

DOI 10.31718/2077-1096.20.1.13  
УДК 616.314.17+611.018.2:599.323.4

Єлінська А.М., Костенко В.О.

## ПОЄДНАНА ДІЯ КВЕРЦЕТИНУ ТА МОДУЛЯТОРІВ РЕДОКСЧУТЛИВИХ ЧИННИКІВ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ, ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО МЕТАБОЛІЗМУ В КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВНУТРІШНЬООЧЕРЕВИННОГО ТА ВНУТРІШНЬОЯСЕННОГО ВВЕДЕННЯ ЛІПОПОЛІСАХАРИДУ *SALMONELLA TYPHI*

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

*В експерименті на 70 білих щурах досліджено вплив водорозчинної форми кверцетину та модуляторів транскрипційних чинників AP-1 та Nrf2 на показники системної запальної відповіді (СЗВ), вуглеводного та ліпідного метаболізму в крові за умов внутрішньоочеревинного та внутрішньоясенного введення ліпополісахариду (ЛПС) *S. typhi*. Тварини були розподілені на 7 груп: 1-ша – інтактні; 2-га – після комбінованого системного і місцевого введення ЛПС – пірогеналу; 3-тя, 4-та та 5-та групи – тварини, яким внутрішньоочеревинно вводили відповідно ін'єкції водорозчинного комплексу кверцетину з полівінілпіролідом (корвітин) у дозі 100 мг/кг (10 мг/кг у перерахунку на кверцетин), інгібітора активації AP-1 SR 11302 (в дозі 1 мг/кг) та індуктора сигнального шляху Keap1 / Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент (ARE) епігалокатехін-3-галату (EGCG, в дозі 21,1 мг/кг) 3 рази на тиждень, починаючи з 30 доби відтворення СЗВ; 6-та та 7-ма групи щурів зазнавали комбіновані впливи: кверцетин + SR 11302 та кверцетин + EGCG відповідно. Показано, що застосування кверцетину разом з SR 11302, або EGCG, при системному та місцевому введенні ліпополісахариду *S. typhi* більш ефективно попереджає утворення маркера СЗВ – церулоплазміну, вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів у крові щурів та підвищує її антиоксидантний потенціал, ніж це відбувається при окремому застосуванні цих препаратів. Комбінування кверцетину з SR 11302, або EGCG, за умов експерименту більш ефективно коригує порушення вуглеводного обміну (гіперінсулінемію, інсулінорезистентність), ніж це відбувається при окремому застосуванні препаратів, але не виявляє суттєвого синергізму при корекції дисліпопротеїнемії.*

Ключові слова: системна запальна відповідь, гострий гінгівіт, модулятори редоксчутливих транскрипційних чинників NF-κB та Nrf2, кверцетин, епігалокатехін-3-галат, вуглеводний та ліпідний обмін.

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

Відомо, що перманентна активація редоксчутливих факторів транскрипції відіграє провідну роль у патогенезі низки загальних захворювань, що супроводжуються розвитком системної запальної відповіді (СЗВ) (метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу, серцево-судинної патології, злоякісних пухлин та ін.), а також хронічного генералізованого пародонтиту [1-3].

Нещодавно нами показано, що активація транскрипційних чинників NF-κB і AP-1 може розглядатися як детермінанта патологічної системи, що призводить до дизрегуляції окисного метаболізму та дезорганізації сполучної тканини пародонта. Застосування інгібіторів активації цих факторів (амонію піролідіндитіокарбамату, водорозчинної форми кверцетину, SR 11302) за умов СЗВ зменшує у тканинах пародонта щурів розвиток окисно-нітрозативного стресу, обмежує деполімеризацію колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів, знижує резорбцію альвеолярного відростка щелеп та інші морфологічні ознаки пародонтиту [4-8]. Використання індуктора антагоністичної до NF-κB-сигнального шляху системи Keap1 / Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент (ARE) епігалокатехін-3-галату на тлі моделювання СЗВ, навпаки, обмежує у м'яких і кістковій тканинах пародонта колагеноліз, деполімеризацію протеогліканів і сіалоглікопротеїнів, покращує морфологічну картину запально-

деструктивних процесів у пародонті [9, 10].

Проте недостатньо з'ясованим залишається вплив модуляторів редоксчутливих чинників транскрипції на загальні показники, що характеризують СЗВ та загальний метаболізм організму ссавців, за умов поєданого системного та місцевого введення флогогенного агенту – ліпополісахариду (ЛПС) *Salmonella typhi*.

Метою роботи було вивчення впливу водорозчинної форми кверцетину та модуляторів транскрипційних чинників AP-1 та Nrf2 на показники СЗВ, вуглеводного та ліпідного метаболізму в крові щурів за умов внутрішньоочеревинного та внутрішньоясенного введення ЛПС *S. typhi*.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження були проведені на 70 білих щурах лінії Вістар масою 180-220 г, розподілених на 7 груп по 10 тварин: 1-ша – інтактні тварини (контроль I); 2-га - щури після комбінованого системного і місцевого введення ЛПС – пірогеналу (контроль II); 3-тя, 4-та та 5-та групи – тварин, яким внутрішньоочеревинно вводили відповідно ін'єкції водорозчинного комплексу кверцетину з полівінілпіролідом – корвітину (виробництво ЗАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна) у дозі 100 мг/кг (10 мг/кг у перерахунку на кверцетин) [11], інгібітора активації AP-1 SR 11302 (виробництво "Tocris Bioscience", Велика Британія) в

дозі 1 мг/кг [12] та індуктора сигнального шляху Keap1 / Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галату – EGCG (виробництво “Sigma-Aldrich, Inc.”, США) в дозі 21.1 мг/кг 3 рази на тиждень, починаючи з 30 доби відтворення СЗВ [13]; 6-та та 7-ма групи щурів зазнавали комбіновані впливи: кверцетин + SR 11302 та кверцетин + EGCG відповідно.

Пірогенал (фірма «Медгамал», Росія) вводили внутрішньоочеревинно (в дозі 0.4 мкг/кг маси протягом 1-го тижня 3 рази, протягом наступних 7-ми тижнів – 1 раз у тиждень [4]) та місцево (модель гострого гінгівіту – одноразово в дозі 1 мкг/кг, рівномірно розподілений на 4 ін'єкції в ясна на рівні 2-х молярів за 7 днів до забою) [14].

Тварин декапітували під ефірним наркозом, дотримуючись принципів біомедичної етики. Концентрацію прозапального цитокіну – інтерлейкіну-6 (IL-6) та фактора некрозу пухлини-α (TNF-α) у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору Rat TNFα ELISA Kit (виробництво MyBioSource.com, США). Вміст церулоплазміну у сироватці крові досліджували методом, який оснований на окисненні *l*-фенілендіаміну, що відбувається за участю церулоплазміну [15].

Рівень пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у крові оцінювали за концентрацією ТБК-реактивів [15]. Стан антиоксидантної системи оцінювали шляхом визначення приросту концентрації ТБК-реактивів за час 1.5-годинної інкубації тканин у прооксидантному залізоаскорбатному буферному розчині.

Концентрацію глюкози (глюкозооксидазним методом), загального холестеролу (ХС), триацилгліцеролів (ТАГ) та холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) у сироватці крові визначали за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна).

Концентрацію інсуліну у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору Rat Insulin ELISA Kit (“MyBioSource”, США).

Вміст холестеролу ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (ХС-ЛПНЩ і ХС-ЛПДНЩ) розраховували за формулою Фридвальда: ХС-ЛПНЩ = Загальний ХС – (ХС-ЛПВЩ + ТАГ/2.2) ; ХС-ЛПДНЩ = ТАГ/2.2. Індекс інсулінорезистентності HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) розраховували за формулою: HOMA-IR = глюкоза натще (ммоль/л) x x інсулін натще (мкОд/мл) / 22.5.

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

#### Результати дослідження та їх обговорення

Поєднане системне і місцеве введення ЛПС *S. typhi* призводило до значного підвищення в сироватці крові концентрації TNF-α та білка гострої фази запалення церулоплазміну (таблиця 1) порівняно зі значеннями 1-ї групи.

Окреме введення кверцетину, SR 11302 та EGCG за умов місцевого та системного введення ЛПС вірогідно знижувало концентрацію у сироватці крові TNF-α на 32.5; 20.6 та 28.7%, а церулоплазміну - на 21.9; 24.8 та 29.1% порівняно з відповідними результатами контролю II.

Таблиця 1  
Поєднана дія кверцетину з SR 11302 та епігалокатехін-3-галатом на маркери системної запальної відповіді при місцевому та системному введенні ліпополісахариду *S. typhi* (M±m, n=35)

Схема досліджу	TNF-α, нг/мл	Церулоплазмін, мг/л
Контроль I (інтактні тварини)	33.3±2.8	217.5±8.0
Контроль II (поєднане системне та місцеве введення ЛПС)	62.7±4.5 *	419.1±14.9 *
+ кверцетин	42.3±2.9 **	327.3±4.9 */**
+ SR 11302	49.8±2.8 */**	315.0±8.3 */**
+ EGCG	44.7±2.9 */**	297.0±10.9 */**
+ кверцетин + SR 11302	35.3±3.9 **/****	213.3±3.2 **/****/****
+ кверцетин + EGCG	37.8±4.4 **	215.1±6.5 **/****/****

Примітка (тут і далі): \*  $p < 0.05$  порівняно з контролем I; \*\*  $p < 0.05$  порівняно з контролем II; \*\*\*  $p < 0.05$  порівняно зі значенням тварин з окремим застосуванням кверцетину за умов системного та місцевого введення ЛПС *S. typhi*; \*\*\*\*  $p < 0.05$  порівняно зі значенням тварин з окремим застосуванням SR 11302 (або EGCG) за умов системного та місцевого введення ЛПС *S. typhi*.

Сукупна дія кверцетину та SR 11302 за умов експерименту також супроводжувалася суттєвим зменшенням концентрації у сироватці крові TNF-α, яка на 29.1% поступалася значенню групи з окремим введенням SR 11302. Вміст церулоплазміну в сироватці крові був вірогідно нижчим на 34.8 та 32.3% порівняно з відповідними результатами груп з окремим введенням кверцетину та SR 11302.

При поєднаній дії кверцетину разом з EGCG при системному і місцевому введенні ЛПС концентрація TNF-α суттєво не відрізнялася від даних груп з окремим застосуванням препаратів. Вміст церулоплазміну в сироватці крові був вірогідно нижчим на 34.3 та 27.6% порівняно з відповідними значеннями груп з окремим введенням кверцетину та EGCG.

Окреме введення кверцетину, SR 11302 та

EGCG за цих умов (таблиця 2) вірогідно знижувало концентрацію ТБК-активних сполук у крові до її інкубації: на 20.1; 18.4 та 19.0% порівняно з відповідними результатами контролю II. Концентрація ТБК-активних сполук після інкубації крові при застосуванні названих препаратів також ві-

рогідно зменшувалася: на 29.9; 28.8 та 29.5%, а приріст - на 35.8; 35.0 та 35.6% порівняно з відповідними результатами контролю II. Це підтверджує антиоксидантні властивості модуляторів редоксчутливих транскрипційних чинників, що вивчалися.

Таблиця 2  
Поєднана дія кверцетину з SR 11302 та епігалокатехін-3-галатом на концентрацію вторинних продуктів ПОЛ у крові при місцевому та системному введенні ліпополісахариду *S. typhi* (M±m, n=35)

Схема досліджу	Концентрація ТБК-реактивів, мкмоль/л		
	До інкубації	Після інкубації	Приріст
Контроль I (інтактні тварини)	12.55±0.84	31.83±1.77	19.28±1.20
Контроль II (поєднане системне та місцеве введення ЛПС)	22.69±0.45 *	61.15±2.04 *	38.46±2.33 *
+ кверцетин	18.13±0.65 */**	42.84±1.30 */**	24.71±0.80 */**
+ SR 11302	18.51±0.4 */**	43.51±0.69 */**	25.00±0.33 */**
+ EGCG	18.37±0.43 */**	43.13±0.25 */**	24.76±0.25 */**
+ кверцетин + SR 11302	11.87±0.41 **/****/*****	27.36±1.25 **/****/*****	15.48±1.01 **/****/*****
+ кверцетин + EGCG	11.92±1.13 **/****/*****	27.88±1.98 **/****/*****	15.96±0.98 **/****/*****

Комбінування кверцетину з SR 11302 за умов експерименту також супроводжувалося суттєвим зменшенням концентрацій ТБК-реактивів до та після інкубації крові, які на 34.5 і 35.9% та на 36.1 і 37.1% поступалися відповідним значенням груп з окремим введенням кверцетину та SR 11302. При цьому приріст концентрації цих сполук за час інкубації також вірогідно зменшувався – на 37.4 та 38.1% щодо значень груп порівняння.

При поєднаній дії кверцетину разом з EGCG при системному і місцевому введенні ЛПС також вірогідно зменшувалася концентрація ТБК-активних сполук у крові до та після її інкубації,

яка на 34.3 і 35.1% та на 34.9 і 35.4% поступалася відповідним значенням груп з окремим введенням кверцетину та EGCG. Приріст концентрації цих сполук за час інкубації також вірогідно поступався (на 35.4 та 35.5%) відповідним результатам груп порівняння.

Окреме введення кверцетину, SR 11302 та EGCG за умов місцевого та системного введення ЛПС (таблиця 3) вірогідно знижувало концентрацію інсуліну в сироватці крові на 41.2; 41.0 та 39.4% порівняно з відповідними результатами контролю II. Індекс НОМА-IR достовірно зменшувався на 48.1; 41.9 та 38.8% щодо результатів групи порівняння.

Таблиця 3  
Поєднана дія кверцетину з SR 11302 та епігалокатехін-3-галатом на показники вуглеводного обміну в сироватці крові при місцевому та системному введенні ліпополісахариду *S. typhi* (M±m, n=35)

Схема досліджу	Показники		
	Концентрація глюкози, ммоль/л	Концентрація інсуліну, мкОд/мл	Індекс НОМА-IR
Контроль I (інтактні тварини)	5.35±0.22	1.55±0.40	0.37±0.09
Контроль II (поєднане системне та місцеве введення ЛПС)	5.64±0.09	5.15±0.30 *	1.29±0.06 *
+ кверцетин	5.65±0.15	3.03±0.29 */**	0.76±0.08 */**
+ SR 11302	5.56±0.07	3.04±0.27 */**	0.75±0.06 */**
+ EGCG	5.68±0.14	3.12±0.18 */**	0.79±0.05 */**
+ кверцетин + SR 11302	5.28±0.15	2.08±0.22 **/****/*****	0.49±0.06 **/****/*****
+ кверцетин + EGCG	5.36±0.18	2.35±0.24 **/****/*****	0.56±0.06 **/****/*****

Комбінована дія кверцетину з SR 11302 за умов експерименту також супроводжувалася суттєвим зменшенням концентрації інсуліну в сироватці крові та індексу НОМА-IR, які на 31.4 і 31.6 % та на 35.5 і 34.7% поступалися відповідним значенням груп з окремим введенням кверцетину та SR 11302

При поєднаній дії кверцетину разом з EGCG при системному і місцевому введенні ЛПС концентрація інсуліну в сироватці крові та індекс НОМА-IR істотно не відрізнялися від результатів групи з окремим застосуванням водорозчинної

форми кверцетину, але на 24.7% (p<0.05) та 29.1% (p<0.02) поступалися відповідним значенням групи з окремим введенням EGCG.

Окреме введення кверцетину, SR 11302 та EGCG за умов місцевого та системного введення ЛПС (таблиця 4) вірогідно підвищувало концентрацію ХС-ЛПВЩ в сироватці крові на 85.7; 62.9% та вдвічі порівняно з відповідними результатами контролю II.

Таблиця 4  
 Поєднана дія кверцетину з SR 11302 та епігалокатехін-3-галатом на показники ліпідного спектру крові при місцевому та системному введенні ліпополісахариду *S. typhi* (M±m, n=35)

Схема досліджу	Показники				
	Холестерол, ммоль/л				ТАГ, ммоль/л
	Загальний	ЛПВЩ	ЛПНЩ	ЛПДНЩ	
Контроль I (інтактні тварини)	1.93 ±0.27	0.58 ±0.06	1.02 ±0.28	0.33 ±0.03	0.72 ±0.07
Контроль II (поєднане системне та місцеве введення ЛПС)	2.45 ±0.26	0.35 ±0.04 *	1.37 ±0.24	0.73 ±0.05 *	1.60 ±0.10 *
+ кверцетин	1.87 ±0.17	0.66 ±0.06 **	0.82 ±0.23	0.39 ±0.04 **	0.87 ±0.08 **
+ SR 11302	2.07 ±0.31	0.57 ±0.05 **	0.86 ±0.30	0.64 ±0.06 *	1.41 ±0.14 *
+ EGCG	2.00 ±0.24	0.71 ±0.07 **	0.95 ±0.23	0.34 ±0.05 **	0.75 ±0.11 **
+ кверцетин + SR 11302	1.61 ±0.15	0.62 ±0.04 **	0.65 ±0.15	0.64 ±0.03 **/****	0.74 ±0.07 **/****
+ кверцетин + EGCG	1.71 ±0.20	0.50 ±0.05 **/****	0.86 ±0.24	0.35 ±0.04 **	0.78 ±0.09 **

При застосуванні SR 11302 не виявлено суттєвих змін вмісту ХС-ЛПДНЩ і ТАГ у сироватці крові за умов експерименту, проте призначення кверцетину та EGCG достовірно зменшувало концентрацію ХС-ЛПДНЩ – на 46.6 та 53.4% відповідно, а ТАГ – на 45.6 та 53.1% порівняно з відповідними результатами контролю II.

Сукупна дія кверцетину та SR 11302 за умов експерименту також супроводжувалася суттєвим підвищенням вмісту ХС-ЛПВЩ та зменшенням ХС-ЛПДНЩ і ТАГ. Однак вірогідних відмінностей цих показників з даними групи з окремим введенням кверцетину не виявлено, проте спостерігалось зменшення концентрацій ХС-ЛПДНЩ і ТАГ на 46.8 і 47.5% відповідно порівняно зі значеннями групи з окремим застосуванням SR 11302.

При поєднаній дії кверцетину разом з EGCG при системному і місцевому введенні ЛПС вміст ХС-ЛПВЩ перевищував на 29.6% (p<0.05) показник групи з окремим застосуванням EGCG. Концентрації ХС-ЛПДНЩ і ТАГ істотно не відрізнялися від результатів груп з окремим введенням кверцетину та EGCG.

Раніше нами було показано ефективність корекції метаболічних та структурних порушень пародонта за умов системного та місцевого введення ЛПС *S. typhi* при комбінованому впливі кверцетину з EGCG, або кверцетину з SR 11302. За цих умов комбінування водорозчинної форми кверцетину з EGCG у більшій обмежує в м'яких тканинах пародонта продукування супероксидного аніон-радикала, покращує індекс спряження конститутивних ізоформ NO-синтази, зменшує активність її індуцибельного ізоферменту, концентрацію пероксинітрит-іонів і вторинних продуктів ПОЛ, ніж це відбувається при окремому застосуванні цих препаратів [16]. Поєднане призначення водорозчинної форми кверцетину з інгібітором активації AP-1 SR 11302, або індуктором системи Keap1 / Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галатом, при системному та місцевому введенні ЛПС *S. typhi*, за нашими даними, є більш ефек-

тивним засобом корекції деполімеризації колагенових і неколагенових компонентів органічного матриксу пародонта, ніж це відбувається при окремому застосуванні цих препаратів [17, 18]. Проте, згідно з результатами цього дослідження, позитивні структурно-метаболічні зміни у пародонті при застосуванні модуляторів наведених редоксчутливих чинників транскрипції можуть бути пов'язані не лише з відновленням місцевих порушень, але і корекцією показників СЗВ та загального вуглеводного обміну, що попереджає хронізацію запального процесу в тканинах пародонта.

### Висновки

1. Застосування водорозчинної форми кверцетину разом з інгібітором активації AP-1 SR 11302, або індуктором системи Keap1 / Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галатом, при системному та місцевому введенні ліпополісахариду *S. typhi* більш ефективно попереджає утворення маркеру системної запальної відповіді – церулоплазміну, вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів у крові щурів та підвищує її антиоксидантний потенціал, ніж це відбувається при окремому застосуванні цих препаратів.

2. Комбінування водорозчинної форми кверцетину з інгібітором активації AP-1 SR 11302, або індуктором системи Keap1 / Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галатом, при системному та місцевому введенні ліпополісахариду *S. typhi* більш ефективно коригує порушення вуглеводного обміну (гіперінсулінемію, інсулінорезистентність), ніж це відбувається при окремому застосуванні препаратів.

3. Призначення водорозчинної форми кверцетину разом з інгібітором активації AP-1 SR 11302, або індуктором системи Keap1 / Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галатом, при системному та місцевому введенні ліпополісахариду *S. typhi* не виявляє суттєвого синергізму при корекції дисліпопротеїнемії.

Література

- 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.
- Ljashenko LI, Denisenko SV, Kostenko VA. Rol' transkryptsynoho yadernoho faktora kappa B u mekhanizмах porushen' vil'noradykal'nykh protsesiv i dezorhanizatsiyi spoluchnoyi tkanyny parodonta za umov eksperymental'noho metabolichnoho syndromu [The role of transcription nuclear factor kB 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).
- Ma Q. Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2013;53:401-426.
- 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 ekologii ta medytsyny*. 2017;21(3-4):51-54.
- Yelins'ka AM, Kostenko VO. Vplyv inhibitora faktora transkryptsiyi AP-1 na depolimeryzatsiyu bilkiv spoluchnoyi tkanyny 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: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi*. 2018;18(2):335-339. (Ukrainian).
- Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Vplyv pirolydytiokarbamatu amoniuyu na produktsiyu aktyvnykh form kysnyu i azotu v tkanynakh parodonta ta slynykh zaloz shchuriv za umov systemnoho vvedennya 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):63-69. (Ukrainian)
- 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.
- Yelins'ka AM, Kostenko VO. Vplyv vodorozchynnoyi formy kvertsetynu 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: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi*. 2019;19(1):56-60. (Ukrainian).
- Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Epigallocatechin-3-gallate prevents disruption of connective tissue in periodontium and salivary glands of rats during systemic inflammation. *Wiad Lek*. 2018;71(4):869-873.
- Yelins'ka AM, Starchenko II, Kostenko VO. Vplyv modulyatoriv redokschutlyvykh transkryptsyinykh 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: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi*. 2019;19(3):127-132. (Ukrainian).
- Khmil' DO, Kostenko VO. Poyednany vplyv L-arhininu ta vodorozchynnoyi formy kvertsetynu na markery oksyno-nitrozatyvnoho stresu v shkiri shchuriv za umov nadlyshkovoho 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).
- Sun Y, Lin Z, Liu CH et al. Inflammatory signals from photoreceptor modulate pathological retinal angiogenesis via c-Fos. *J Exp Med*. 2017 Jun 5;214(6):1753-1767.
- Ramachandran B, Jayavelu S, Murhekar K, Rajkumar T. Repeated dose studies with pure Epigallocatechin-3-gallate demonstrated dose and route dependant hepatotoxicity with associated dyslipidemia. *Toxicol Rep*. 2016 Mar 5;3:336-345.
- Rogers JE, Li F, Coatney DD, Rossa C et al. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* lipopolysaccharide-mediated experimental bone loss model for aggressive periodontitis. *J Periodontol*. 2007 Mar;78(3):550-558.
- Kaydashev IP, editor. *Metody klinichnykh ta eksperymental'nykh doslidzhen' v medytsyni* [Methods of clinical and experimental research in medicine]. Poltava; 2003. 320 p. (Ukrainian)
- Yelins'ka AM, Liashenko LI, Kostenko VO. Quercetin potentiates antiradical properties of epigallocatechin-3-gallate in periodontium of rats under systemic and local administration of lipopolisaccharide of *Salmonella typhi*. *Wiad Lek*. 2019;72(8):1499-1503.
- Yelins'ka AM, Kostenko VO. Poyednana diya vodorozchynnoyi formy kvertsetynu ta inhibitora transkryptsyinoho chynnyka AP-1 na dezintehratsiyu orhanichnoho matryksu parodonta shchuriv za umov systemnoho ta lokal'noho vvedennya lipopolisakharydu [Co-effect produced by water-soluble form of quercetin and inhibitor of AP-1 transcription factor on disintegration of periodontium organic matrix in rats during systemic and local administration of *Salmonella typhi* lipopolysaccharide]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi*. 2019;19(2):110-113. (Ukrainian).
- Yelins'ka AM, Kostenko VO. Synergistic effect of quercetin and epigallocatechin-3-gallate as a agents for correction of connective tissue disruption in rats' periodontium under systemic and local administration of lipopolisaccharide of *Salmonella typhi*. *Problemy ekologii ta medytsyny*. 2019;23(5-6):42-44.

Реферат

СОЧЕТАННОЕ ДЕЙСТВИЕ КВЕРЦЕТИНА И МОДУЛЯТОРОВ РЕДОКСЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА, УГЛЕВОДНОГО И ЛИПИДНОГО МЕТАБОЛИЗМА В КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ВНУТРИБРЮШИННОГО И ВНУТРИДЕСНЕВОГО ВВЕДЕНИЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА SALMONELLA TYPHI

Елинская А.Н., Костенко В.А.

Ключевые слова: системный воспалительный ответ, острый гингивит, модуляторы редоксчувствительных транскрипционных факторов NF-κB и Nrf2, кверцетин, эпигаллокатехин-3-галлат, углеводный и липидный обмен.

В эксперименте на 70 белых крысах исследовано влияние водорастворимой формы кверцетина и модуляторов транскрипционных факторов AP-1 и Nrf2 на показатели системного воспалительного ответа (СВО), углеводного и липидного метаболизма в крови в условиях внутрибрюшинного и внутридесневого введения липополисахарида (ЛПС) *S. typhi*. Животные были разделены на 7 групп: 1-я - интактные; 2-я - после комбинированного системного и местного введения ЛПС – пирогенала; 3-я, 4-я и 5-я группы - животные, которым внутрибрюшинно вводили соответственно инъекции водорастворимого комплекса кверцетина с поливинилпирролидоном (корвитина) в дозе 100 мг/кг (10 мг/кг в пересчете на кверцетин), ингибитора активации AP-1 SR 11302 (в дозе 1 мг/кг) и индуктора сигнального пути Keap1 / Nrf2 / антиоксидант-респонсивный элемент (ARE) эпигаллокатехин-3-галлата (EGCG, в дозе 21,1 мг/кг) 3 раза в неделю, начиная с 30 суток воспроизведения СВО; 6-и 7-я группы крыс подвергались комбинированным воздействиям: кверцетин + SR 11302 и кверцетин + EGCG соответственно. Показано, что применение кверцетина вместе с SR 11302, или EGCG, при системном и местном введении липополисахарида *S. typhi* более эффективно предупреждает образование маркера СВО - церулоплазмина, вторичных продуктов пероксидного окисления липидов в крови крыс и повышает ее антиоксидантный потенциал, чем это происходит при отдельном применении этих препаратов. Комбинирование кверцетина с SR 11302, или EGCG, в условиях эксперимента более эффективно корригирует нарушения углеводного обмена (гиперинсулинемию, инсулинорезистентность), чем это происходит при отдельном применении препаратов, но не выявляет существенного синергизма при коррекции дислипотеинемии.

### Summary

COMBINED EFFECTS OF QUERCETIN AND MODULATORS OF REDOX SENSITIVE FACTORS ON THE INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE, CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM IN RATS EXPOSED TO INTRAPERITONEAL AND INTRAGINGIVAL ADMINISTRATION OF SALMONELLA TYPHI LIPOPOLYSACCHARIDE  
Yelins'ka A.M., Kostenko V.O.

Key words: systemic inflammatory response, acute gingivitis, modulators of redox-sensitive transcription factors NF- $\kappa$ B and Nrf2, quercetin, epigallocatechin-3-gallate, carbohydrate and lipid metabolism.

The experiment on 70 white rats was designed to investigate the effects of a water-soluble form of quercetin and modulators of AP-1 and Nrf2 transcription factors on the blood indicators of the systemic inflammatory response (SIR), and carbohydrate and lipid metabolism under the conditions of intraperitoneal and intra-gingival administration of *S. typhi* lipopolysaccharide (LPS). The animals were divided into 7 groups: the 1st group consisted of intact rats; the 2nd group included animals exposed to combined systemic and local administration of LPS - pyrogenal; the 3rd, 4th and 5th groups included the animals who were respectively injected with water-soluble complex of quercetin and polyvinylpyrrolidone (corvitin) in a dose of 100 mg/kg (10 mg/kg in terms of quercetin), an inhibitor of activation of AP-1 SR 11302 (in a dose of 1 mg / kg) and Keap1 / Nrf2 / antioxidant-responsive element (ARE) signaling pathway inducer epigallocatechin-3-gallate (EGCG, in a dose of 21.1 mg / kg) 3 times a week, starting on the 30<sup>th</sup> day since the experiment modeling. The 6th and 7th groups of the rats were subjected to combined effects of quercetin + SR 11302 and quercetin + EGCG, respectively. The study has demonstrated the combination of quercetin and SR 11302, or EGCG, in systemic and local administration of *S. typhi* lipopolysaccharide more effectively prevents the production of ceruloplasmin, a SIR marker, by-products of lipid peroxidation in rats' blood, as well as increases its antioxidant potential compared to the separate application of these drugs. The combination of quercetin and SR 11302, or EGCG, under the experimental conditions has been found out to more effectively correct carbohydrate metabolism disorders (hyperinsulinemia, insulin resistance) than this occurs under separate usage of the agents, but does not reveal significant synergism in the correction of dyslipoproteinemia.

DOI 10.31718/2077-1096.20.1.18

УДК 615.25:615.27:57.84

Єрмоленко Т.І., Шаповал О.М., Кривошапка О.В.

### АКТИВНІСТЬ В КРОВІ ФЕРМЕНТІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ЯК МАРКЕР НЕФРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ НАТРІЄВОЇ СОЛІ ПОЛІ-(2,5-ДИГІДРОКСИФЕНІЛЕН)-4-ТІОСУЛЬФОКИСЛОТИ

Харківський національний медичний університет, м. Харків

*В статті наведено визначення активності в крові ферментів каталази та супероксиддисмутази як маркерів нефропротекторної дії препарату натрієвої солі полі-(2,5-дигідроксифенілен)-4-тіосульфокислоти в умовах етиленгліколевого й гліцеролового гострого пошкодження нирок та гентаміцинової нефропатії. В дослідженні використовували 96 білих статевозрілих безпородних нелінійних щурів масою 180-200 г. Моделі патології нирок у щурів відтворювали згідно з методичними рекомендаціями МОЗ України. Визначення активності в крові супероксиддисмутази та каталази визначали спектрофотометрично стандартними методами. Встановлено, що в патогенезі етиленгліколевого й гліцеролового гострого пошкодження нирок та гентаміцинової нефропатії грає значну роль оксидативний стрес, про який свідчать достовірні зміни в системі антиоксидантного захисту – пригнічення активності ключових ферментів супероксиддисмутази та каталази. Встановлено, що в умовах гострого пошкодження дослідний препарат натрієва сіль полі-(2,5-дигідроксифенілен)-4-тіосульфокислоти краще за рослинний лікарський засіб хофітол з нефропротекторною дією та на рівні антигіпоксанта мексидола й антиоксиданта тіотриазоліна сприяє активації роботи ферментів антиоксидантного захисту супероксиддисмутази та каталази. Отже, супероксиддисмутаза та каталаза можуть слугувати маркерами нефропротекторної дії препарату натрієва сіль полі-(2,5-дигідроксифенілен)-4-тіосульфокислоти. Також, наведене вище свідчить, що натрієва сіль полі-(2,5-дигідроксифенілен)-4-тіосульфо кислоти проявляючи антигіпоксанти, антиоксидантні, цитопротекторні властивості є перспективним для лікування захворювань нирок.*

Ключові слова: натрієва сіль полі-(2,5-дигідроксифенілен)-4-тіосульфокислоти, нирки, нефропротекція, антиоксидантний захист, супероксиддисмутаза, каталаза, антиоксидантна дія.

*Дослідження проведені в рамках НДР Харківського національного медичного університету «Експериментальне обґрунтування нефропротекторних властивостей лікарських засобів специфічної та неспецифічної дії при патології нирок» (№ держреєстрації 0115U000234)*

Гостре пошкодження нирок (ГПН) є поширеним клінічним синдромом, який пов'язаний з підвищеною захворюваністю і смертністю та зачіпає приблизно від 5% до 10% госпіталізованих

пацієнтів і до 60% пацієнтів, що надходять у відділення інтенсивної терапії [1]. За оцінками, поширеність ГПН складає близько 20-200 хворих на мільйон чоловік у всьому світі та близько 2