with fungicides of different classes were conducted. According to the hygienic classification of pesticides by their stability in soil and in agricultural commodities, triazoles class compounds have been found out as the most hazardous; the classes of strobilurins, ethylene-bis-dithiocarbamates, cyanopyffoles, anilidopirimidines and anilides have been classified as moderately hazardous, and pyrazolecarboxamides have been assessed as low hazardous. According to the integral hazard index of food contaminated with pesticides, the most of the tested compounds belong to the 3 hazard classes, except for triazoles, strobilurins, and ethylene-bis-dithiocarbamates, which belong to the 2 hazard classes. Conclusion. The following selection criteria have been proposed for monitoring the level of agricultural commodity and food contamination with fungicides: allowable daily dose, hazard class according to toxicity parameters, half-life in agricultural commodities. For soil monitoring, it is recommended to take into account the organic carbon sorption coefficient, allowable daily dose, hazard class according to the parameters of toxicity, half-life in soil, persistence index.

DOI 10.31718/2077-1096.19.3.108
УДК 612.17.015.3:577.213.3-06:616-002-030.81:616-022.7]-092.9

Акімов О.Є., Вєткіна А.Ю., Малик А.І., Шкодіна А.Д., Денисенко С.В., Костенко В.О.

РОЛЬ ТРАНСКРИПЦІЙНОГО ФАКТОРА NF-КВ У РОЗВИТКУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У СЕРЦІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ІНДУКЦІЇ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ БАКТЕРІАЛЬНИМ ЛІПОПОЛІСАХАРИДОМ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Синдром системної запальної відповіді – це загрозливе ускладнення, яке може призводити до розвитку інфаркту міокарду. У розвитку синдрому системної запальної відповіді неоднозначну роль відіграє активація ядерного транскрипційного фактору кВ (NF-кВ). Метою даного дослідження є визначення впливу активації ядерного транскрипційного фактору NF-кВ на продукцію супероксидного аніон радикалу ($O_2^{\cdot-}$), активність супероксиддисмутази та каталази, вміст вільного малонового діальдегіду в серці щурів за умов експериментального синдрому системної запальної відповіді. Матеріали та методи. Дослідження виконані на 24 статевозрілих щурах-самцях лінії «Вістар» вагою 180-220 г. Тварини були розподілені на 3 групи по 8 тварин (контрольна, група синдрому системної запальної відповіді, група блокади NF-кВ). Синдром системної запальної відповіді моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення бактеріального ліпополісахариду (Пірогенал) із розрахунку 0,4 мкг/кг 3 рази на тиждень в перший тиждень; далі раз на тиждень протягом 2-х місяців. Блокаду NF-кВ здійснювали шляхом введення амонію пірролідіндітіокарбамату із розрахунку 76 мг/кг. У 10 % гомогенаті серця досліджували продукцію $O_2^{\cdot-}$, активність супероксиддисмутази та каталази, вміст малонового діальдегіду. Результати. Індукція синдрому системної запальної відповіді пірогеналом збільшує базову продукцію $O_2^{\cdot-}$ на 54,6% відносно контрольної групи. Продукція $O_2^{\cdot-}$ від мікросомального електроно-транспортного ланцюга та NO–синтази збільшується на 52,9%. Продукція $O_2^{\cdot-}$ від мітохондріального електроно-транспортного ланцюга збільшується на 38,9%. Активність супероксиддисмутази зростає в 1,86 рази, активність каталази зростає в 1,53 рази. Концентрація вільного малонового діальдегіду в тканинах серця зростає на 81,2%. Блокада транскрипційного фактора NF-кВ знижує базову продукцію $O_2^{\cdot-}$ на 38,9%; від мікросомального електроно-транспортного ланцюга та NO–синтази на 41%; від мітохондріального електроно-транспортного ланцюга на 22,2% відносно групи синдрому системної запальної відповіді. Активність супероксиддисмутази зменшується на 56,7% в той час як активність каталази статистично значуще не змінюється. Концентрація вільного малонового діальдегіду в тканинах серця зменшується на 31,4%. Висновки. Активація ядерного транскрипційного фактора NF-кВ в серці щурів за умов індукції синдрому системної запальної відповіді пірогеналом призводить до збільшення продукції $O_2^{\cdot-}$ з послідуючим розвитком оксидативного стресу в тканинах серця. Компенсаторна активація антиоксидантних ферментів за цих умов не здатна запобігти розвитку оксидативного стресу в тканинах серця.

Ключові слова: синдром системної запальної відповіді, активні форми кисню, оксидативний стрес, антиоксидантні ферменти, ядерний транскрипційний фактор кВ.

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

Вступ

Синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) – це клінічний прояв дизрегульованих імунних реакцій на інфекційні та неінфекційні подразники, що розвивається внаслідок дисбалансу у виробництві прозапальних та протизапальних цитокінів [1]. До неінфекційних чинників, які здатні викликати розвиток ССЗВ належать травматичні ушкодження різного походження, в тому числі і хірургічні травми [2]. Зокрема складні імплантації штучних клапанів серця можуть ускладнюватись ССЗВ [3]. ССЗВ у подальшому

може спричиняти розвиток інфаркту міокарду із підвищенням ST-інтервалу [4].

За даними Yuan D.D. провідну роль у патогенезі ССЗВ відіграє активація ядерного транскрипційного фактору кВ (NF-кВ) через Toll-подібний рецептор-4 (TLR-4) [5]. Існує п'ять білків у сім'ї NF-кВ ссавців: NF-кВ1, NF-кВ2, RelA, RelB та c-Rel. Шлях NF-кВ вважається основним прозапальним сигнальним шляхом, значною мірою заснований на активації NF-кВ шляхом прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, фактору некрозу пухлин-α), із подальшою транскрипційною активацією чутливих генів, які кодують цитокіни та хемокіни [6]. Проте не виключеною є можливість активації NF-кВ у результаті оксидативного стресу, який часто супроводжує розвиток ССЗВ та є одним із основних ушкоджувальних факторів ССЗВ. Таким чином постає питання про роль активації NF-кВ при розвитку ССЗВ в тканинах серця. З одного боку в літературі наведені дані про захисну роль NF-кВ, як редокс-чутливого фактора, з іншого боку активація NF-кВ може посилити розвиток оксидативного стресу через надмірну продукцію ІЛ-1 [7].

Метою даного дослідження є визначення впливу активації ядерного транскрипційного фактора NF-кВ на продукцію супероксидного аніон радикала ($O_2^{\cdot-}$), активність супероксиддисмутази (СОД) та каталази, вміст вільного малонового діальдегіду (МДА) в серці щурів за умов експериментального ССЗВ.

Матеріали та методи

Дослідження виконані на 24 статевозрілих щурах-самцях лінії «Вістар» вагою 180-220 г, які утримувались за стандартними умовами віварію. Всі маніпуляції з лабораторними тваринами проводились відповідно до вимог комісії з біоетики Української медичної стоматологічної академії.

Тварини були рандомізовано розподілені на 3 групи по 8 тварин: перша – група контролю, яка включала в себе тварин, яким 3 рази на тиждень в перший тиждень досліджень вводили 0,1 мл 0,9% (маса/об'єм) стерильного розчину натрію хлориду внутрішньоочеревинно; далі раз на тиждень 0,1 розчину протягом 2-х місяців.

Друга група – група моделювання системної запальної відповіді, яка включала в себе тварин, яким 3 рази на тиждень в перший тиждень досліджень вводили внутрішньоочеревинно розчин бактеріального ліпополісахариду *Salmonella typhi* (Пірогенал, виробництва «Медгамал», Росія) із розрахунку 0,4 мкг/кг (об'єм рідини, яка вводилась не перевищував 0,1 мл); далі раз на тиждень 0,4 мкг/кг розчину Пірогеналу протягом 2-х місяців [8].

Третя група – група, тваринам якої на фоні моделювання системної запальної відповіді внутрішньоочеревинно вводили водний розчин амонію піролідиндітіокарбамату (PDTC) із розрахунку 76 мг/кг одразу після введення Пірогеналу [9].

Тварин виводили із експерименту під ефірним наркозом шляхом декапітації. Для визначення біохімічних показників використовували 10% гомогенат тканин серця.

Продукцію $O_2^{\cdot-}$ визначали спектрофотометрично по концентрації диформазану, який утворюється в реакції нітросинього тетразолію із $O_2^{\cdot-}$ [10]. Для оцінки внеску мікросомального електроно-транспортного ланцюга (ЕТЛ) та NO–синтази в продукцію $O_2^{\cdot-}$ використовували індуктор у вигляді 0,05 мл 3% водного розчину $НАДФН_2$ [10]. Для оцінки внеску мітохондріального ЕТЛ в продукцію $O_2^{\cdot-}$ використовували індуктор у вигляді 0,05 мл 3% водного розчину $НАДН_2$ [10]. Активність СОД та каталази визначали спектрофотометрично згідно з методичними рекомендаціями [11]. Вміст вільного малонового діальдегіду (МДА) визначали спектрофотометрично за вмістом продукту реакції МДА з 1-метил-2-феніліндолом у розчині ацетонітрилу з метанолом (об'ємне співвідношення 3 до 1) у присутності 0,15 мл концентрованої соляної кислоти (HCl) [12].

Всі реактиви, які використовувались для біохімічних досліджень були чисті (марка ч) чи чисті для аналізу (марка чда). Всі спектрофотометричні дослідження проводились на спектрофотометрі Ulab 101. Отримані результати піддавались статистичній обробці із використанням критерію Манна-Уітні. Різницю результатів між групами вважали статистично значущою при $p<0,05$.

Результати та обговорення

Індукція системної запальної відповіді Пірогеналом збільшує базову продукцію $O_2^{\cdot-}$ на 54,6% відносно контрольної групи (Таб.1). Продукція $O_2^{\cdot-}$ від мікросомального ЕТЛ та NO–синтази збільшується на 52,9%. Продукція $O_2^{\cdot-}$ від мітохондріального ЕТЛ збільшується на 38,9%. Активність СОД зростає в 1,86 рази, активність каталази зростає в 1,53 рази. Концентрація вільного МДА в тканинах серця зростає на 81,2%.

Блокада транскрипційного фактора NF-кВ знижує базову продукцію $O_2^{\cdot-}$ на 38,9%; від мікросомального ЕТЛ та NO–синтази на 41%; від мітохондріального ЕТЛ на 22,2% відносно групи моделювання системної запальної відповіді. Активність СОД зменшується на 56,7%, в той час як активність каталази статистично значуще не змінюється. Концентрація вільного МДА в тканинах серця зменшується на 31,4%.

Таблиця 1.
Розвиток оксидативного стресу за умов системної запальної відповіді та використанні інгібітора транскрипційного фактора NF-κB амонію пірролідиндітіокарбамату (M±m).

Показник	Група		
	Контрольна	Синдром системної запальної відповіді	Блокада транскрипційного фактора NF-κB на фоні моделювання системної запальної відповіді
Продукція $O_2^{\cdot-}$, нмоль/с на г			
Базова	1,96±0,2	3,03±0,06*	1,85±0,11**
Від мікросомального ЕТЛ	10,63±0,75	16,25±0,73*	9,58±0,73**
Від мітохондріального ЕТЛ	12,48±1,23	17,33±0,44*	13,49±0,72**
Активність СОД, у.о.	1,42±0,27	4,06±0,98*	1,76±0,18**
Активність каталази, мккат/г	0,118±0,016	0,299±0,15*	0.289±0,14
Вміст вільного МДА, нмоль/г	6,48±0,44	11,74±1,23*	8,05±0,37**

** - дані статистично значуще відрізняються від контрольної групи*

*** - дані статистично значуще відрізняються від групи моделювання синдрому системної запальної відповіді*

Активація NF-κB в даній експериментальній моделі (Рис.1), виходячи із фармакологічних властивостей Пірогеналу, відбувається шляхом взаємодії бактеріального ліпополісахариду із толл-подібним рецептором 4 (TLR-4). TLR-4 активує інгібітор-κB кіназний комплекс, який в свою чергу вивільняє цитозольний NF-κB [13]. Після транслокації NF-κB до ядра відбувається транскрипція та трансляція підконтрольних NF-κB генів, до яких належать гени, що кодують інтерлейкіни 1, 2, 6, 8, 12 та фактор некрозу пухлин-α (ФНО-α) [14]. Збільшена продукція ФНО-α призводить до активації іншого транскрипційного фактора – активаторного протеїну 1 (АР-1). Єлінська А.М. та співавт. встановили, що блокування АР-1 за умов ССЗВ індукованого Пірогеналом зменшує інтенсивність пероксидації ліпідів та нівелює гіперпродукцію активних форм кисню та азоту у тканинах пародонта [8]. Тому не виключеною є активація АР-1 в умовах нашої експериментальної моделі. Роль активації АР-1 в розвитку оксидативного стресу в умовах ССЗВ в тканинах серця потребує подальшого вивчення.

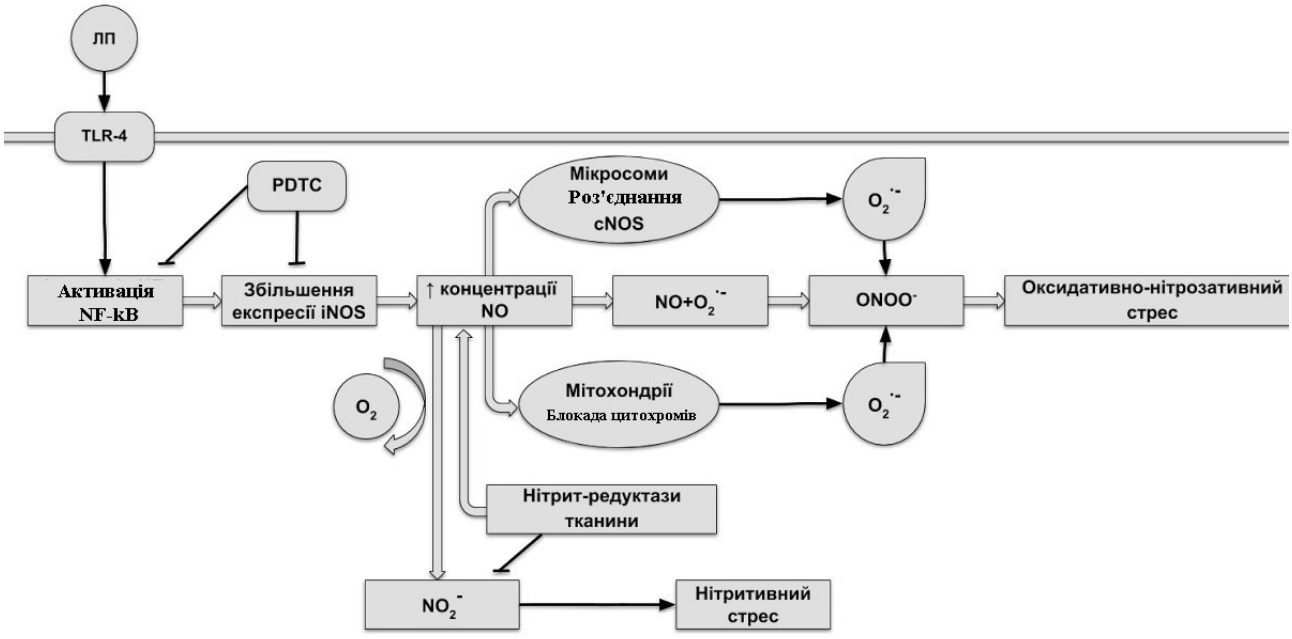

Рис.1 Механізми розвитку оксидативно-нітрозативного стресу в серці щурів та впливу пірролідиндітіокарбамату (пояснення у тексті).

Блокада NF-κB, за результатами наших досліджень, знижує гіперпродукцію активних форм кисню, а саме $O_2^{\cdot-}$ навіть за умов стимуляції його продукції розчинами $НАДФН_2$ та $НАДН_2$. $НАДН_2$ є потужним стимулятором транспорту електронів в мітохондріальному ЕТЛ. NF-κB, окрім збільшення вмісту прозапальних цитокінів, збільшує транскрипцію індуцибельної форми NO-синтази та призводить до гіперпродукції NO. NO, у великих кількостях, здатен інгібувати транспорт електронів через цитохром с (Комплекс IV), а у разі тривалої персистенції великих доз NO, можлива інгібіція транспорту електронів навіть через Комплекс I [15]. Таким чином, збільшення продукції $O_2^{\cdot-}$ від мітохондріального ЕТЛ за умов експериментального ССЗВ можна пояснити NF-κB опосередкованою блокадою цитохромних комплексів IV та I. Постає питання

щодо механізмів, які лежать в основі, тривалої персистенції надмірних кількостей NO, оскільки період напівжиття NO складає 0,1-2 секунди, після чого він піддається оксидації до NO_2^- та NO_3^-. Певну роль в підтриманні постійного пулу NO можуть відігравати нітрат-нітрит редуктази та власна нітрат-нітрит редуктазна активність цитохромів. В роботі Єлінської А.М. та співавт. показано, що загальна нітрат-нітрит редуктазна активність збільшується в умовах ССЗВ в тканинах пародонта [8]. Чи призводить збільшення активності нітрат-нітрит редуктаз до NO-залежного збільшення продукції $O_2^{\cdot-}$ від мітохондріального ЕТЛ, або є захисним механізмом, який попереджує розвиток нітритивного стресу, потребує подальшого вивчення.

Підвищена продукція $O_2^{\cdot-}$ від мікросомального ЕТЛ може бути пов'язана із роз'єднання (англ. Uncoupling) NO-синтаз із субстратом (L-аргініном) або коферментним фактором (тетрагідробіоптеріном). Дану особливість за умов експериментального ССЗВ в даному випадку можна пояснити особливістю експериментальної моделі. Введення бактеріального ліпополісахариду супроводжується роз'єднанням ендотеліальної форми NO-синтази і переходом її на синтез $O_2^{\cdot-}$ замість NO [16]. Активація NF-κB супроводжується збільшенням експресії генів індуцибельної форми NO-синтази, що може посилити роз'єднання конститутивних форм шляхом посилення конкуренції між різними ізоформами за субстрат реакції. За даними Ozcan L. та співавторів, блокада активації NF-κB шляхом використання PDTC знижує активність індуцибельної форми NO-синтази та зменшує ішемічно-реперфузійне ушкодження тканин яєчок [17]. Саме зниженням активності індуцибельної форми NO-синтази та зменшенням роз'єднання конститутивних форм NO-синтази можна пояснити зменшення продукції $O_2^{\cdot-}$ від мікросомального ЕТЛ під впливом PDTC.

Активізація антиоксидантних ферментів в умовах ССЗВ є захисно-компенсаторною реакцією на посилення продукції O_2. Проте ефективність даного механізму в умовах ССЗВ та активації NF-κB є недостатньою, про що свідчить збільшення вмісту МДА.

Висновки

Активація ядерного транскрипційного фактора NF-κB в серці щурів за умов індукції системної запальної відповіді бактеріальним ліпополісахаридом *Salmonella typhi* призводить до збільшення продукції супероксидного аніон-радикалу з послідуючим розвитком оксидативного стресу в тканинах серця.

Компенсаторна активація антиоксидантних ферментів за цих умов не здатна запобігти розвитку оксидативного стресу в тканинах серця.

Література

1. Balk RA Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): where did it come from and is it still relevant today? J. Virulence. 2014 Jan 1; 5(1):20-6. doi: 10.4161/viru.27135.
2. Deng Y, Tan F, Gan X, Li X, Ge M, Gong C, Hei Z, Zhu Q, Zhou S. Perioperative application of dexmedetomidine for postoperative systemic inflammatory response syndrome in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy lithotripsy: results of a randomised controlled trial. BMJ Open. 2018 Nov 3; 8(11):e019008. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019008.
3. Mondal NK, Sorensen EN, Pham SM, Koenig SC, Griffith BP, Slaughter MS, Wu ZJ. Systemic Inflammatory Response Syndrome in End-Stage Heart Failure Patients Following Continuous-Flow Left Ventricular Assist Device Implantation: Differences in Plasma Redox Status and Leukocyte Activation. Artif Organs. 2016 May; 40(5):434-43. doi: 10.1111/aor.12580.
4. Tan Y, Tu Y, Tian D, Li C, Zhong JK, Guo ZG. ST-elevation myocardial infarction following systemic inflammatory response syndrome. Cardiovasc J Afr. 2015 May 23; 26(3):e1-3. doi: 10.5830/CVJA-2014-071.
5. Yuan DD, Chi XJ, Jin Y, Li X, Ge M, Gao WL, Guan JQ, Zhang AL, Hei ZQ. Intestinal injury following liver transplantation was mediated by TLR4/NF-κB activation-induced cell apoptosis. Mol Med Rep. 2016 Feb; 13(2):1525-32. doi: 10.3892/mmr.2015.4719.
6. Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF-kappaB family of transcription factors and its regulation. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2009 Oct; 1(4):a000034. doi: 10.1101/cshperspect.a000034.
7. Cao Y, Zhang X, Shang W, Xu J, Wang X, Hu X, Ao Y, Cheng H. Proinflammatory Cytokines Stimulate Mitochondrial Superoxide Flashes in Articular Chondrocytes In Vitro and In Situ. PLoS One. 2013 Jun 19; 8(6):e66444. doi: 10.1371/journal.pone.0066444.
8. 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.Biochem.J. 2019 Jan-Feb; 91(1):80-85. doi: 10.15407/ubj91.01.080.
9. 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. Probl Ekol Med. 2017; 21(3-4):51–54.
10. Kostenko VO, Tsebrzhins'kii 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. (In Ukrainian).
11. Kaydashev IP, editor. Metody klinichnykh ta eksperymental'nykh doslidzhen' v medytsyni [Methods of clinical and experimental research in medicine]. Poltava; 2003. 320 p. (Ukrainian).
12. Akimov OYe, Kostenko VO, inventors; Higher State Educational Institution "Ukrainian Medical Stomatological Academy", assignee. Method for evaluation of the activity of lipid peroxidation processes in soft tissue homogenate. Ukraine patent 127383. 2018 Jul 25. (Ukrainian).
13. Li MD, Yang X. A Retrospective on Nuclear Receptor Regulation of Inflammation: Lessons from GR and PPARs. PPAR Res. 2011; 2011:742785. doi: 10.1155/2011/742785.
14. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF-κB signaling in inflammation. Signal Transduct Target Ther. 2017; 2. pii: 17023. doi: 10.1038/sigtrans.2017.23.
15. Moncada PS. Nitric Oxide And Oxygen: Actions And Interactions In Health And Disease. Redox Biol. 2015 Aug;5:421. doi: 10.1016/j.redox.2015.09.034.
16. Chen L, Liu E, Cao D, Li S, Xiao C, Xiong M, Kou Q. Pivotal role of glutathione depletion in eNOS uncoupling of LPS-Treated HUVECs. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2016 Nov 30;62(13):54-61. doi: 10.14715/cmb/2016.62.13.10.
17. Ozcan L, Otunctemur A, Polat EC, Ozbek E, Kirecci SL, Somay A. Selective Nuclear Factor Kappa b (NFkB) Inhibitor, Pyrrolidium Dithiocarbamate Prevents, Long-Term Histologic Damage in Ischemia-Reperfusion Injuries after Delayed Testicular Torsion. Urol J. 2016 Jun 28;13(3):2702-6.

Реферат

РОЛЬ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА NF-κB В РАЗВИТИИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В СЕРДЦЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИНДУКЦИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА БАКТЕРИАЛЬНЫМ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОМ

Акимов О.Е., Веткина А.Ю., Малик А.И., Шкодина А.Д., Денисенко С.В, Костенко В.А.

Ключевые слова: синдром системного воспалительного ответа, активные формы кислорода, оксидативный стресс, антиоксидантные ферменты, ядерный транскрипционный фактор κB.

Синдром системного воспалительного ответа - это угрожающее осложнение, которое может приводить к развитию инфаркта миокарда. В развитии синдрома системного воспалительного ответа неоднозначную роль играет активация ядерного транскрипционного фактора κB (NF-κB). Целью данного исследования является определение влияния активации ядерного транскрипционного фактора NF-κB на продукцию супероксидного анион радикала ($O_2^{\bullet-}$), активность супероксиддисмутазы и каталазы, содержание свободного малонового диальдегида в сердце крыс в условиях экспериментального синдрома системного воспалительного ответа. Материалы и методы. Исследования выполнены на 24 половозрелых крысах-самцах линии «Вистар» весом 180-220 г. Животные были разделены на 3 группы по 8 животных (контрольная, группа синдрома системного воспалительного ответа, группа блокады NF-κB). Синдром системного воспалительного ответа моделировали путем внутрибрюшинного введения бактериального липополисахарида (Пирогенал) из расчета 0,4 мкг / кг 3 раза в неделю в первую неделю; далее раз в неделю в течение 2-х месяцев. Блокаду NF-κB осуществляли путем введения аммония пирролидиндитиокарбамата из расчета 76 мг / кг. В 10% гомогенате сердца исследовали продукцию $O_2^{\bullet-}$, активность супероксиддисмутазы и каталазы, содержание малонового диальдегида. Результаты. Индукция синдрома системного воспалительного ответа Пирогеналом увеличивает базовую продукцию $O_2^{\bullet-}$ на 54,6% относительно контрольной группы. Продукция $O_2^{\bullet-}$ от микросомальной электронотранспортной цепи и NO-синтазы увеличивается на 52,9%. Продукция $O_2^{\bullet-}$ от митохондриальной электронотранспортной цепи увеличивается на 38,9%. Активность супероксиддисмутазы возрастает в 1,86 раза, активность каталазы возрастает в 1,53 раза. Концентрация свободного малонового диальдегида в тканях сердца возрастает на 81,2%. Блокада транскрипционного фактора NF-κB снижает базовую продукцию $O_2^{\bullet-}$ на 38,9%; от микросомальной электронотранспортной цепи и NO-синтазы на 41%; от митохондриальной электронотранспортной цепи на 22,2% относительно группы синдрома системного воспалительного ответа. Активность супероксиддисмутазы уменьшается на 56,7% в то время как активность каталазы статистически значимо не меняется. Концентрация свободного малонового диальдегида в тканях сердца уменьшается на 31,4%. Выводы. Активация ядерного транскрипционного фактора NF-κB в сердце крыс в условиях индукции синдрома системного воспалительного ответа Пирогеналом приводит к увеличению продукции $O_2^{\bullet-}$ с последующим развитием оксидативного стресса в тканях сердца. Компенсаторная активация антиоксидантных ферментов в этих условиях не способна предотвратить развитие оксидативного стресса в тканях сердца.

Summary

ROLE OF TRANSCRIPTIONAL FACTOR NF-κB IN DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS IN HEART OF RATS DURING SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE INDUCED BY BACTERIAL LIPOPOLYSACCHARIDE

Akimov O.Ye., Vetkina A.Yu., Malyk A.I., Shkodina A.D., Denysenko S.V., Kostenko V.O.

Key words: systemic inflammatory response syndrome, reactive oxygen species, oxidative stress, antioxidant enzymes, nuclear transcriptional factor κB.

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) is a threatening complication that can lead to myocardial infarction. Activation of the nuclear transcription factor κB (NF-κB) plays an unambiguous role in the SIRS development. The purpose of this study is to determine the effect of NF-κB nuclear transcription factor activation on production of superoxide anion radical ($O_2^{\bullet-}$), superoxide dismutase (SOD) and catalase activity, concentration of free malondialdehyde (MDA) in the heart of rats during SIRS modelling. The experiment was performed on 24 mature Wistar male rats weighing 180-220 g. Animals were divided into 3 groups consisting of 8 animals (control, SIRS group, NF-κB blockade group). SIRS was modelled by intraperitoneal administration of bacterial lipopolysaccharide (Pyrogenal) in a dose of 0.4 μg / kg 3 times a week in the first week; then once a week for 2 months. The blockade of NF-κB was performed by administration of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) in a dose of 76 mg / kg. Production of $O_2^{\bullet-}$, activities of SOD and catalase, concentration of MDA was investigated in 10% heart tissues homogenate. Induction of SIRS by Pyrogenal increases basic production of $O_2^{\bullet-}$ by 54.6% compared to the control group. Production of $O_2^{\bullet-}$ by microsomal electron transport chain (ETC) and NO synthase increases by 52.9%; production of $O_2^{\bullet-}$ by mitochondrial ETC increases by 38,9%. Activity of SOD increases by 1.86 times, activity of catalase increases by 1.53 times. The concentration of free MDA in heart tissues has grown by 81.2%. Blockade of the transcription factor NF-κB reduces basic production of $O_2^{\bullet-}$ by 38.9%; by microsomal ETC and NO synthase by 41%; by mitochondrial ETC by 22.2% compared to SIRS group. SOD activity decreases by 56.7%, while catalase activity does not statistically significantly change. The concentration of free MDA in heart tissues decreases by 31.4%. Activation of the nuclear transcription factor NF-κB in the heart of rats during SIRS induced by Pyrogenal leads to an increase in $O_2^{\bullet-}$ production with subsequent development of oxidative stress. Compensatory activation of antioxidant enzymes under these conditions is not able to prevent the development of oxidative stress in heart tissues.