

of the abdominal aorta wall and a decrease in the percentage of the component of the vessel wall. When accompanied by prolonged immobilization and vagotonia, preservation of the endothelial layer of the abdominal aorta was observed against the background of a decrease in intimal thickness and degenerative cell changes, as well as media thickening and focal changes in adventitia.

DOI:10.31718/2077-1096.18.4.102

УДК 612.005.32/33:547.233.4:616.31-018:615.33:579.8]-092.9

Єлінська А.М., Костенко В.О.

## ВПЛИВ ІНГІБІТОРА ТРАНСКРИПЦІЙНОГО ФАКТОРА STAT-3 НА ПОКАЗНИКИ ОКИСНО-НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ЩУРІВ ЗА УМОВ СИСТЕМНОГО ВВЕДЕННЯ ЛІПОПОЛІСАХАРИДУ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

*Досліджено вплив інгібітора фактора транскрипції STAT-3 імаїнібу мезилату на показники окисно-нітрозативного стресу в м'яких тканинах пародонта в умовах системної запальної відповіді (СЗВ), індукованої введенням ліпополісахариду (ЛПС) Salmonella typhi (в дозі 0,4 мкг/кг маси 3 рази протягом 1-го тижня та одноразово щотижнево протягом наступних 7-ми тижнів). Введення імаїнібу мезилату в дозі 15 мг/кг 3 рази в тиждень, починаючи з 30-го дня моделювання СЗВ, супроводжувалося суттєвим зменшенням швидкості генерування супероксидного аніон-радикала дихальним ланцюгом мітохондрій (на 13,4%) порівняно з даними групи з відтворенням СЗВ. Швидкість продукування цього радикала NADPH-залежними електронно-транспортними ланцюгами та фагоцитами суттєво не змінювалася. Водночас у тканинах пародонта знижувалася сумарна активність NO-синтази (на 27,4%) без істотних змін концентрації пероксинітрил-йонів. Наслідком цього було суттєве обмеження пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у м'яких тканинах пародонта: концентрації вторинних продуктів пероксидації до та після інкубації у прооксидантному буферному розчині при введенні імаїнібу мезилату поступалися на 37,5 та 33,8% відповідно результатам групи з відтворенням СЗВ. Активність супероксиддисмутази та каталази перевищувала дані групи порівняння на 40,0 та 60,0% відповідно. Зроблено висновок, що застосування інгібітора активації STAT-3 імаїнібу мезилату за умов ЛПС-індукованої СЗВ обмежує у тканинах пародонта щурів утворення активних форм кисню й азоту: знижує швидкість продукування супероксидного аніон-радикала мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом, зменшує сумарну активність NO-синтази. Наслідком цього є зниження утворення вторинних продуктів ПОЛ у тканинах пародонта та активності в них антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази).*

*Ключові слова:* транскрипційний фактор STAT-3, імаїнібу мезилат, ліпополісахарид-індукована системна запальна відповідь, вільнорадикальні процеси, окисно-нітрозативний стрес, пародонт.

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

### Вступ

Білок STAT-3 є представником сімейства транскрипційних факторів і передавачів сигналів STAT (від англ. Signal Transducer and Activator of Transcription) [2]. Цей чинник претендує на ключову роль у регуляції проліферації та диференціювання клітин.

STAT-білки знаходяться в цитоплазмі в неактивному стані. Після зв'язування цитокінів з рецепторами, рецептор-асоційовані тирозинові кінази JAK-1, JAK-2, JAK-3 і Tyk-2 трансактивуються й індукують активність STAT, створюючи ділянку зв'язування для STAT-білків, які при цьому димеризуються. Ці гомо- або гетеродимери переносяться до ядра, де активують транскрипцію [16]. Необхідне для активації STAT-3 його фосфорилування відбувається за тирозином (Tyr)-705, але максимальна транскрипційна активність вимагає додаткового фосфорилування за серином (Ser)-727 [15].

Нещодавно з'явилися публікації, що обговорюють можливу роль STAT-3 у патогенезі запальних захворювань пародонта. Активація STAT-

З спостерігалась при відтворенні різних моделей пародонтиту на лабораторних тваринах: лігатурного [6] та ЛПС-індукованого [4]. Підкреслюється, що такі активатори STAT-3-сигналізації, як інтерлейкіни (IL) 1, 4, 6, 10, 17, 22, інтерферон (INF)- $\gamma$ , фактор некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ) та ліпополісахариди (ЛПС), беруть участь у механізмах розвитку пародонтиту [2]. За даними дослідників, мішенями впливу сигнального шляху STAT-3 є TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, INF- $\gamma$ , матриксні металопротеїнази 2 і 9, індукцибельна синтаза монооксиду нітрогену (iNOS), циклооксигеназа-2, що також мають значення для розвитку цієї патології.

Повідомляється, що характерною рисою патогенезу захворювань, що супроводжуються системною запальною відповіддю (СЗВ), зокрема ожиріння, цукрового діабету 2-го типу тощо, є синергічна активація STAT-3 і транскрипційного ядерного фактора каппа В (NF- $\kappa$ B) є [11]. Відомо, що активація NF- $\kappa$ B та пов'язаний з нею розвиток окисно-нітрозативного стресу є одним із провідних механізмів ушкодження пародонта, інду-

кованого системним введенням ЛПС [18].

У той же час недостатньо з'ясовано залишається роль STAT-3 у механізмах вільнорадикального пошкодження пародонту, пов'язаного з утворенням активних форм кисню та нітрогену в умовах експериментального моделювання СЗВ.

Метою роботи було вивчення впливу інгібітора фактора транскрипції STAT-3 іматинібу мезилату на показники окисно-нітрозативного стресу в м'яких тканинах пародонта в умовах ЛПС-індукованої системної запальної відповіді.

#### Матеріали 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 відтворення СЗВ шляхом системного введення ЛПС *Salmonella typhi*, 3-тя – тваринам внутрішньоочередово вводили інгібітор активації STAT-3 іматинібу мезилат (виробництво "Sigma-Aldrich, Inc.", США) у дозі 15 мг/кг [2] 3 рази в тиждень, починаючи з 30-го дня моделювання СЗВ.

ЛПС *S. typhi* (препарат «Пірогенал», фірма «Медгамал», Росія) вводили в дозі 0,4 мг/кг маси протягом 1-го тижня 3 рази, протягом наступних 7-ми тижнів – 1 раз у тиждень [19].

Тварин декапітували під ефірним наркозом, дотримуючись принципів біомедичної етики. Досліджували комплекс м'яких тканин пародонта (ясен, періодонтальної зв'язки).

Оцінювали утворення супероксидного аніон-радикала ( $O_2^-$ ) при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм з використанням спектрофотометру Ulab у гомогенаті тканин з індукторами: нікотинамідаденіндинуклеотидом відновленим

(NADH) для оцінки продукції  $O_2^-$  мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом (ЕТЛ), нікотинамідаденіндинуклеотидфосфатом відновленим (NADPH) – ендоплазматичним ретикулумом і NO-синтазою (NOS), пірогеналом – NADPH-оксидазою лейкоцитів [8].

Сумарну активність NOS визначали за різницею концентрації нітрит-йонів до та після інкуба-

ції гомогенату в середовищі, що містить аргінін (субстрат NOS) та NADPH [1]. Концентрацію пероксинітрит-йонів у гомогенаті визначали спектрофотометрично [1].

Рівень пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у тканинах оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) забарвленого триметинового комплексу до і після 1,5-годинної інкубації у залізо-аскорбатному буферному розчині. Стан антиоксидантної системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних сполук за час інкубації, а також за активністю антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази (СОД) та каталази.

Статистичні розрахунки проводили з використанням програми "StatisticSoft 6.0". Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Уїлка. 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 Манна-Вітні.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Про зміни генерування  $O_2^-$  у м'яких тканинах пародонта при моделюванні ЛПС-індукованої СЗВ ми повідомляли у попередній роботі [2]. Згідно з отриманими результатами, системне введення ЛПС супроводжувалося суттєвим збільшенням швидкості продукування цього радикала NADPH- і NADH-залежними ЕТЛ (ендоплазматичним ретикулумом та NOS, мітохондріями, NADPH-оксидазою лейкоцитів).

Введення інгібітора активації STAT-3 іматинібу мезилату за умов відтворення СЗВ супроводжувалося достовірним зменшенням швидкості

генерування  $O_2^-$  дихальним ланцюгом мітохондрій (на 13,4%) порівняно з даними групи з відтворенням СЗВ (табл. 2). Швидкість продукування цього радикала NADPH-залежними ЕТЛ та фагоцитами суттєво не відрізнялася від даних 2-ї групи тварин.

Таблиця 1

Вплив іматинібу мезилату на продукування супероксидного аніон-радикала у тканинах пародонта при введенні різних індукторів за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi*, нмоль/с·г гомогенату ( $M \pm m$ )

Групи дослідів	Введення індукторів генерації супероксидного аніон-радикала		
	NADPH	NADH	Пірогенал
Інтактні тварини	12,47±0,87	15,41±1,08	1,58±0,12
Системне введення ліпополісахариду	17,25±0,66 *	21,65±1,01 *	2,10±0,09 *
Застосування іматинібу мезилату на тлі системного введення ліпополісахариду	15,84±0,57 *	18,75±0,51 **	1,85±0,07

Примітка (у табл. 1-3): \* –  $p < 0,05$  порівняно з результатами 1-ї групи (інтактні тварини),

\*\* –  $p < 0,05$  порівняно з результатами 2-ї групи.

Тобто, пригнічення STAT-3-залежної сигналізації у меншій мірі впливає на продукування АФО, ніж це відбувається при введенні інгібіторів NF- $\kappa$ B і AP-1 [17, 18], незважаючи на здат-

ність сигнального шляху STAT-3 впливати на експресію прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, INF- $\gamma$ , які відомі як ініціатори окисного стресу [20]. Водночас, повідомляється про можливість

STAT-3, особливо білків «неканонічної» (мітохондріальної) локалізації, збільшувати вироблення активних форм кисню [9].

Раніше нами показано, що за умов системного введення ЛПС у тканинах пародонта суттєво збільшувалася сумарна активність NOS та концентрація високотоксичної активної форми нітрогену – пероксинітриду [18].

Застосування імаїнібу мезилату за умов СЗВ знижувало сумарну активність NOS у тка-

нинах пародонта на 27,4% порівняно з даними 2-ї групи. Вміст пероксинітрид-іонів суттєво не змінювався.

Раніше повідомлялося про неоднозначний вплив STAT-3 на продукування NO. З одного боку, STAT-3 виявляв здатність стимулювати транскрипцію iNOS [12, 20], з іншого – він пригнічував синтез NO у макрофагах людини у відповідь на інфікування *Mycobacterium tuberculosis* [13].

Таблиця 2

Вплив імаїнібу мезилату на показники нітрозативного стресу в тканинах пародонта за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi* (M±m)

Групи дослідів	Сумарна активність NOS, мкмоль(NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> )/хв·г білка	Концентрація пероксинітрид-іонів, мкмоль/г гомогенату
Інтактні тварини	4,20±0,22	0,83±0,04
Системне введення ліпополісахариду	10,32±0,50 *	1,08±0,05 *
Застосування імаїнібу мезилату на тлі системного введення ліпополісахариду	7,49±0,67 */**	0,97±0,04 *

Отримані результати свідчать, що застосування інгібіторів транскрипційного чинника STAT-3, як це було раніше нами виявлено при введенні інгібіторів активації NF-κB та AP-1 [17, 18], зменшувало у тканинах пародонта при відтворенні ЛПС-індукованої СЗВ прояви окиснонітрозативного стресу: генерацію O<sup>2</sup> різними джерелами та продукування цитотоксичних концентрацій NO.

Наслідком цього є суттєве обмеження ПОЛ у

м'яких тканинах пародонта (табл. 3). Так, концентрації ТБК-реактивних до та після інкубації у прооксидантному буферному розчині при введенні імаїнібу мезилату на тлі відтворення СЗВ на 37,5 та 33,8% відповідно поступалися результатам 2-ї групи. Проте приріст концентрації ТБК-активних сполук за час інкубації істотно не змінювався. Активність СОД і каталази перевищувала дані 2-ї групи на 40,0 та 60,0% відповідно.

Таблиця 3

Вплив імаїнібу мезилату на показники пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи у тканинах пародонта за умов системного введення ліпополісахариду *S. typhi* (M±m)

Групи дослідів	Концентрація ТБК-реактивних, мкмоль/кг			Активність антиоксидантних ферментів	
	До інкубації	Після інкубації	Приріст за час інкубації	СОД, од. акт.	Каталаза, мккат/г
Інтактні тварини	20,9±3,8	34,3±2,5	13,4±1,8	0,23±0,02	0,28±0,02
Системне введення ліпополісахариду	40,5±3,0 *	67,7±4,4 *	27,3±2,8 *	0,15±0,01 *	0,15±0,01 *
Застосування імаїнібу мезилату на тлі системного введення ліпополісахариду	25,3±4,0 **	44,8±5,3 **	19,5±3,0	0,21±0,02 **	0,24±0,03 **

Обмеження окиснонітрозативного стресу є важливим механізмом превенції інших ланок патогенезу запально-дистрофічних захворювань пародонта та асоційованої з ними патології внутрішніх органів – деструкції екстрацелюлярного матриксу, стресорних, токсичних, інфекційних, імунних і нейродистрофічних уражень [10, 14].

Нині показано, що STAT-3 і NF-κB синергічно регулюють гени, що кодуєть цитокини та хемокини [2, 7]. STAT-3 є фактором позитивної регуляції NF-κB [3]. Члени сімейства NF-κB здатні до фізичної взаємодії зі STAT-3, що призводить до транскрипційної синергії або репресії підконтрольних генів NF-κB / STAT-3 [7]. Автори припускають, що нефосфорильований STAT-3 зв'язується з комплексом NF-κB/IκB, що полегшує активацію NF-κB. STAT-3 також може взаємодіяти з p65 та збільшити час його перебування у ядрі через ацетилювання. Підкреслюється, що комплекс NF-κB / STAT-3 може активувати гени, які окремо ці чинники індукувати не здатні.

**Висновки**

Застосування інгібітора активації STAT-3 імаїнібу мезилату за умов СЗВ обмежує у тканинах пародонта щурів утворення активних форм кисню та нітрогену: знижує швидкість продукування супероксидного аніон-радикала мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом, зменшує сумарну активність NO-синтази. Наслідком цього є зниження утворення вторинних продуктів ПОЛ у тканинах пародонта та активності в них антиоксидантних ферментів (СОД, каталази).

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати дозволяють вважати перспективним дослідження поєднаної дії інгібіторів STAT-3 і NF-κB як засобів корекції окиснонітрозативного стресу в тканинах пародонта.

**References**

1. Akimov O Ye, 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):70-5.
2. Ambili R, Janam P. A critique on nuclear factor-kappa B and signal transducer and activator of transcription 3: The key transcription factors in periodontal pathogenesis. J Indian Soc Periodontol. 2017 Sep-Oct; 21(5): 350-6.

3. Cha B, Lim JW, Kim H. Jak1/Stat3 is an upstream signaling of NF- $\kappa$ B activation in Helicobacter pylori-induced IL-8 production in gastric epithelial AGS cells. *Yonsei Med J*. 2015 May;56(3):862-6.
4. Chaves de Souza JA, Nogueira AV, Chaves de Souza PP et al. SOCS3 expression correlates with severity of inflammation, expression of proinflammatory cytokines, and activation of STAT3 and p38 MAPK in LPS-induced inflammation in vivo. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:650812.
5. Choi S, Lim JW, Kim H. Effect of thiol antioxidants on lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 expression in pulmonary epithelial cells. *J Physiol Pharmacol*. 2018 Aug;69(4). doi: 10.26402/jpp.2018.4.04.
6. Garcia de Aquino S, Manzolli Leite FR, Stach-Machado DR et al. Signaling pathways associated with the expression of inflammatory mediators activated during the course of two models of experimental periodontitis. *Life Sci*. 2009 May 22;84(21-22):745-54.
7. Grivennikov SI, Karin M. Dangerous liaisons: STAT3 and NF- $\kappa$ B collaboration and crosstalk in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010 Feb;21(1):11-9.
8. Kostenko VO, Tsebrzhins'kii OI. Produktsiya superoksydnogo anion-radykala ta oksydu azotu u tkanyani 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).
9. Kramer AH, Kadye R, Houseman PS, Prinsloo E. Mitochondrial STAT3 and reactive oxygen species: A fulcrum of adipogenesis? *JAKSTAT*. 2015 Sep 11;4(2):e1084084.
10. Lyashenko LI, Denysenko SV, Kostenko VO. Rol' transkryptsynoho yadernoho faktora kappa B u mekhanizmach porushen' vil'noradykal'nykh protsesiv i dezorhanizatsiyi spoluchnoyi tkany parodontata za umov eksperymental'noho metabolichnoho syndrome [The role of transcription nuclear factor  $\kappa$ B in mechanisms of free radical processes impairment and connective tissue disorganization in periodontium under modeled metabolic syndrome]. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. 2014; 14(1):97-100. (Ukrainian).
11. Liu X, Yin S, Chen Y et al. LPS-induced proinflammatory cytokine expression in human airway epithelial cells and macrophages via NF- $\kappa$ B, STAT3 or AP-1 activation. *Mol Med Rep*. 2018 Apr;17(4):5484-91.
12. Puram SV, Yeung CM, Jahani-Asl A et al. STAT3-iNOS Signaling Mediates EGFRvIII-Induced Glial Proliferation and Transformation. *J Neurosci*. 2012 Jun 6;32(23):7806-18.
13. Queval CJ, Song OR, Deboosère N et al. STAT3 Represses Nitric Oxide Synthesis in Human Macrophages upon Mycobacterium tuberculosis Infection. *Sci Rep*. 2016 Jul 7;6:29297.
14. Silva N, Abusleme L, Bravo D et al. Host response mechanisms in periodontal diseases. *Journal of Applied Oral Science*. 2015 May-Jun;23(3):329-55.
15. Wen Z, Zhong Z, Darnell JE Jr. Maximal activation of transcription by Stat1 and Stat3 requires both tyrosine and serine phosphorylation. *Cell*. 1995 Jul 28;82(2):241-50.
16. Wiczorek M, Ginter T, Brand P et al. Acetylation modulates the STAT signaling code. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2012 Dec;23(6):293-305.
17. Yelins'ka AM, Kostenko VO. Vplyv inhibitora transkryptsynoho chynnyka AP-1 na vil'noradykal'ne oksyennyya ta antyoksydantnyy zakhyst u tkanyakh parodonta shchuriv za umov systemnoho vvedennyya lipopolisakharydu Salmonella typhi [Influence of AP-1 transcription factor inhibitor on free-radical oxidation and antioxidant protection in periodontal tissues of rats exposed to systemic administration of Salmonella typhi lipopolisaccharide]. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. 2018; 18(3):175-9. (Ukrainian).
18. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Vplyv pirolidyndytiokarbamatu amoniyu na produktsiyu aktyvnykh form kysnyu i azotu v tkanyakh parodonta ta slynykh zaloz shchuriv za umov systemnoho vvedennyya lipopolisakharydu [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):58-64. (Ukrainian).
19. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Sources of production of reactive oxygen and nitrogen species in tissues of periodontium and salivary glands of rats under modeled systemic inflammation. *Problemy ekolohii ta medytsyny*. 2017; 21(3-4):51-4.
20. Zaki OS, Safar MM, Ain-Shoka AA, Rashed LA. A Novel Role of a Chemotherapeutic Agent in a Rat Model of Endotoxemia: Modulation of the STAT-3 Signaling Pathway. *Inflammation*. 2018;41(1):20-32.

### Реферат

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА STAT-3 НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНО-НИТРОЗАТИВНОГО СТРЕССА В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА КРЫС В УСЛОВИЯХ СИСТЕМНОГО ВВЕДЕНИЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА

Елинская А.Н., Костенко В.А.

Ключевые слова: транскрипционный фактор STAT-3, иматиниба мезилат, липополисахарид-индуцированный системный воспалительный ответ, свободнорадикальные процессы, окислительно-нитрозативный стресс, пародонт.

Исследовано влияние ингибитора фактора транскрипции STAT-3 иматиниба мезилата на показатели окислительно-нитрозативного стресса в мягких тканях пародонта в условиях системного воспалительного ответа (СВО), индуцированного введением липополисахарида (ЛПС) *Salmonella typhi* (в дозе 0,4 мкг/кг 3 раза в течение 1-й недели и однократно еженедельно в течение следующих 7-ми недель). Введение иматиниба мезилата в дозе 15 мг/кг 3 раза в неделю, начиная с 30-го дня моделирования СВО, сопровождалось существенным уменьшением скорости генерирования супероксидного анион-радикала дыхательной цепью митохондрий (на 13,4%) по сравнению с данными группы с воспроизведением СВО. Скорость продуцирования этого радикала NADPH-зависимыми электронно-транспортными цепями и фагоцитами существенно не изменялась. В то же время в тканях пародонта снижалась суммарная активность NO-синтазы (на 27,4%) без существенных изменений концентрации пероксинитрит-ионов. Следствием этого было ограничение пероксидного окисления липидов (ПОЛ) в мягких тканях пародонта: концентрации вторичных продуктов пероксидации до и после инкубации в прооксидантном буферном растворе при введении иматиниба мезилата уступали на 37.5 и 33.8% соответственно результатам группы с воспроизведением СВО. Активность супероксиддисмутазы и каталазы превышала данные группы сравнения на 40,0 и 60,0% соответственно. Сделан вывод, что применение ингибитора активации STAT-3 иматиниба мезилат в условиях ЛПС-индуцированного СВО ограничивает в тканях пародонта крыс образование активных форм кислорода и азота: снижает скорость продуцирования супероксидного анион-радикала митохондриальной электронно-транспортной цепью, уменьшает суммарную активность NO-синтазы. Следствием этого является снижение образования вторичных продуктов ПОЛ в тканях пародонта и активности в них антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы).

### **Summary**

INFLUENCE OF STAT-3 TRANSCRIPTION FACTOR INHIBITOR ON  
OXIDATIVE AND NITROSATIVE STRESS PARAMETERS IN PERIODONTAL TISSUES OF RATS EXPOSED TO SYSTEMIC  
LIPOPOLISACCHARIDE ADMINISTRATION

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

Key words: transcription factor STAT-3, imatinib mesilate, lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response, free radical processes, oxidative and nitrosative stress, periodontium.

This study is aimed at investigating the effect of imatinib mesylate, an inhibitor of the transcription factor STAT-3, on the oxidative and nitrosative stress indicators in rat periodontal tissues during the experimental systemic inflammatory response (SIR) induced by the introduction of the *Salmonella typhi* lipopolysaccharide (LPS) (in a dose of 0.4 µg/kg body wt, 3 times for the 1 week and once a week through the next 7 weeks). Imatinib mesylate introduction in a dose of 15 mg/kg 3 times a week, starting from the 30th day of the SIR modeling, was accompanied by a significant decrease in the rate of production of superoxide anion radical by the mitochondrial respiratory chain (by 13.4%) compared with the data from the SIR modeled group. The production rate of this radical by NADPH-dependent electron transport chains and phagocytes did not change significantly.

At the same time, in the periodontal tissues, the total activity of NO synthase decreased (by 27.4%) without significant changes in the concentration of peroxynitrite ions. As a result, lipid peroxidation (LPO) in periodontal soft tissues was limited: the concentration of secondary peroxidation products before and after the incubation in a prooxidant buffer solution when imatinib mesylate was added was inferior to the results of the SIR modeled group by 37.5 and 33.8%, respectively. The activity of superoxide dismutase and catalase exceeded the data of the comparison group by 40.0 and 60.0%, respectively. It was concluded that the use of the inhibitor of STAT-3 activation, imatinib mesylate, under LPS-induced SIR, limits the formation of reactive oxygen and nitrogen species in rat periodontal tissues: it decreases the production rate of superoxide anion-radical by the mitochondrial electron transport chain, reduces the total activity of NO synthase. This results in the reduced formation of secondary LPO products in periodontal tissues and the reduced activity of antioxidant enzymes in them (superoxide dismutase, catalase).