PDTC та SR 11302.

Висновки

1. На 7 добу після моделювання ЧМТ середнього ступеня тяжкості у тканині великих півкуль головного мозку щурів виявляються ознаки окисно-нітрозативного стресу: збільшення вироблення супероксидного аніон-радикала NADPH- і NADH-залежними електронно-транспортними ланцюгами, підвищення активності синтази оксиду азоту (загальної та індукційної), зменшення та порушення спряженості її конститутивної ізоформи, зростання концентрації пероксинітриду, розвиток декомпенсованого пероксидного окиснення ліпідів.

2. Застосування інгібіторів транскрипційних чинників NF карра В (піролідіндитіокарбамату амонію) та AP-1 (SR 11302) істотно обмежує в тканині великих півкуль головного мозку щурів на 7 добу після моделювання ЧМТ середнього ступеня тяжкості ознаки окисно-нітрозативного стресу, зменшує генерацію супероксидного аніон-радикала та активність синтази оксиду азоту (загальної та індукційної), покращує спряженість її конститутивної ізоформи, обмежує концентрацію пероксинітриду, підвищує антиоксидантний потенціал.

Література

1. Laskowitz D, Grant G, editors. Translational Research in Traumatic Brain Injury. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor and Francis Group; 2016.
2. Dashnaw ML, Petraglia AL, Huang JH. Surgical Treatment of Severe Traumatic Brain Injury. Available from: <https://www.intechopen.com/books/traumatic-brain-injury/surgical-treatment-of-severe-traumatic-brain-injury>
3. Sharma S, de Mestral C, Hsiao M et al. Benchmarking trauma center performance in traumatic brain injury: The limitations of mortality outcomes. J Trauma Acute Care Surg. 2013;74:890-894.
4. Khatri N, Thakur M, Pareek V et al. Oxidative Stress: Major Threat in Traumatic Brain Injury. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2018;17(9):689-695.
5. Kurovs'ka VO, Pishak VP, Tkachuk SS. Rol' oksydu azotu v ishemichnykh i ishemichno-reperfuziynykh ushkodzhennykh holovnoho mozku [The role of nitric oxide in ischemic and ischemic-reperfusion brain damages]. Bukovynsk Med Visn. 2008; 12(4):143-149. (Ukrainian).
6. Reutov VP, Sorokina EG, Samosudova NV, Zakharchuk NV. Gemodinamika mozga: glutamatergicheskaya sistema i tsikl oksida azota v regulatsii mozgovoogo krovoobrashcheniya. novaya kontseptsiya [Hemodynamics of the brain: glutamatergic system and the cycle of nitric oxide in the regulation of cerebral circulation. new concept]. Pacific Med J. 2017;(3):37-45. (Russian)
7. Filipović D, Todorović N, Bernardi RE, Gass P. Oxidative and nitrosative stress pathways in the brain of socially isolated adult male rats demonstrating depressive- and anxiety-like symptoms. Brain Struct Funct. 2017 Jan;222(1):1-20.
8. Farooqui AA. Therapeutic Potentials of Curcumin for Alzheimer Disease. Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer; 2016.

9. Yelins'ka AM, Nazarenko SM, Kostenko VO. Kvertsetyn обмежує розвиток окисно-нітрозативного стресу в тканинах пародонта за умов відтворення різних моделей системної запальної відповіді [Quercetin limits the development of oxidative-nitrosative stress in periodontal tissues in different models simulating systemic inflammatory response]. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn Ukr med stomatol akad. 2019;19(4):83-87. (Ukrainian).
10. Mettang M, Reichel SN, Lattke M et al. IKK2/NF- κ B signaling protects neurons after traumatic brain injury. FASEB J. 2018;32(4):1916–1932.
11. Zhang H, Zhang D, Li H et al. Biphasic activation of nuclear factor- κ B and expression of p65 and c-Rel following traumatic neuronal injury. Int J Mol Med. 2018 Jun;41(6):3203–3210.
12. Raivich G, Behrens A. Role of the AP-1 transcription factor c-Jun in developing, adult and injured brain. Prog Neurobiol. 2006 Apr;78(6):347–363.
13. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Vplyv pirolidinyditiokarbamatu amoniyu na produktsiyu aktyvnykh form kysnyu i azotu v tkanyakh parodonta ta slynnykh zaloz shchuriv za umov systemnoho vvedennya lipopolisakharydu *Salmonella typhi* [Influence of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate on the production of reactive oxygen and nitrogen species in tissues of periodontium and salivary glands in rats exposed to *Salmonella typhi* lipopolisaccharide]. Fiziol Zh. 2018;64(5):63–69. (Ukrainian)
14. Sun Y, Lin Z, Liu CH et al. Inflammatory signals from photoreceptor modulate pathological retinal angiogenesis via c-Fos. J Exp Med. 2017 Jun 5;214(6):1753–1767.
15. Yelsky VN, Zybailtsev SV. Modelirovaniye cherepno-mozgovoy travmy [Modeling of a craniocerebral injury]. Donetsk; 2008. 140 p. (Russian)
16. 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).
17. 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.
18. 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.
19. Kaydashev IP, editor. Metody klinichnykh ta eksperymental'nykh doslidzhen' v medytsyni [Methods of clinical and experimental research in medicine]. Poltava; 2003. 320 p. (Ukrainian)
20. Mys LA, Strutynska NA, Strutynskyi 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.
21. Bethea JR, Castro M, Keane RW et al. Traumatic spinal cord injury induces nuclear factor- κ B activation. J Neurosci. 1998;18(9):3251–3260.
22. Frenkel' YuD, Chernov VS. Rol' transkripsionnogo yadernogo faktora κ B v mekhanizmkh narusheniy oksidativnogo metabolizma v golovnom mozge krysa pri khronicheskoy gipomelatoninemii [Role of transcription nuclear factor κ B in mechanisms impairing oxidative metabolism in rats brain under chronic hypomelatoninemia]. Georgian Med News. 2014 Jul-Aug;(232-233):99–102. (Russian)
23. Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. Cell Res. 2011;21(1):103–115.

Реферат

УГНЕТЕНИЕ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ NF КАРРА В И AP-1 ОГРАНИЧИВАЕТ РАЗВИТИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-НИТРОЗАТИВНОГО СТРЕССА В ТКАНИ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПОСЛЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Явтушенко И.В., Костенко В.А.

Ключевые слова: транскрипционные факторы NF карра В и AP-1, черепно-мозговая травма, окислительно-нитрозативного стресса, головной мозг

Исследовано влияние ингибиторов активации транскрипционных факторов NF карра В и AP-1 на показатели развития окислительно-нитрозативного стресса в ткани больших полушарий головного мозга после воспроизведения экспериментальной черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Опыты были проведены на 60 белых крысах-самцах линии Вистар массой 180-220 г, разделенных на 4 группы по 7 животных: 1-я (ложнотравмированные животные) - после выполнения таких же манипуляций (проведение эфирного наркоза, фиксация), как и в экспериментальных группах, за исключением нанесения ЧМТ, 2-я - после моделирования экспериментальной ЧМТ, 3-я и 4-я - животным после воспроизведения ЧМТ в течение 7-ми суток вводили ингибитор ядерной транслокации NF карра В пиридиндителиокарбамат аммония (PDTC) в дозе 76 мг/кг и ингибитор AP-1 SR 11302 в дозе 1 мг/кг соответственно. Показано, что на 7 сутки после моделирования ЧМТ средней степени тяжести в ткани больших полушарий головного мозга крыс выявляются признаки окислительно-нитрозативного стресса: увеличение выработки супероксидного анион-радикала NADPH- и NADH-зависимыми электронно-транспортными цепями, повышение активности синтазы оксида азота (общей и индуцибельной), уменьшение и нарушение сопряженности ее конститутивной изоформы, рост концентрации пероксинитрита, развитие декомпенсированного перекисного окисления липидов. Применение ингибиторов транскрипционных факторов NF карра В (PDTC) и AP-1 (SR 11302) существенно ограничивает в ткани больших полушарий головного мозга крыс на 7 сутки эксперимента признаки окислительно-нитрозативного стресса, уменьшает генерацию супероксидного анион-радикала и активность синтазы оксида азота (общей и индуцибельной), улучшает сопряженность ее конститутивной изоформы, ограничивает концентрацию пероксинитрита, повышает антиоксидантный потенциал.

Summary

INHIBITION OF TRANSCRIPTION FACTORS NF KAPPA B AND AP-1 LIMITS THE PROGRESSION OF OXIDATIVE-NITROSATIVE STRESS IN THE TISSUE OF CEREBRAL HEMISPHERES IN RATS AFTER MODELLED TRAUMATIC BRAIN INJURY

Yavtushenko I.V., Kostenko V.O.

Key words: transcription factors NF kappa B and AP-1, traumatic brain injury, oxidative-nitrosative stress, brain.

The study was aimed as investigating the effects of inhibitors of transcription factors NF kappa B and AP-1 activation on the development of oxidative-nitrosative stress in rat cerebral hemispheres following experimental traumatic brain injury (TBI). The study included 60 white Wistar male rats weighing 180-220 g, divided into 4 groups of 7 animals in each: the 1st group included pseudo-injured animals subjected to the same manipulations (ether anaesthesia, fixation) as the animals in the experimental groups, except for TBI modelling, the 2nd group included the animals exposed to modelled TBI, the 3rd and 4th groups involved the rats who received ammonium pyrrolidine dithiocarbamate, the nuclear translocation inhibitor NF kappa B in a dose of 76 mg/kg and the inhibitor AP-1 SR 11302 in a dose of 1 mg/kg, respectively for 7 days following the

TBI modelling. On the 7th day after the simulation of a moderate TBI in rat cerebral hemisphere tissue, the following signs of oxidative-nitrosative stress have been detected: increased production of superoxide radical anion by NADPH and NADH-dependent electron transport chains, increased activity of nitric oxide synthase (total and inducible), a decrease and impairment of the coupling of its constitutive isoform, growth in the concentration of peroxynitrite, the development of decompensated lipid peroxidation. The application of transcription factor inhibitors NF kappa B (PDTC) and AP-1 (SR 11302) significantly reduces the signs of oxidative-nitrosative stress in the tissue of rat cerebral hemispheres on the 7th day of the experiment, reduces the production of superoxide anion radical and the activity of nitric oxide synthase (total and inducible), improves the coupling of its constitutive isoform, limits the peroxynitrite concentration, and enhances the antioxidant potential.