

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА БІОЛОГІЯ

DOI 10.31718/2077-1096.19.4.83

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

Єлінська А.М., Назаренко С.М., Костенко В.О.

КВЕРЦЕТИН ОБМЕЖУЄ РОЗВИТОК ОКИСНО-НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ЗА УМОВ ВІДТВОРЕННЯ РІЗНИХ МОДЕЛЕЙ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

*Досліджено вплив водорозчинної форми кверцетину (корвітину) на показники окисно-нітрозативного стресу в м'яких тканинах пародонта щурів за умов відтворення 2-х моделей системної запальної відповіді: 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), а також на 14 добу після черепно-мозкової травми (ЧМТ) середнього ступеня тяжкості. Застосування корвітину у дозі 500 мг/кг (10 мг/кг у перерахунку на кверцетин) раз на 3 доби, починаючи з 30-ї доби експерименту з застосуванням пірогеналу, знижувало генерування супероксидного*

аніон-радикала (O_2^-) NADPH-залежними електронно-транспортними ланцюгами (ендоплазматичним ретикулулом та NOS) на 18,1%, але не виявляло суттєвої дії на мітохондріальний ланцюг.

Продуктування O_2^- NADPH-оксидазою лейкоцитів поступалося на 16,7%. Сумарна активність NO-синтази (NOS) у тканинах пародонта зменшувалася на 40,6%, а вміст пероксинітрит-йонів поступався на 13,9% відповідному результату групи, що отримувала пірогенал. Призначення корвітину у дозі 500 мг/кг протягом 7-дб після відтворення ЧМТ знижувало на 14 добу посттравматичного періоду генерування O_2^- NADPH-залежними ланцюгами на 20,9%, а мітохондріями – на 31,7%.

Продуктування O_2^- NADPH-оксидазою лейкоцитів поступалося на 35,8%. Активність NOS у тканинах пародонта зменшувалася на 45,8%, вміст пероксинітрит-йонів поступався на 25,7% відповідному значенню групи з відтворенням ЧМТ. Зроблено висновок, що застосування водорозчинної форми кверцетину за умов системної запальної відповіді обмежує у м'яких тканинах пародонта щурів ознаки окисно-нітрозативного стресу.

Ключові слова: кверцетин, ліпополісахарид-індукована системна запальна відповідь, черепно-мозкова травма, окисно-нітрозативний стрес, пародонт.

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

Відомо, що розвиток тяжких запальних захворювань пародонта може бути пов'язаний не тільки з безпосереднім пошкодженням тканин пародонта патогенним агентом, але і з дизрегуляторним впливом з боку інших змінених інтегративних систем, що викликають системну запальну відповідь (СЗВ). Остання є важливою ланкою патогенезу різних соматичних захворювань (травматична хвороба, септичні стани, хронічний піелонефрит, метаболічний синдром, атеросклероз тощо) [1].

Згідно з нашими попередніми публікаціями, розвиток СЗВ пов'язаний з перманентною активацією певних факторів транскрипції (NF- κ B, AP-1 та STAT-3), наслідком чого є метаболічні та структурні порушення пародонта (розвиток окисно-нітрозативного стресу, деполімеризація компонентів органічного матриксу, резорбція альвеолярного відростка щелеп тощо) [2-5].

Деякі інші транскрипційні чинники, навпаки,

сприяють захисту пародонта від дії агресивних сполук, зокрема, Nrf2 здатний активувати експресію генів низки прозапальних і антиоксидантних білків завдяки взаємодії з цис-регуляторним енансером, відомим як антиоксидант-респонсивний елемент [6].

У цьому плані перспективним засобом корекції структурно-метаболічних порушень у пародонті за умов СЗВ може бути природний флавоноїд кверцетин, здатний модулювати транскрипційні чинники NF- κ B та Nrf2 [7, 8].

Нещодавно нами показано, що використання водорозчинної форми кверцетину (корвітину) на тлі моделювання ліпополісахарид (ЛПС)-індукованої СЗВ зменшує деполімеризацію компонентів органічного матриксу м'яких і кісткової тканин пародонта (колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів), обмежує резорбцію альвеолярного відростка щелеп, перешкоджає утворенню гнійного ексудату, зменшує ступінь резо-

рбції цементу і кісткової тканини альвеолярного відростка, прискорює утворення і дозрівання грануляційної тканини в стінках пародонтальної кишені, сприяє заміщенню кісткових дефектів сполучною тканиною, сприяє регенерації цементу [9, 10].

Проте закономірності позитивної дії кверцетину на тканини пародонта з'ясовано недостатньо. Залишається нерозкритим питання, чи є вона наслідком антирадикальної дії цього флавоноїду, пов'язаної, як відомо, з модуляцією активності наведених вище транскрипційних чинників, або такі зміни опосередковуються іншими ефектами цього препарату.

Метою роботи було вивчення впливу водорозчинної форми кверцетину (корвітину) на показники розвитку окисно-нітрозативного стресу в м'яких тканинах пародонта щурів за умов відтворення 2-х моделей СЗВ (введення ліпополісахариду *S. typhi*, відтворення черепно-мозкової травми (ЧМТ)).

Матеріал та методи дослідження

Дослідження були проведені на 60 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г у 2-х серіях дослідів. Перша серія, у якій відтворювали ЛПС-індуковану СЗВ, включала три групи тварин: 1-шу – інтактні тварини, 2-гу – після системного введення ліпополісахариду *S. typhi* (препарат «Пірогенал», фірма «Медгамал», Росія) в дозі 0,4 мкг/кг маси протягом 1-го тижня 3 рази, протягом наступних 7-ми тижнів – 1 раз у тиждень [2], 3-тю – тваринам внутрішньоочередово вводили водорозчинний комплекс кверцетину з полівінілпіролідом (корвітин) виробництва ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ" (Україна) у дозі 500 мг/кг (10 мг/кг у перерахунок на кверцетин) раз на 3 доби [11], починаючи з 30-ї доби експерименту з застосуванням пірогеналу. Друга серія дослідів, у якій відтворювали ЧМТ, включала три групи тварин: 1-шу (хибнотравмовані тварини) – після виконання таких же маніпуляцій (проведення ефірного наркозу, фіксація), що і в експериментальних серіях, за винятком нанесення ЧМТ), 2-гу – після моделювання експериментальної ЧМТ, 3-тю – тваринам після відтворення ЧМТ протягом 7-днів вводили корвітин у дозі 500 мг/кг. Термін спостереження - 14 доба після травмування. Модель ЧМТ середнього ступеня тяжкості відтворювали за рекомендаціями В.М. Єльського та С.В. Зябліцева [12].

Тварин декапітували під ефірним наркозом, дотримуючись принципів біомедичної етики. Досліджували комплекс м'яких тканин пародонта (ясна, періодонтальна зв'язка).

Оцінювали утворення супероксидного аніон-радикала ($\cdot\text{O}_2^-$) при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм з використанням спектрофотометру Ulab у гомогенаті тканин з індукторами: нікотинамідаденіндинуклеотидом відновленим (NADH) для оцінки продукції $\cdot\text{O}_2^-$ мітохондріаль-

ним електронно-транспортним ланцюгом (ЕТЛ), нікотинамідаденіндинуклеотидфосфатом відновленим (NADPH) – ендоплазматичним ретикулумом і NO-синтазою (NOS), пірогеналом – NADPH-оксидазою лейкоцитів [13].

Сумарну активність NO-синтази (NOS) визначали за різницею концентрації нітрит-йонів до та після інкубації гомогенату в середовищі, що містить аргінін (субстрат NOS) та NADPH [14]. Концентрацію пероксинітрит-йонів у гомогенаті визначали спектрофотометрично [14].

Статистичні розрахунки проводили з використанням програми "StatisticSoft 6.0". Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Уїлка. Якщо дані відповідали нормальному розподілу, то для їх порівняння використовували критерій t Ст'юдента 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 $\cdot\text{O}_2^-$ 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 (табл. 1).

Застосування корвітину за цих умов знижувало генерування $\cdot\text{O}_2^-$ NADPH-залежними ЕТЛ на 18,1% ($p < 0,02$) порівняно з результатом 2-ї групи, але не виявляло суттєвої дії на мітохондріальний ланцюг. Продукування $\cdot\text{O}_2^-$ NADPH-оксидазою лейкоцитів поступалося на 16,7% ($p < 0,02$).

На 14-ту добу після ЧМТ збільшувалося продукування $\cdot\text{O}_2^-$ у м'яких тканинах пародонта NADPH- і NADH-залежними ЕТЛ – на 38,7% ($p < 0,01$) та 76,7% ($p < 0,001$) відповідно. Вироблення $\cdot\text{O}_2^-$ NADH-оксидазою лейкоцитів підвищувалося на 64,1% ($p < 0,001$).

Призначення корвітину за цих умов знижувало генерування $\cdot\text{O}_2^-$ NADPH-залежними ЕТЛ на 20,9% ($p < 0,01$), а мітохондріальним ЕТЛ – на 31,7% ($p < 0,001$) порівняно з результатом 2-ї групи. Продукування $\cdot\text{O}_2^-$ NADPH-оксидазою лейкоцитів поступалося на 35,8% ($p < 0,001$).

Раніше було виявлено, що вироблення $\cdot\text{O}_2^-$ у гомогенаті пародонта NADH- та NADPH-залежними ЕТЛ пов'язано з активацією транскрипційних чинників NF- κ B та AP-1 [2, 15]. Цей процес прискорюється утворенням у тканинах пероксинітрити [16].

Таблиця 1

Вплив корвітину на продукування супероксидного аніон-радикала у тканинах пародонта при введенні різних індукторів за умов системної запальної відповіді, нмоль/с гомогенату (M±m)

Умови дослідів	Введення індукторів генерації супероксидного аніон-радикала		
	NADPH	NADH	Пірогенал
Після системного введення ліпополісахариду <i>S. typhi</i>			
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 корвітину на тлі системного введення ліпополісахариду	14,12±0,70 **	18,19±1,25	1,75±0,08 **
Після відтворення ЧМТ			
Хибнотравмовані тварини	12,84±0,82	15,53±1,21	1,67±0,14
Моделювання експериментальної ЧМТ	17,81±0,72 *	27,44±1,40 *	2,74±0,10 *
Застосування корвітину після моделювання експериментальної ЧМТ	14,09±0,72 **	18,73±1,01**	1,76±0,07 **

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

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

За умов системної запальної реакції, зокрема, спричиненої ЛПС, потужний рівень продукування O_2^- забезпечується залежними від НАДФН ланцюгами транспорту електронів: в реакціях мікросомального окислення (з цитохромом P450) [17] та самою NOS [18]. При надходженні бактеріальних ЛПС, утворення O_2^- лейкоцитарною НАДФН оксидазою закономірно збільшується [19]. Крім ЛПС, ефективними стимуляторами синтезу O_2^- є прозапальні цитокіни, синтез яких залежить від активації NF- κ B [20].

За умов системного введення ЛПС у тканинах пародонта суттєво збільшувалася сумарна активність NOS і концентрація високотоксичної активної форми нітрогену – пероксинітрит (табл. 2), що детально було проаналізовано в нашій попередній публікації [2].

Застосування корвітину за цих умов вірогідно зменшувало сумарну активність NOS у тканинах пародонта на 40,6% ($p < 0,001$) порівняно з даними групи з відтворенням СЗВ. Вміст пероксинітрит-йонів поступався на 13,9% ($p < 0,05$) відповідному значенню 2-ї групи.

Таблиця 2

Вплив корвітину на показники нітрозативного стресу в тканинах пародонта за умов системної запальної відповіді (M±m)

Групи дослідів	Сумарна активність NOS,	Концентрація пероксинітрит-йонів,
	мкмоль(NO_2^-)/хв·г-білка	
Після системного введення ліпополісахариду <i>S. typhi</i>		
Інтактні тварини	4,20±0,22	0,83±0,04
Системне введення ліпополісахариду	10,32±0,50 *	1,08±0,05 *
Застосування корвітину на тлі системного введення ліпополісахариду	6,13±0,58 */**	0,93±0,04 **
Після відтворення ЧМТ		
Хибнотравмовані тварини	4,49±0,19	0,94±0,06
Моделювання експериментальної ЧМТ	11,22±0,32 *	1,44±0,06 *
Застосування корвітину після моделювання експериментальної ЧМТ	6,08±0,43 */**	1,07±0,04 **

На 14-ту добу після ЧМТ в 2,5 раза ($p < 0,001$) збільшувалася сумарна активність NOS у м'яких тканинах пародонта. Спостерігалось зростання концентрації пероксинітрит-йонів на 53,2% ($p < 0,001$).

Призначення корвітину за цих умов знижувало активність NOS у тканинах пародонта на 45,8% ($p < 0,001$) порівняно з даними групи з відтворенням ЧМТ. Вміст пероксинітрит-йонів поступався на 25,7% ($p < 0,001$) відповідному значенню 2-ї групи.

Обмеження окисно-нітрозативного стресу при відтворенні обох моделей СЗВ, за нашим припущенням, може бути пов'язаним саме зі здатністю кверцетину модулювати активність транскрипційних чинників NF- κ B та Nrf2. З одного боку, цей флавоноїд знижує біосинтез компонентів NF- κ B, зокрема, p65 [7], а також пригнічує убіквітинзалежний протеоліз комплексу NF- κ B з інгібі-

торним білком I κ B [8]. З іншого боку, кверцетин може активувати сигнальний шлях Nrf2 - антиоксидант-респонсивний елемент [8].

Пригнічення NF- κ B виключає можливість пакетної експресії низки генів, які кодують пародонтопатогенні сполуки: білки з прооксидантною та запальною дією (gp91 phox, ксантинооксидоредуктаза, індубібельна та нейрональна ізоформи NO-синтази, циклооксигеназа 2, ліпоксигеназа 5 та 12, монооксигенази Cyp7b, Cyp2E1, Cyp2C11), гістолітичні ферменти (колагеназа 1 і 3, стромелізін 1, 2 і 3, желатиназа B) та ін. [20].

Активация Nrf2 впливає на експресію сотень антиоксидантних генних продуктів, які беруть участь у захисті пародонта від прооксидантів [6]. Тому, індуктори Nrf2 можуть бути перспективними засобами лікування пародонтиту, оскільки призначення традиційних антиоксидантів у багатьох випадках не має високого рівня доказовості.

Позитивною характеристикою кверцетину є його здатність одночасно впливати на два ключові транскрипційні чинники, важливі для контролю окисно-нітрозативного стресу, як ланки пародонтиту. Це виявляється у пригніченні NF-κB та активації системи Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент.

Таким чином, застосування водорозчинної форми кверцетину (корвітину) за умов системної запальної відповіді, відтвореної на моделях введення ліпополісахариду *S. typhi* та черепно-мозкової травми, обмежує у м'яких тканинах пародонта шурів ознаки окисно-нітрозативного стресу: знижує продукування супероксидного аніон-радикала, зменшує сумарну активність NO-синтази та концентрацію пероксинітриду.

Література

1. Silva N, Abusleme L, Bravo D et al. Host response mechanisms in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci.* 2015 May-Jun;23(3):329-355.
2. 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 vvedennya lipopolisakharydu *Salmonella typhi* [Influence of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate on the production of reactive oxygen and nitrogen species in tissues of periodontium and salivary glands in rats exposed to *Salmonella typhi* lipopolisaccharide]. *Fiziol Zh.* 2018;64(5):63-9. (Ukrainian)
3. Yelins'ka AM, Akimov OYe, Kostenko VO. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukr Biochim J.* 2019;91(1):80-85.
4. Yelins'ka AM, Kostenko VO. Vplyv inhibitora faktora transkryptsiyi AP-1 na depolimeryzatsiyu bilkiv spoluchnoyi tkanyu parodonta shchuriv za umov systemnoyi zapal'noyi vidpovidi [Influence of AP-1 transcription factor inhibitors on the protein depolymerization in periodontal connective tissue of rats under systemic inflammatory response. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn Ukr med stomatol akad.]. 2018;18(2):335-339. (Ukrainian).
5. Yelins'ka AM, Kostenko VO. Vplyv inhibitora transkryptsynoho faktora STAT-3 na pokaznyky oksyno-nitrozatyvnoho stresu v tkanyakh parodonta shchuriv za umov systemnoho vvedennya lipopolisakharydu [Influence of STAT-3 transcription factor inhibitor on oxidative and nitrosative stress parameters in periodontal tissues of rats exposed to systemic lipopolisaccharide administration. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn Ukr med stomatol akad.]. 2018;18(4):102-106. (Ukrainian).
6. Chiu AV, Saigh MA, McCulloch CA, Glogauer M. The Role of Nrf2 in the Regulation of Periodontal Health and Disease. *J Dent Res.* 2017 Aug;96(9):975-983.
7. Lai WW, Hsu SC, Chueh FS et al. Quercetin inhibits migration and invasion of SAS human oral cancer cells through inhibition of NF-

- κB and matrix metalloproteinase-2/-9 signaling pathways. *Anticancer Res.* 2013 May;33(5):1941-1950.
8. Kang CH, Choi YH, Moon SK et al. Quercetin inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV2 microglial cells by suppressing the NF-κB pathway and activating the Nrf2-dependent HO-1 pathway. *Int Immunopharmacol.* 2013 Nov; 17(3):808-813.
9. Yelins'ka AM, Kostenko VO. Vplyv vodorozchynnoyi formy kvartsetynu na dezintehratsiyu orhanichnoho matryksu parodonta shchuriv za umov systemnoho vvedennya lipopolisakharydu *Salmonella typhi* [Effect of a water-soluble form of quercetin on the disintegration of periodontal organic matrix in rats exposed to the systemic administration of *Salmonella typhi* lipopolysaccharide]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn Ukr med stomatol akad.* 2019;19(1):56-60. (Ukrainian).
10. Yelins'ka AM, Starchenko II, Kostenko VO. Vplyv modulyatoriv redokshchutlyvykh transkryptsynnykh chynnykiv na patomorfolohichni zminy parodonta shchuriv za umov systemnoyi zapal'noyi vidpovidi [Effect of modulators of redox-sensitive transcriptional transcription factors on morphological changes in periodontium of rats during system inflammatory response]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn Ukr med stomatol akad.* 2019;19(3):127-132. (Ukrainian).
11. Khmil' DO, Kostenko VO. Poyednany vplyv l-arhininu ta vodorozchynnoyi formy kvartsetynu na markery oksyno-nitrozatyvnoho stresu v shkiri shchuriv za umov nadyshkovoho nadkhodzheniya v orhanizm nitratu natriyu [Combined effect of L-arginine and water-soluble form of quercetin on markers of oxidative-nitrosative stress in skin of rats exposed to excessive sodium nitrate]. *Fiziol Zh.* 2017; 63(6):53-59. (Ukrainian)
12. Yelsky VN, Zyablitsev SV. Modelirovaniye cherepno-mozgovoy travmy [Modeling of a craniocerebral injury]. *Donetsk;* 2008. 140 p. (Russian)
13. Kostenko VO, Tsebrzhinskii OI. Produktsiya superoksydnoho anion-radykala ta oksydu azotu u tkany niyrok 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).
14. Akimov OYe, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J.* 2016; 88(6):70-75.
15. Yelins'ka AM, Akimov OYe, Kostenko VO. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukr Biochim J.* 2019;91(1):80-85.
16. Bohdanov AV, Hryshko YuM, Kostenko VO. Mechanisms of nitroxide-ergic dysregulation in periodontal tissues of rats under combined excessive sodium nitrate and fluoride intake. *Wiad Lek.* 2016;69(3, pt 2):457-461.
17. Im SC, Waskell L. The interaction of microsomal cytochrome P450 2B4 with its redox partners, cytochrome P450 reductase and cytochrome b(5). *Arch Biochem Biophys.* 2011;507(1):144-53.
18. Luo S, Lei H, Qin H, Xia Y. Molecular mechanisms of endothelial NO synthase uncoupling. *Curr Pharm Des.* 2014;20(22):3548-3553.
19. Cachat J, Deffert C, Hugues S, Krause KH. Phagocyte NADPH oxidase and specific immunity. *Clin Sci (Lond).* 2015 May 1;128(10):635-648.
20. 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):350-356.

Реферат

КВЕРЦЕТИН ОГРАНИЧИВАЕТ РАЗВИТИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-НИТРОЗАТИВНОГО СТРЕССА В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА В УСЛОВИЯХ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЕЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Елинская А.Н., Назаренко С.Н., Костенко В.А.

Ключевые слова: кверцетин, липополисахарид-индуцированный системный воспалительный ответ, черепно-мозговая травма, окислительно-нитрозативный стресс, пародонт.

Исследовано влияние водорастворимой формы кверцетина (корвитина) на показатели окислительно-нитрозативного стресса в мягких тканях пародонта крыс в условиях воспроизведения 2-х моделей системного воспалительного ответа: 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), а также на 14 сутки после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) средней степени тяжести. Применение корвитина в дозе 500 мг/кг (10 мг/кг в пересчете на кверцетин) раз в 3-е суток, начиная с 30-го дня эксперимента с применением пирогенала, снижало генерирование супероксидно-

го анион-радикала (O_2^-) NADPH-зависимыми электронно-транспортными цепями (эндоплазматическим ретикулумом и NO-синтазой) на 18,1%, но не проявляло существенного действия на митохондриальную цепь. Выработка O_2^- NADPH-оксидазой лейкоцитов падала на 16,7%. Суммарная активность NO-синтазы (NOS) в тканях пародонта уменьшалась на 40,6%, а содержание пероксинитрит-

ионов уступало на 13,9% результату групи, получавшей пирогенал. Назначение корвитина в дозе 500 мг/кг в течение 7-суток после воспроизведения ЧМТ снижало на 14 сутки посттравматического

периода генерирование O_2^- NADPH-зависимыми цепями на 20,9%, митохондриями - на 31,7%, NADPH-оксидазой лейкоцитов – на 35,8%. Активность NOS в тканях пародонта уменьшалась на 45,8%, содержание пероксинитрит-ионов уступало на 25,7% значению группы с ЧМТ. Сделан вывод, что применение водорастворимой формы кверцетина в условиях системного воспалительного ответа ограничивает в мягких тканях пародонта признаки окислительно-нитрозативного стресса.

Summary

QUERCETIN LIMITS THE DEVELOPMENT OF OXIDATIVE-NITROSATIVE STRESS IN PERIODONTAL TISSUES IN DIFFERENT MODELS SIMULATING SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE

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

Key words: quercetin, lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response, craniocerebral injury, oxidative-nitrosative stress, periodontium.

The study was carried out to investigate the effect produced by water-soluble form of quercetin (corvitin) on the indices of the development of oxidative-nitrosative stress in periodontal soft tissues of rats subjected to systemic inflammatory response. This condition was simulated by using two models: one was induced by the *Salmonella typhi* lipopolysaccharide (LPS) administration (in a dose of 0.4 μg / kg of body wt three times through the 1st week and once a week for the next 7 weeks), as well as on the 14th day after a moderate craniocerebral injury (CCI). Applying corvitin in a dose of 500 μg / kg (10 μg / kg recalculated as quercetin) every third day starting from the 30th day of the experiment with the use of pyrogenalum reduced the produc-

tion of superoxide anion radical (O_2^-) by NADPH-dependent electron transport chains (endoplasmic reticulum and NO-synthase) by 18.1%, but did not considerably affect the mitochondrial chain. O_2^- production by leukocyte NADPH-oxidase was by 16.7% lower. The total NO synthase (NOS) activity in periodontal tissues decreased by 40.6%, and the content of peroxynitrite ions was inferior to the relevant result of the group received pyrogenalum by 13.9%. Administration of corvitin in a dose of 500 mg/kg for 7 days after CCI model-

ing reduced the (O_2^-) production by NADPH-dependent chains by 20.9%, and by mitochondria by 31.7% on the 14th day of post-traumatic period. O_2^- production by leukocyte NADPH-oxidase was by 35.8% lower. NOS activity in periodontal tissues decreased by 45.8%, the content of peroxynitrite ions was inferior to the relevant value in the group with modeled CCI by 25.7%. This suggests the conclusion that applying water-soluble form of quercetin in conditions of systemic inflammatory response limits the signs of oxidative-nitrosative stress in periodontal soft tissues of rats.