damaged neurons (classes 3-4 DNA-comet), mainly on the unilateral side up to 17.20±0.29% ($p<0.05$). The administration of resveratrol during the modelled chronic unilateral occlusion of the common carotid artery increased the number of living cells (classes 0-1 of the DNA-comet), especially from the symptomatic side to 90±0.37%, by reducing the level of damaged cells to 1.33±0.09% and restoring the DNA fragmentation parameters to the relevant findings of the control group ($p<0.05$). Conclusion. Chronic occlusion of the common carotid artery was accompanied by DNA fragmentation of the neurons in both cerebral hemispheres mainly from the unilateral side. The introduction of resveratrol reduces the DNA damage that indicates its neuroprotective effect in these pathological conditions.

УДК 616.314.17+611.018.2:599.323.4

Єлінська А.М., Костенко В.О.

ВПЛИВ ІНГІБІТОРА ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦІЇ АР-1 НА ДЕПОЛІМЕРИЗАЦІЮ БІЛКІВ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ПАРОДОНТА ЩУРІВ ЗА УМОВ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

В експерименті на 30 білих щурах досліджено вплив інгібітора фактора транскрипції АР-1 (activator protein 1) SR 11302 на колагеноліз і деполімеризацію протеогліканів та глікопротеїнів екстрацелюлярного матриксу пародонта за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Останню моделювали шляхом внутрішньочеревного введення пірогеналу (ліпополісахариду Salmonella typhi) у дозі 0,4 мкг/кг маси протягом 1-го тижня 3 рази, протягом наступних 7-ми тижнів – 1 раз у тиждень. SR 11302 ((E,E,Z,E)-3-methyl-7-(4-methylphenyl)-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4,6,8-nonatetraenoic acid, виробництво "Tocris Bioscience") призначали внутрішньоочеревинно в дозі 1 мг/кг 3 рази на тиждень, починаючи з 30-ї доби експерименту з застосуванням пірогеналу. Колагеноліз оцінювали за концентрацією вільного оксипроліну, рівень деполімеризації протеогліканів і глікопротеїнів – за вмістом їхніх компонентів – глікозаміногліканів та N-ацетилнейрамінової кислоти, відповідно. Зроблено висновок, що застосування SR 11302 за умов експерименту суттєво зменшує у м'яких і кістковій тканинах пародонта деполімеризацію колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів, обмежує резорбцію альвеолярного відростка щелеп.

Ключові слова: активаторний білок 1, системна запальна відповідь, сполучна тканини, колагеноліз, протеоглікани, глікопротеїни, пародонт.

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

Відомо, що екстрацелюлярний матрикс (ЕЦМ) сполучної тканини (СТ) відіграє одну з провідних ролей у функціонуванні пародонта. Він забезпечує стабілізацію та цементування волокнистих структур, між- та внутрішньоклітинну взаємодію та регуляцію водно-сольового метаболізму, антимікробну резистентність тканин [14-16].

Основним структуроутворюючим елементом строми пародонта є фібробласти, найважливішою функцією яких є продукція ЕЦМ, особливо синтез колагену, з яким пов'язана, насамперед, міцність тканин. ЕЦМ альвеолярної кістки складається на 90% з колагену I типу та до 5% колагену інших типів. Іншими молекулами ЕЦМ пародонта є глікопротеїни (ГП), протеоглікани (ПГ) і гіалуронова кислота, що зв'язують воду і надають тканинам пружність [2, 5, 16].

ПГ – це високомолекулярні сполуки, які складаються з генетично різних стрижневих білків, що містять олігосахариди, приєднані N- і O-глікозидними зв'язками, і ковалентно зв'язані бокові ланцюги глікозамінгликанів (ГАГ) [2]. Сульфатування частини ланцюга останніх забезпечує зв'язування багатьох активних біомолекул таких, наприклад, як фактори росту [5].

Ураження тканин ясен, окістя та кістки альвеолярного відростка щелеп як етап патогенезу хронічного пародонти у значній мірі пов'язано з деструкцією ЕЦМ продуктами життєдіяльності мікробіоти ротової порожнини (первинна альтерація) та власне медіаторами запалення (вторинна альтерація). Так, пародонтопатогенні мікроорганізми виробляють низку гістолітичних ферментів (гіалуронідазу, хондроїтинсульфатазу, протеази, глюкуронідазу, колагеназу) та екзотоксини, що викликають деполімеризацію колагену, ПГ і ГП [20]. Медіаторні системи тканин пародонта, що забезпечують таку дію, представлені прозапальними цитокінами та ефекторними сполуками – матриксними металопротеїназами (ММП), плазміном, сериновими протеїназами поліморфоядерних лейкоцитів, активними формами кисню та азоту [16, 20]. Саме вони забезпечують деструкцію СТ пародонта при дії місцевих неінфекційних чинників при загальних метаболічних порушеннях в організмі [12, 16].

До транскрипційних факторів, які регулюють синтез матриксної РНК гістолітичних ферментів, відносять активаторні білки (activator proteins – AP) 1 і 2, ядерний чинник κB (NF-κB) та деякі інші (C / EBP-β, Sp-1, HIF, PEA3, STAT, ER). Вони являють собою кінцеві ланки шляхів сигнальної трансдукції Ras-MAPK / ERK, JAK-STAT, Wnt / β-

катенін, естроген-естрогеновий рецептор, TGF-β / Smad, IKK / NF-κB, що передають сигнал від стимулу-індуктора до ефекторів транскрипції. Різний набір респонсивних елементів у складі промоторів генів ММП обумовлює відмінності у їхній відповіді на ті чи інші стимули [19].

Нещодавно показано, що деякі транскрипційні фактори (наприклад, NF-κB і STAT-3) залучають тканини пародонта у патологічний процес при системній прозапальній гіперцитокінемії [6, 7, 11].

До редоксчутливих чинників транскрипції також належить АР-1 – димерний комплекс, що складається з білків підсімейств Jun і Fos. АР-1 регулює експресію великого числа генів, що контролюють клітинні процеси (мітотичну активність, диференціювання тканин, репарацію ДНК, адгезію, апоптоз), а також реакції імунної системи [1]. Показано, що АР-1 є ключовим учасником патогенезу запальних та серцево-судинних захворювань. Експериментально доведена його вплив на окисний статус клітини, зокрема, завдяки взаємодії з каскадом NFE 2L2 [24].

Проте у літературних джерелах майже відсутня інформація щодо ролі АР-1 у патогенезі ураження пародонта при системній запальній відповіді (СЗВ).

Метою роботи було вивчення впливу інгібітора фактора транскрипції АР-1 SR 11302 на колагеноліз і деполімеризацію протеогліканів та глікопротеїнів ЕЦМ пародонта щурів за умов ліпополісахарид-індукованої СЗВ.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження були проведені на 30 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г, розподілених на три групи по 10 тварин: 1-ша – інтактні тварини, 2-га – після системного введення ліпополісахариду *Salmonella typhi* (препарат «Пірогенал», фірма «Медгамал», Росія), 3-тя – тваринам внутрішньоочеревинно вводили інгібітор активації АР-1 SR 11302 ((*E*,*E*,*Z*,*E*)-3-Methyl-7-(4-methylphenyl)-9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,4,6,8-nonatetraenoic acid, виробництво “Tocris Bioscience”) в дозі 1 мг/кг 3 рази на тиждень [17], починаючи з 30-ї доби експерименту з застосуванням пірогеналу. Останній вводили в дозі 0,4 мкг/кг маси протягом 1-го тижня 3 рази, протягом наступних 7-ми тижнів – 1 раз у тиждень [23]. Тварин декапітували під ефірним наркозом, дотримуючись принципів біомедичної етики. Досліджували комплекс м'яких тканин пародонта (ясна, періодонтальна зв’язка) та кісткову тканину альвеолярних відростків щелеп.

Колагеноліз оцінювали за концентрацією вільного оксипроліну (ВОП) [9]. Рівень деполімеризації ПГ та ГП оцінювали шляхом визначення їхніх компонентів – ГАГ [10] та N-ацетилнейрамінової кислоти (NANA) [8], відповідно.

Про розвиток деструктивних змін у кістковій тканині пародонта судили за коефіцієнтом оголення коренів третіх молярів, який розраховували як частку між величинами відстані від краю зубної альвеоли до нижнього краю коронки третього моляру та відстані від краю альвеоли до верхнього краю зубної коронки, які визначали за допомогою світлового мікроскопу з використанням окуляр-мікрометра.

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

Результати дослідження та їх обговорення

Про зміни концентрації ВОП, ГАГ та NANA у м’яких тканинах пародонта при відтворенні ліпополісахарид-індукованої СЗВ ми повідомляли у попередній роботі [3]. Згідно з отриманими результатами, введення пірогеналу супроводжувалося суттєвим збільшенням колагенолізу, а також деполімеризації ПГ і ГП.

Введення інгібітора АР-1 SR 11302 за умов СЗВ зменшувало у м’яких тканинах пародонта (табл. 1) концентрацію ВОП на 29,9% ($p<0,02$), ГАГ – на 32,0% ($p<0,05$), NANA – на 29,1% ($p<0,01$) порівняно зі значеннями 2-ї групи.

Таблиця 1

Вплив інгібітора активації АР-1 SR 11302 на показники деполімеризації білків СТ ясен і періодонтальної зв’язки за умов СЗВ (M±m, n=30)

Групи дослідів	ВОП, мкмоль/г	ГАГ, мкмоль/г	NANA, мкмоль/г
Інтактні тварини	4,08±0,48	1,93±0,34	4,56±0,17
Відтворення ліпополісахарид-індукованої СЗВ	6,78±0,35 *	3,22±0,34 *	7,43±0,33 *
Застосування SR 11302 на тлі СЗВ	4,75±0,54**	2,19±0,26 **	5,27±0,50 **

*Примітка (у табл. 1-2): * – p<0,05 порівняно з результатами 1-ї групи, ** – p<0,05 порівняно з результатами 2-ї групи.*

Концентрація ВОП, ГАГ та NANA у кістковій тканині альвеолярного відростку шелеп при моделюванні ліпополісахарид-індукованої СЗВ також збільшується [3].

Проте застосування SR 11302 за умов СЗВ (табл. 2) знижувало у кістковій тканині пародонта концентрацію ВОП на 35,0% ($p<0,01$), ГАГ – на 36,5% ($p<0,01$), NANA – на 42,7% ($p<0,02$) порівняно зі значеннями 2-ї групи.

Таблиця 2
Вплив інгібітора активації АР-1 SR 11302 на показники деполімеризації білків кісткової тканини пародонта за умов СЗВ (M±m, n=30)

Групи дослідів	ВОП, мкмоль/г	ГАГ, мкмоль/г	NANA, мкмоль/г
Інтактні тварини	3,06±0,28	1,70±0,30	2,01±0,35
Відтворення ліпополісахарид-індукованої СЗВ	5,20±0,19 *	2,93±0,22 *	4,33±0,37 *
Застосування SR 11302 на тлі СЗВ	3,38±0,36 **	1,86±0,19 **	2,48±0,41 **

Примітно, що введення SR 11302 за умов СЗВ (рис. 1) істотно зменшує коефіцієнт оголення коренів зубів – до 26,9±1,8, що на 28,3% ($p<0,01$) поступається значенню 2-ї групи (37,5±2,2) та суттєво не відрізняється від даних інтактних тварин (25,0±1,4). Це свідчить про здатність цієї сполуки обмежувати резорбцію альвеолярного відростка.

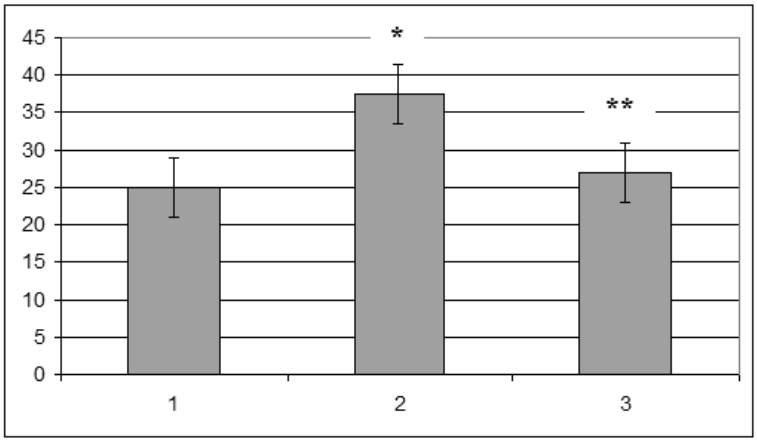

*Рис. 1. Коефіцієнти оголення коренів молярів інтактних щурів (1), в умовах ліпополісахарид-індукованої СЗВ (2), при застосуванні SR 11302 на тлі СЗВ (3). * – p<0,05 порівняно з даними 1-ї групи, ** – p<0,05 порівняно з результатами 2-ї групи.*

Транскрипційний чинник АР-1 має неоднозначну дію на обмін білків сполучної тканини. З одного боку, він впливає на індукований прозапальними цитокінами (наприклад, фактором некрозу пухлин – TNF-β_1) синтез колагену I типу. Спільно зі Smad білками рецептори TNF-β регулюють діяльність системи АР-1 за допомогою MAP кіназ. Через активацію АР-1 опосередковуються реакції сигнального шляху трансформуючого фактора росту (TGF) [18]. Мутації в ділянці АР-1 призводять до значного зниження активності та втрати відповіді на дію TGF-β. Окрім того, АР-1 стимулює прогресію клітинного циклу за рахунок модуляції його активаторів – циклiну D1 і циклiну E. Проте участь АР-1 у проліферації фібробластів у тканинах пародонта залишається невідомою.

У той же час, повідомляється, що продукти транскрипції генів c-jun і jun-B здатні антагоністично впливати на експресію гена COL1A2 (collagen type I alpha 2 chain) через АР-1-залежну трансактивацію промоторів. TNF-α-стимульована експресія c-jun може зменшувати активність промоторів COL1A2 та значно пригнічувати відповідь на дію TGF-β [13].

З іншого боку, АР-1 може впливати на ферменти, що викликають деполімеризацію колагенових і неколагенових білків ЕЦМ, експресія яких відбувається за умов первинної та вторинної альтерації (колагеназа-1 і -3, стромелізин 1, 2 і 3, желатиназа В). Так, сайти NF-кВ і АР-1 наявні у промоторній області низки ММП (ММП 1, 7, 9, 13), що синтезуються моноцитами, макрофагами і фібробластами [19, 21]. Сайт АР-1 (5'-TGAG/CTCA-3') зв'язує димери Fos і Jun [1].

Хоча початкові дослідження продемонстрували провідну роль сайтів АР-1 у транскрипції ММП у багатьох клітинах, у подальшому була продемонстрована їхня кооперативна взаємодія з певними цис-діючими послідовностями. Наприклад, індукція ММР-1 інтерлейкіном-1 у фібробластах кроля вимагає взаємодії між сайтом АР-1 та NF-кВ-подібним елементом [21].

Таким чином, АР-1 і NF-кВ можуть впливати на синтез желатиназ А В, які активно беруть участь у колагенолізі, матрилізину, що регулює структуру ПГ, колагеназ, що забезпечують деструкцію фібрилярного колагену. Проте, за нашими даними, ефективна корекція надмірної деполімеризації біополімерів СТ може відбуватися при окремому пригніченні АР-1.

Нещодавно показано, що саме через активність цих ядерних факторів транскрипції може реалізуватися вплив активних форм кисню та азоту (АФК / АФА) на метаболізм білків СТ. Утворення АФК / АФА у фібробластах опроміненої ультрафіолетом шкіри супроводжується збільшенням активності інтерстиційних колагеназ (ММП 1 і 3) [4]. Цей процес відбувається за участю йонів заліза, а також інтерлейкіну-6, протеїнкінази (FRAP) і рибосомальної S6 кінази (p70S6k), які є важливими ланками в регуляції синтезу цих ММП. Розвиток окисно-нітрозативного стресу, пов'язаного з надмірною генерацією цитотоксичної концентрації оксиду азоту, супероксидного аніон-радикала, пероксиди-

нітриту в тканинах пародонта за умов СЗВ показаний у наших попередніх публікаціях [22, 23].

Таким чином, введення інгібітора АР-1 SR 11302 за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді суттєво зменшує у м'яких і твердих тканинах пародонта деполімеризацію колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів, обмежує резорбцію альвеолярного відростка щелеп.

Література

1. Беланова А.А. Активаторный белок 1: структура, функционирование и роль в окислительном статусе человека / А.А. Беланова, Ю.А. Лебедева, О.Н. Кузьминова [и др.] // Scientific and Practical Journal of Health and Life Sciences. – 2014. – № 3. – С. 11-20.
2. Биохимия полости рта / О.В. Островский, В.А. Храмов, Т.А. Попова; под ред. О.В. Островского. – Волгоград : Изд-во ВолГМУ, 2010. – 184 с.
3. Єлінська А.М. Механізми дезорганізації сполучної тканини пародонта щурів за умов системного запалення / А.М. Єлінська, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2018. – Т. 18, №1. – С. 175–177.
4. Куликов В.Ю. Роль окислительного стресса в регуляции метаболической активности внеклеточного матрикса соединительной ткани [Электронный ресурс] / В.Ю. Куликов // Медицина и образование в Сибири : электронный научный журнал. – 2009. – № 4. – Режим доступа : http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_fulLphp?id=363
5. Ларионов Е.В. Роль сульфатированных гликозаминогликанов (сГАГ) в физиологии и патофизиологии тканей пародонта / Е. В. Ларионов, Т. А. Глыбина // Стоматология сегодня. – 2007. – № 2. – С. 52-53.
6. Ляшенко Л.І. Роль NF-κB-опосередкованої дії NO-синтаз у дезорганізації сполучної тканини пародонта за умов експериментального метаболічного синдрому / Л.І. Ляшенко, В.О. Костенко // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2013. – Т.8, №3. – С. 53-57.
7. Ляшенко Л.І. Роль транскрипційного ядерного фактора κВ у механізмах порушень вільнорадикальних процесів і дезорганізації сполучної тканини пародонта за умов експериментального метаболічного синдрому / Л.І. Ляшенко, С.В. Денисенко, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2014. – Т. 14, №1. – С. 97–100.
8. 8. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Л.В.Беркало, О.В.Бобович, Н.О.Боброва та ін.] ; за ред. І.П. Кайдашева. – Полтава, 2003. – 320 с.
9. Тетянец С.С. Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови / С.С. Тетянец // Лабор. дело. – 1985. – №1. – С. 61-62.
10. Шараев П.Н. Метод определения гликозаминогликанов в биологических жидкостях / П.Н. Шараев, В.Н. Пишков, Н.И. Соловьева [и др.] // Лаб. дело. – 1987. – № 5. – С. 530-532.
11. Ambili R. A critique on nuclear factor-kappa B and signal transducer and activator of transcription 3: The key transcription factors in periodontal pathogenesis / R. Ambili, P. Janam // J. Ind. Soc. Periodontol. – 2017. – V.21, №5. – P. 350-356.
12. Cekici A. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease: review / A. Cekic, A. Kantarci, H. Hasturk, T.E.Van Dyke // Periodontology 2000. – 2014. – V.64, №1. – P. 57-80.
13. Chung K.Y. An AP-1 binding sequence is essential for regulation of the human alpha2(I) collagen (COL1A2) promoter activity by transforming growth factor-beta / K.Y. Chung, A. Agarwal, J. Uitto, A. Mauviel // J. Biol. Chem. – 1996. – V. 271, №6. – P. 3272-3278.
14. Feller L. Periodontal biological events associated with orthodontic tooth movement: the biomechanics of the cytoskeleton and the extracellular matrix / L. Feller, R.A. Khammissa, I. Schechter [et al.] // Scientific World J. -2015. – V. 2015. – Publ. 894123.
15. McKee M.D. Extracellular matrix mineralization in periodontal tissues: Noncollagenous matrix proteins, enzymes, and relationship to hypophosphatasia and X-linked hypophosphatemia / M.D. McKee, B. Hoac, W.N. Addison [et al.] // Periodontology 2000. – 2013. – V.63, №1. – P. 102-122.
16. Pisoschi C. Growth factors and connective tissue homeostasis in periodontal disease / C. Pisoschi, C. Stanciulescu, M. Banita // Pathogenesis and treatment of periodontitis; N. Buduneli, ed. – Intech Open Access books, 2012. – P. 55-80.
17. Qin J.D. Effect of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) on NF-κB activation and CYP2E1 content of rats with immunological liver injury / J.D. Qin, Z.H. Cao, X.F. Li [et al.] // Pharm. Biol. – 2014. – V.52, №11. – P. 1460-1466.
18. Roman-Blas J.A. Modulation of TGF-beta signaling by proinflammatory cytokines in articular chondrocytes / J.A. Roman-Blas, D.G. Stokes, S.A. Jimenez // Osteoarthritis Cartilage. – 2007. – V.15, №12. – P. 1367-1377.
19. Shadrina A.S. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease / A.S. Shadrina, Ya.Z. Plieva, D.N. Kushlinskiy // Alm. Clin. Med. – 2017. – V.45, №4. – P. 266-279.
20. Silva N. Host response mechanisms in periodontal diseases: review / N. Silva, L. Abusleme, D. Bravo [et al.] // J. Appl. Oral. Sci. – 2015. – V.23, №3. – P. 329-355.
21. Vincenti M.P. Transcriptional regulation of collagenase (MMP-1, MMP-13) genes in arthritis: integration of complex signaling pathways for the recruitment of gene-specific transcription factors / M.P. Vincenti, C.E. Brinckerhof // Arthritis Res. -2002. – V.4, №3. – P. 157–164.
22. Yelins'ka A.M. Lipid peroxidation and antioxidant protection in periodontal tissues under the action of local pathogenic factor on gums in rats exposed to modeled systemic inflammatory response/ A.M. Yelins'ka, V.O. Kostenko // Problemy ekologii ta medytsyny. – 2017. – V. 21, №5-6. – C. 62-64.
23. Yelins'ka A.M. Sources of production of reactive oxygen and nitrogen species in tissues of periodontium and salivary glands of rats under modeled systemic inflammation / A.M. Yelins'ka, O.O. Shvaykovs'ka, V.O. Kostenko // Problemy ekologii ta medytsyny. – 2017. – V. 21, № 3-4. – P. 51-54.
24. Zolotukhin P.V. Testing the concept of the interatomic status of the NFE 2L2/AP 1 pathway as a systemic biomarker for examination stress / P.V. Zolotukhin, A.D. Dovzhik, U.A. Lebedeva // Mol. Diagn. Ther. – 2014. – V.18, №3. – P. 355-369.

Реферат

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ ФАКТОРА ТРАНСКРИПЦИИ АР-1 НА ДЕПОЛИМЕРИЗАЦИЮ БЕЛКОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПАРОДОНТА КРЫС В УСЛОВИЯХ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Елинская А.Н., Костенко В.А.

Ключевые слова: активаторный белок 1, системный воспалительный ответ, соединительная ткань, коллагенолиз, протеогликаны, гликопротеины, пародонт.

В эксперименте на 30 белых крысах исследовано влияние ингибитора фактора транскрипции АР-1 (activator protein 1) SR 11302 на коллагенолиз, а также деполимеризацию протеогликанов и гликопротеинов экстрацеллюлярного матрикса пародонта в условиях липополисахарид-индуцированного системного воспалительного ответа. Последний моделировали путем внутрибрюшного введения пирогенала (липополисахарида *Salmonella typhi*) в дозе 0,4 мкг/кг в течение 1-й недели 3 раза, в течение следующих 7-ми недель – 1 раз в неделю. SR 11302 ((E, E, Z, E) -3-methyl-7 (4-methylphenyl) -9- (2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl) -2,4,6 8-nonatetraenoic acid, производство "Tocris Bioscience") назначали внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг 3 раза в неделю, начиная с 30-го дня эксперимента с применением пирогенала. Коллагенолиз оценивали по концентрации свободного оксипролина, уровень деполимеризации протеогликанов и гликопротеинов – по содержанию их компонентов – гликозаминогликанов и N-ацетилнейраминовой кислоты, соответственно. Сделан вывод, что применение SR 11302 в условиях эксперимента существенно уменьшает в мягких и костной тканях пародонта деполимеризацию коллагена, протеогликанов и сиалогликопротеинов, ограничивает резорбцию альвеолярного отростка челюстей.

Summary

INFLUENCE OF AP-1 TRANSCRIPTION FACTOR INHIBITORS ON THE PROTEIN DEPOLIMERIZATION IN PERIODONTAL CONNECTIVE TISSUE OF RATS UNDER SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE

Yelins'ka A.M., Kostenko V.O.

Key words: activator protein 1, systemic inflammatory response, connective tissue, collagenolysis, proteoglycans, glycoproteins, periodontium.

This article presents the results obtained in the experiment on 30 white rats aimed at investigating the influence of an AP-1 transcription factor inhibitor (activator protein 1) SR 11302 on collagenolysis, as well as the depolymerization of proteoglycans and glycoproteins of the extracellular matrix of periodontium under lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. The latter was simulated by intraperitoneal administration of lipopolysaccharide *Salmonella typhi* (pyrogenalum) in a dose of 0.4 μg/kg 3 times for the first week, and once a week for the following 7 weeks. SR 11302 ((E, E, Z, E) -3-methyl-7 (4-methylphenyl) -9-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl) -2,4,6 8 -nonatetraenoic acid, manufactured by "Tocris Bioscience") was administered intraperitoneally in a dose of 1 mg/kg 3 times a week starting on the 30th day of the experiment with using pyrogenalum. Collagenolysis was assessed by the concentration of free hydroxyproline, the level of depolymerization of proteoglycans and glycoproteins was assessed by the content of their components – glycosaminoglycans and N-acetylneuraminic acid, respectively. It has been concluded that the application of SR 11302 under experimental conditions significantly reduces the depolymerization of collagen, proteoglycans and sialoglycoproteins in soft and osseous periodontal tissues, and resticts the resorption of the jaw alveolar process.

УДК 546.172.6:615.831.4/.6:616-092.9

Кицюк Н.І., Звягінцева Т.В.

СТАН СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ УЛЬТРАФІОЛЕТОВОМУ ОПРОМІНЕННІ У ВІДДАЛЕНІ ТЕРМІНИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

ТОВ «Клініка Леомед», м. Київ

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ

Оксид азоту (NO) розглядають як важливий фактор імунітету, з яким пов'язана не тільки захисна, але й ушкоджувальна дія на організм при ультрафіолетовому опроміненні. Мета дослідження – дослідити вміст метаболітів NO у шкірі вогнища опромінення, а також їх концентрацію та активність iNOS в крові при локальному ультрафіолетовому опроміненні шкіри морських свинок у постеритемний період. Матеріали та методи. Морських свинок (n=24) опромінювали ртутно-кварцевим приладом ОКН-11М (УФ А і В) в дозі 1 МЕД (мінімальна еритемна доза) і виводили з експерименту в постеритемний період (на 8-у, 15-у, 21-у, 28-у добу) з дотриманням принципів біоетики. Досліджували вміст загальних метаболітів NO, нітритів, нітратів в крові та шкірі, активність iNOS в крові. Результати. Локальне ультрафіолетове опромінення шкіри морських свинок супроводжувалося дисбалансом системи NO у віддалені постеритемні терміни. У шкірі відмічалося підвищення вмісту всіх метаболітів NO протягом 8-ї, 15-ї і 21-ї доби з максимумом на 8-у добу. У крові найбільші зсуви спостерігалися в концентрації нітритів та активності iNOS, показники яких значно перевищували норму протягом всього експерименту (8-а – 28-а доба), що свідчить про пошкоджувальну дію NO. Висновки. 1. У шкірі вогнища опромінення підвищення вмісту загальних метаболітів NO, нітратів та нітритів відмічається у віддалені постеритемні терміни - на 8-у, 15-у, 21-у добу після опромінення. 2. Локальне опромінення шкіри призводить до зростання концентрації загальних метаболітів NO на 8-у, 15-у добу, нітратів – на 8-у добу, нітритів – у всі віддалені постеритемні терміни (8-а, 15-а, 21-а, 28-а доба). 3. Різка активація iNOS в крові спостерігається протягом всього терміну дослідження - 8-а, 15-а, 21-а, 28-а доба.

Ключові слова: локальне ультрафіолетове опромінення, оксид азоту, постеритемний період.

Представлена робота є фрагментом НДР «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу», № державної реєстрації 0116U008822.

Небезпечні прояви ультрафіолетового опромінення (УФО) [21;23] (фотоіндуковане старіння, актинічний кератоз, еластоз, сонячне лентиго, меланома та немеланомні пухлини шкіри [17;18]), як правило, виникають після тривалого латентного періоду [2]. Про це свідчать і наші власні дослідження. Так, локальне УФО шкіри морських свинок в мінімальній еритемній дозі призвело до виражених змін морфофункціонального стану шкіри у віддалений постеритемний період – потовщення епідермального шару, дистрофічних змін епідермоцитів і дискератозу, збільшення товщини фібробластів, підвищення колагенізації дерми, зміни вмісту і структури еластичних волокон, наростання нерівномірного фіброзу дерми з наступним розвитком склеротичнх змін [11;19].

Сучасна концепція патогенезу УФО шкіри передбачає провідну роль імунних порушень, механізми та шляхи корекції яких активно вивча-