

Р. М. Рябушко, М. М. Рябушко, В. О. Костенко

Вплив модуляторів сигнальних шляхів NF- κ B і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів за умов хірургічної травми після одноразового тривалого стресу

Полтавський державний медичний університет

Ключові слова: транскрипційні фактори NF- κ B і Nrf2, амонію піролідиндитіокарбамат, сульфорафан, хірургічна травма, одноразовий тривалий стрес, оксидативно-нітрозативний стрес, тонка кишка

Велика кількість досліджень показала, що переживання, які пов'язані зі загрозою життю чи тілесної недоторканності, безпосередньо підвищують ризик розвитку посттравматичного стресового розладу (ПТСР) в осіб, які мають пряму чи опосередковану взаємодію з війною [1, 2].

ПТСР може супроводжуватися не тільки психічними розладами, а й серйозними проблемами з фізичним здоров'ям. Зокрема, виявлено значний зв'язок між ПТСР та патологією, яка пов'язана з системною запальною відповіддю (СЗВ), такою як метаболічний синдром і серцево-судинні захворювання [2, 3]. В осіб з ПТСР порівняно зі здоровими значно підвищується вміст прозапальних маркерів, включаючи інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини- α та С-реактивний білок. Окрім того, численні дослідження на тваринах і людях показали, що СЗВ не тільки співіснує з ПТСР, але й відіграє вирішальну роль у його розвитку та прогресуванні [2–4].

СЗВ також вважається ключовим чинником у патогенезі хірургічної

травми [5]. У деяких пацієнтів вона може призводити до синдрому поліорганної недостатності. Навіть одноразова лапаротомія здатна викликати формування прозапального фенотипу, що характеризується нейроендокринним стресом, збудливістю кори головного мозку, активацією імунної системи, метаболічними змінами та порушеннями коагуляційного гемостазу [6].

У регуляції СЗВ важливу роль відіграють транскрипційні фактори NF- κ B і Nrf2 [7]. Активація NF- κ B супроводжується експресією генів, які кодують прозапальні цитокіни, ферменти, що беруть участь у запаленні, і молекули, що беруть участь у клітинній проліферації та обміні речовин. Nrf2, у свою чергу, стимулює експресію генів, які кодують ферменти, причетні до детоксикації, антиоксидантного захисту та адаптації до стресу.

Пригнічення NF- κ B та індукція сигнальної системи Nrf2/антиоксидант-респонсивний елемент (ARE) після лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої СЗВ значно зменшує розвиток метаболічних порушень (гіперглікемії, гіперпре- β -ліпопротеїнемії та гіпертриацилгліцеролемії) і показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів (продукцію супероксидного аніон-радикала, активність індукційної NO-синтази та ін.) [8, 9].

Проте закономірності дії модуляторів транскрипційних факторів NF-κB і Nrf2 на показники СЗВ і оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки за умов ПТСР та моделюваної на його тлі хірургічної травми залишаються нез'ясованими.

Мета дослідження – вивчення впливу інгібітора активації NF-κB амонію піролідидитіокарбамату та індуктора сигнальної системи Nrf2/ARE сульфорафану на показники оксидативно-нітрозативного стресу в гомогенаті тонкої кишки щурів за умов хірургічної травми (лапаротомії) після відтворення експериментальної моделі ПТСР – одноразового тривалого стресу.

Матеріали та методи. Дослідження були проведені на 28 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 210–230 г, яких утримували за стандартних умов віварію (температура (22 ± 2) °C, вологість повітря 30–60 %). Тварини мали вільний доступ до води та їжі. Експеримент було схвалено комісією з питань біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол від 22 лютого 2023 р. № 213). Дослідження проводилося відповідно до вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страбсбург, 1986 р.).

Щурів розподіляли на 4 групи: 1 – інтактні тварини (контроль I); щурам інших груп після виконання лапаротомії на тлі одноразового тривалого стресу протягом 7 діб щоденно вводили внутрішньоочеревинно (в/о) 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду («плацебо», контроль II), розчини амонію піролідидитіокарбамату (група III) та сульфорафану (група IV) («Sigma-Aldrich, Inc.», США) у дозі 76 і 10 мг/кг відповідно [10, 11].

Для відтворення одноразового тривалого стресу щурів іммобілізували

протягом 2 год на металевій пластині, фіксуючи їхні кінцівки хірургічним скотчем. Потім їх піддавали примусовому плаванню в плексигласовому циліндрі, наповненому на 2/3 свіжою водою з температурою 24 °C. Нарешті тварини зазнавали дію парів севофлурану (препарат «Севоран», Abbott Laboratories Ltd, Великобританія) до втрати свідомості. Після цього всіх щурів поміщали по дві особи в клітки й залишали в спокої протягом 7 діб [12]. Згідно з сучасними джерелами літератури, одноразовий тривалий стрес викликає поведінкові та функціональні порушення, що є характерними для ПТСР [13].

Лапаротомію виконували за раніше описаною методикою [14] під в/о наркозом тіопенталом натрію (ПАТ «Київмедпрепарат», Україна) у дозі 50 мг/кг. Після обробки шкіри антисептиком робили розріз завдовжки 1 см у нижній частині живота, розсікали м'язи, фасції та очеревину. Далі виводили петлю тонкої кишки, яку масажували протягом 10 с. Після цього кишку опускали назад у черевну порожнину. Рану зашивали пошарово, використовуючи полігліколідну нитку з атравматичною голкою (НВО «Біополімер», Україна). Евтаназію щурів здійснювали через 7 діб після лапаротомії під тіопенталовим наркозом.

Швидкість генерації супероксидного аніон-радикала в гомогенаті тонкої кишки оцінювали в тесті з нітросинім тетразолієм з використанням спектрофотометра Ulab 101 (Китай) [15]. Оцінювали продукцію супероксиду мікросомальними монооксигеназами та NO-синтазою (NOS), дихальним ланцюгом мітохондрій, а також NADPH-оксидазою лейкоцитів під дією індукторів нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату відновленого

(NADPH), нікотинамідаденіндинуклеотиду відновленого (NADH) та ліпополісахариду *Salmonella typhi* («Sigma-Aldrich, Inc.», США) відповідно.

Загальну та конститутивну NO-синтазну активність у гомогенаті тонкої кишки визначали спектрофотометрично [15]. Активність індукцибельної ізоформи NOS (iNOS) розраховували за різницею між загальною NO-синтазною активністю та активністю конститутивних ізоформ цього ферменту (cNOS). Здатність cNOS у несупряженому стані продукувати супероксидний аніон-радикал оцінювали за індексом супряження cNOS, який розраховували як відношення активності cNOS до швидкості вироблення супероксиду NADPH-залежними електронотранспортними системами. Концентрацію пероксинітриду оцінювали за вмістом пероксинітридів лужних і лужно-земельних металів у гомогенаті тонкої кишки [15].

Отримані результати статистично обробляли з використанням пакета

програм Microsoft Office Excel з розширенням Real Statistics 2019 з використанням Shapiro-Wilk тесту для перевірки нормальності дисперсій. Оскільки всі вибірки мали нормальний розподіл, то використовували параметричний метод дисперсійного аналізу ANOVA з наступним попарним порівнянням груп за Student's t-критерієм для незалежних вибірок та аналізом за процедурою Tukey's HSD (Honestly Significant Difference). Для уникнення феномену множинних порівнянь була використана поправка за Dunn-Šidák. Різницю вважали статистично значущою в разі $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Після відтворення одноразового тривалого стресу в щурів, яким виконували лапаротомію, у гомогенаті тонкої кишки спостерігалася вірогідне збільшення генерації супероксидного аніон-радикала різними джерелами (табл. 1). Збільшувалася продукція цього радикала мікросомальними монооксигеназами та NOS на 72,7 %,

Таблиця 1

Продукція супероксидного аніон-радикала різними джерелами у гомогенаті тонкої кишки щурів за моделювання хірургічної травми після одноразового тривалого стресу та впливу модуляторів сигнальних шляхів NF-κB і Nrf2 (M ± m)

Джерела генерації супероксидного аніон-радикала, нмоль/г•с	Інтактні тварини (контроль I)	Лапаротомія після відтворення одноразового тривалого стресу		
		Плацебо (контроль II)	Амонію піролідиндитіокарбамат	Сульфорафан
Мікросомальні монооксигенази та NOS	22,58 ± 0,53	39,0 ± 0,25*	24,81 ± 1,60**	25,29 ± 1,26**
Дихальний ланцюг мітохондрій	24,29 ± 0,51	41,46 ± 0,3*	32,27 ± 1,10***	34,09 ± 1,33***
NADPH-оксидаза лейкоцитів	2,40 ± 0,05	4,78 ± 0,06*	2,99 ± 0,09***	3,36 ± 0,11***

Примітка. Тут і в табл. 2: *P < 0,05 порівняно зі значеннями контролю I, **P < 0,05 порівняно зі значеннями контролю II.

дихальним ланцюгом мітохондрій на 70,7 %, а також NADPH-оксидазою лейкоцитів на 99,2 % порівняно з контрольною групою тварин.

Введення амонію піролідіндитіокарбамату та сульфорафану за умов експерименту суттєво зменшувало в гомогенаті тонкої кишки вироблення супероксидного аніон-радикала мікросомальними монооксигеназами та NOS на 36,4 і 35,2 %, дихальним ланцюгом мітохондрій на 22,2 і 17,8 %, NADPH-оксидазою лейкоцитів на 37,4 і 29,7 % відповідно порівняно з результатами контролю II.

Спільними ланками патогенезу ПТСП і хірургічної травми є дисбаланс у функціонуванні вісі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози та розвиток СЗВ [16, 17]. Паралельно з цим спостерігається мітохондріальна дисфункція, яка супроводжується утворенням супероксидного аніон-радикала [18].

Молекули, що вивільняються з пошкоджених клітин (англ. Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs), такі як ядерні та мітохондріальні нуклеїнові кислоти, білок HMGB1 (High Mobility Group Box 1), білки теплового шоку тощо, запускають розвиток СЗВ через відповідні патерн-розпізнавальні рецептори й активацію NF-κB [19]. Наслідком цього є збільшенням експресії низки прооксидантних білків (циклооксигенази 2, 5-ліпоксигенази, ксантиноксидоредуктази, NADPH-оксидази 2, мікросомальних монооксигеназ Сур7b, Сур2E1, Сур2C11, NOS та ін.) з подальшою продукцією активних форм кисню та азоту [20].

Одержані результати узгоджуються з раніше виявленими даними, що пригнічення активації NF-κB може зменшувати швидкість вироблення супероксидного аніон-радикала в тканинах тонкої кишки після лапарото-

мії на тлі ліпополісахарид-індукованої СЗВ [9]. Зміна редокс-статусу клітин зазвичай супроводжується активацією фактора транскрипції Nrf2, який є антагоністом NF-κB [21]. Введення сульфорафану, індуктора сигнальної системи Nrf2/ARE, виявилося ефективним щодо обмеження продукції супероксидного аніон-радикала в тканинах тонкої кишки після нанесення хірургічної травми на тлі моделі ПТСП.

Моделювання хірургічної травми за умов одноразового тривалого стресу призводило до вірогідного збільшення в гомогенаті тонкої кишки загальної та індукованої NO-синтазної активності в 2,24 і 2,72 рази відповідно порівняно з контролем I (табл. 2).

Активність sNOS зменшувалася на 76,0 %. Крім того, індекс супряження sNOS за умов експерименту був на 86,5 % нижчим, ніж у контрольній групі тварин. Це свідчить про те, що sNOS у несупряженому стані може переключатися на вироблення супероксидного аніон-радикала замість оксиду азоту (NO). Як відомо, зниження супряження sNOS може бути спричинено нестачею необхідних для її функціонування субстратів і кофакторів, зокрема L-аргініну, кисню та тетрагідробіоптерину [22]. Концентрація пероксинітриду, що утворюється внаслідок реакції супероксиду та оксиду азоту, збільшувалася в гомогенаті тонкої кишки на 67,2 %.

Введення амонію піролідіндитіокарбамату та сульфорафану за умов експерименту вірогідно зменшувало в гомогенаті тонкої кишки загальну активність NOS на 40,5 і 55,7 %, активність iNOS на 44,4 і 58,1 % порівняно з відповідними значеннями контролю II. Амонію піролідіндитіокарбамат збільшував активність sNOS у 2,42 рази порівняно з контролем II,

Продукція активних форм азоту в гомогенаті тонкої кишки щурів за моделювання хірургічної травми після одноразового тривалого стресу та впливу модуляторів сигнальних шляхів NF-κB і Nrf2 (M ± m)

Показник	Інтактні тварини (контроль I)	Лапаротомія після відтворення одноразового тривалого стресу		
		Плацебо (контроль II)	Амонію піролідіндитіокарбамат	Сульфорафан
Загальна активність NOS, мкмоль NO ₂ ⁻ /Г·хв	12,94 ± 0,37	19,20 ± 0,49*	11,43 ± 0,84***	8,51 ± 0,89**
Активність cNOS, мкмоль NO ₂ ⁻ /Г·хв	1,67 ± 0,13	0,40 ± 0,08*	0,97 ± 0,12***	0,64 ± 0,17*
Активність iNOS, мкмоль NO ₂ ⁻ /Г·хв	6,89 ± 0,53	18,80 ± 0,43*	10,45 ± 0,74***	7,87 ± 0,91**
Індекс супряження cNOS	0,074 ± 0,005	0,010 ± 0,002*	0,039 ± 0,003***	0,024 ± 0,006***
Вміст пероксинітрити, мкмоль/г	1,34 ± 0,04	2,24 ± 0,04*	1,57 ± 0,04***	1,55 ± 0,02***

тоді як сульфорафан суттєво не впливав на цей показник. Водночас індекс супряження cNOS вірогідно перевищував результати контролю II як при введенні амонію піролідіндитіокарбамату (у 3,9 разу), так і сульфорафану (у 2,4 разу). Концентрація пероксинітрити за цих умов зменшувалася на 29,9 і 30,8 % відповідно.

Отримані результати дозволяють оцінити дію амонію піролідіндитіокарбамату як інгібітора активації NF-κB на показники оксидативно-нітрозативного стресу, оскільки саме активація цього фактора транскрипції є найпотужнішим позитивним регулятором експресії гена iNOS [20]. Зменшення під впливом амонію піролідіндитіокарбамату продукції супероксидного аніон-радикала та NO закономерно обмежує вироблення інших токсичних активних форм кисню та азоту, зокрема, пероксинітрити. Водночас покращання функціонування cNOS забезпечує утворення оксиду азоту, який не виявляє цитотоксич-

ності (як за умов NF-κB-залежної активації iNOS), а виконує сигнальну функцію.

Здатність амонію піролідіндитіокарбамату та сульфорафану обмежувати оксидативно-нітрозативний стрес у тканинах тонкої кишки за умов експерименту свідчить про доцільність подальшого дослідження модуляторів сигнальних шляхів NF-κB і Nrf2 як засобів профілактики ускладнень хірургічних утручань в осіб з ПТСР.

Висновки

Відтворення хірургічної травми за умов одноразового тривалого стресу супроводжується розвитком у тканинах тонкої кишки оксидативно-нітрозативного стресу. Це підтверджується зростанням у них продукції супероксидного аніон-радикала мікросомальними монооксигеназами та NO-синтазою, дихальним ланцюгом мітохондрій і NADPH-оксидазою лейкоцитів, загальної та індукованої

NO-синтазної активності та концентрації пероксинітриду, зменшення активності конститутивних NO-синтаз та індексу їхнього супряження.

Введення за умов експерименту інгібітора активації NF-κB амонію піролідидитіокарбамату та індуктора Nrf2 сульфорафану обмежує у тканинах тонкої кишки продукцію супер-

оксидного аніон-радикала різними джерелами, підвищує супряження конститутивних NO-синтаз, пригнічує індукцибельну NO-синтазну активність, зменшує концентрацію пероксинітридів. Застосування амонію піролідидитіокарбамату за цих умов збільшує конститутивну NO-синтазну активність у тканинах тонкої кишки.

1. Disability and post-traumatic stress symptoms in the ukrainian general population during the 2022 russian invasion. T. S. Kang, R. Goodwin, Y. Hamama-Raz et al. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2023. V. 32. Art. e21. <https://doi.org/10.1017/S204579602300015X>.
2. Treatment of posttraumatic stress disorder: a state-of-the-art review. L. Burbach, S. Brémault-Phillips, M. J. Nijdam et al. *Curr. Neuropharmacol.* 2023. Apr 28. <https://doi.org/10.2174/1570159X21666230428091433>.
3. Hori H., Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2019. V. 73 (4). P. 143–153. <https://doi.org/10.1111/pcn.12820>.
4. Systemic low-grade inflammation in post-traumatic stress disorder: a systematic review. K. Speer, D. Upton, S. Semple, A. McKune. *J. Inflamm. Res.* 2018. V. 11. P. 111–121. <https://doi.org/10.2147/JIR.S155903>.
5. Systemic inflammatory response syndrome in surgical patients. J. Smajic, L. R. Tupkovic, S. Husic et al. *Med. Arch.* 2018. V. 72 (2). P. 116–119. <https://doi.org/10.5455/medarh.2018.72.116-119>.
6. Major surgery leads to a proinflammatory phenotype: differential gene expression following a laparotomy. G. P. Dobson, J. L. Morris, E. Biros et al. *Ann. Med. Surg. (Lond).* 2021. V. 71. Art. 102970. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102970>.
7. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. V. Kostenko, O. Akimov, O. Gutnik et al. *Heliyon.* 2023. V. 9 (5). Art. e15551. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15551>.
8. Таран О. В., Костенко В. О. Вплив модуляторів транскрипційних чинників на вуглеводний і ліпідний обмін у щурів після лапаротомії за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2022. Т. 22 (1). С. 123–129. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.123>.
9. Таран О. В., Соловійова Н. В. Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-капа В і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів після лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2022. Т. 22 (2). С. 76–81. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.76>.
10. Akimov O. Y., Kostenko V. O. Role of NF-κB transcriptional factor activation during chronic fluoride intoxication in development of oxidative-nitrosative stress in rat's gastric mucosa. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2020. V. 61. Art. 126535. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126535>.
11. Treatment with sulforaphane produces antinociception and improves morphine effects during inflammatory pain in mice. A. Redondo, P. A. F. Chamorro, G. Riego et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2017. V. 363 (3). P. 293–302. <https://doi.org/10.1124/jpet.117.244376>.
12. Single intranasal neuropeptide Y infusion attenuates development of PTSD-like symptoms to traumatic stress in rats. L. I. Serova, A. Tillinger, L. G. Alaluf et al. *Neuroscience.* 2013. V. 236. P. 298–312. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.040>.
13. Souza R. R., Noble L. J., McIntyre C. K. Using the single prolonged stress model to examine the pathophysiology of PTSD. *Front. Pharmacol.* 2017. V. 8. Art. 615. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00615>.
14. Таран О. В., Соловійова Н. В., Костенко В. О. Вплив лапаротомії та ліпополісахаридіндукованої системної запальної відповіді на метаболічні розлади в організмі щурів. *Фізіол. журн.* 2022. Т. 68 (3). С. 35–43. <https://doi.org/10.15407/fz68.03.035>.
15. Акімов О. Є., Костенко В. О. Оксидативно-нітрозативний стрес та методи його дослідження: навчально-методичний посібник. Львів : Магнолія, 2021. 152 с.
16. Metabolic and inflammatory response in post-traumatic stress disorder (PTSD): a systematic review on peripheral neuroimmune biomarkers. V. Dell'Oste, S. Fantasia, D. Gravina et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023. V. 20 (4). Art. 2937. <https://doi.org/10.3390/ijerph20042937>.
17. Cusack B., Buggy D. J. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ.* 2020. V. 20 (9). P. 321–328. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2020.04.006>.

18. Mitochondrial dysfunction as a possible trigger of neuroinflammation at post-traumatic stress disorder (PTSD). T. R. Dmytriv, S. A. Tsiumpala, H. M. Semchyshyn et al. *Front. Physiol.* 2023. V. 14. Art. 1222826. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1222826>.
19. *Vourc'h M., Roquilly A., Asehnoune K.* Trauma-induced damage-associated molecular patterns-mediated remote organ injury and immunosuppression in the acutely ill patient. *Front. Immunol.* 2018. V. 9. Art. 1330. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01330>.
20. Morgan M. J., Liu Z. G. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. *Cell Res.* 2011. V. 21 (1). P. 103–115. <https://doi.org/10.1038/cr.2010.178>.
21. Redox regulation by NRF2 in aging and disease. C. J. Schmidlin, M. B. Dodson, L. Madhavan, D. D. Zhang. *Free Radic. Biol. Med.* 2019. V. 134. P. 702–707. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.016>.
22. Site and mechanism of uncoupling of nitric-oxide synthase: uncoupling by monomerization and other misconceptions. V. Gebhart, K. Reiß, A. Kollau et al. *Nitric Oxide.* 2019. V. 89. P. 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2019.04.007>.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Р. М. Рябушко, М. М. Рябушко, В. О. Костенко

Вплив модуляторів сигнальних шляхів NF- κ B і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів за умов хірургічної травми після одноразового тривалого стресу

Останніми роками як спільна ланка патогенезу соматичних ускладнень при посттравматичному стресовому розладі (ПТРС) та хірургічній травмі розглядається системна запальна відповідь, що характеризується розвитком оксидативно-нітрозативного стресу.

Мета дослідження – вивчення впливу інгібітора активації NF- κ B амонію піролідиндитіокарбамату та індуктора сигнальної системи Nrf2/ARE сульфорафану на показники оксидативно-нітрозативного стресу в гомогенаті тонкої кишки щурів за умов хірургічної травми (лапаротомії) після відтворення експериментальної моделі ПТРС – одноразового тривалого стресу.

Дослідження були проведені на 28 білих щурах-самцях лінії Вістар, розподілених на 4 групи: 1 – інтактні тварини (контроль I); щурам інших груп після виконання лапаротомії на тлі відтворення одноразового тривалого стресу протягом 7 діб щоденно вводили внутрішньоочеревинно 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду (плацебо, контроль II), розчини амонію піролідиндитіокарбамату (III) та сульфорафану (IV) у дозі 76 і 10 мг/кг відповідно.

Виявлено, що введення амонію піролідиндитіокарбамату та сульфорафану за умов експерименту вірогідно зменшувало в гомогенаті тонкої кишки загальну активність NOS на 40,5 і 55,7 %, активність iNOS на 44,4 і 58,1 % порівняно з відповідними значеннями контролю II. Амонію піролідиндитіокарбамат збільшував активність sNOS у 2,42 рази порівняно з контролем II, тоді як сульфорафан суттєво не впливав на цей показник. Водночас індекс супряження sNOS вірогідно перевищував результати контролю II як при введенні амонію піролідиндитіокарбамату (у 3,9 разу), так і сульфорафану (у 2,4 разу). Концентрація пероксинітриду за цих умов зменшувалася на 29,9 і 30,8 % відповідно.

Здатність амонію піролідиндитіокарбамату та сульфорафану обмежувати оксидативно-нітрозативний стрес у тканинах тонкої кишки за умов експерименту свідчить про доцільність подальшого дослідження модуляторів сигнальних шляхів NF- κ B і Nrf2 як засобів профілактики ускладнень хірургічних втручань в осіб з ПТРС.

Ключові слова: транскрипційні фактори NF- κ B і Nrf2, амонію піролідиндитіокарбамат, сульфорафан, хірургічна травма, одноразовий тривалий стрес, оксидативно-нітрозативний стрес, тонка кишка

Р. М. Ryabushko, M. M. Ryabushko, V. O. Kostenko

Influence of NF- κ B and Nrf2 signaling pathway modulators on oxidative-nitrosative stress indicators in small intestine tissues of rats exposed to surgical trauma after single prolonged stress

In recent years, there has been growing recognition of a systemic inflammatory response marked by the emergence of oxidative-nitrosative stress, considered a common factor in the pathogenesis of somatic complications associated with post-traumatic stress disorder (PTSD) and surgical trauma.

The aim of the study is to investigate the impact of ammonium pyrrolidinium dithiocarbamate, an NF- κ B activation inhibitor, and sulforaphane, an Nrf2/ARE signaling system inducer, on oxidative-nitrosative stress indicators in small intestine homogenates of rats. The test animals were exposed to surgical trauma (laparotomy) following the replication of an experimental model of PTSD known as a single prolonged stress.

The study involved 28 white male Wistar rats divided into four groups: Group 1 comprised intact animals (control I), while animals in the other groups underwent laparotomy after being exposed to a single pro-

longed stress for seven days. These animals were then subjected to daily intraperitoneal administrations with 1 ml of isotonic chloride solution sodium (placebo, control II), as well as solutions of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate (III) and sulforaphane (IV) in doses of 76 mg/kg and 10 mg/kg, respectively.

The results have demonstrated that administration of ammonium pyrrolidinium dithiocarbamate and sulforaphane significantly reduced the total NOS activity in the small intestine homogenate by 40.5 and 55.7%, and iNOS activity by 44.4 and 58.1% compared to the corresponding values in control II. Ammonium pyrrolidinium dithiocarbamate increased cNOS activity by 2.42 times compared to control II, whereas sulforaphane did not significantly affect this indicator. At the same time, the cNOS coupling index significantly exceeded the results in control II both when ammonium pyrrolidinium dithiocarbamate was administered (3.9-fold) and sulforaphane (2.4-fold). The concentration of peroxynitrite under these conditions decreased by 29.9 and 30.8%, respectively.

The ability of ammonium pyrrolidinium dithiocarbamate and sulforaphane to limit oxidative and nitrosative stress in the tissues of small intestine under the described experimental conditions indicates the feasibility of further investigation of NF- κ B and Nrf2 signaling pathways modulators as a means for preventing complications of surgical interventions in patients with PTSD.

Key words: transcription factors NF- κ B and Nrf2, ammonium pyrrolidinium dithiocarbamate, sulforaphane, surgical trauma, single prolonged stress, oxidative-nitrosative stress, small intestine

Надійшла: 17 листопада 2023 р.

Прийнята до друку: 21 грудня 2023 р.

Контактна особа: Костенко Віталій Олександрович, доктор медичних наук, професор, Полтавський державний медичний університет, буд. 23, вул. Шевченка, м. Полтава, 36011. Тел.: + 38 0 532 56 08 81. Електронна пошта: v.kostenko@pdmu.edu.ua