

DOI 10.31718/2077-1096.20.2.198

УДК 617.51-089:616.82:599.323.4

Явтушенко І.В., Костенко В.О.

ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ РЕДОКСЧУТЛИВИХ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ЧИННИКІВ НА НЕВРОЛОГІЧНИЙ ДЕФІЦИТ У ЩУРІВ ПІСЛЯ ВІДТВОРЕННЯ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Досліджено вплив модуляторів факторів транскрипції NF-κB, AP-1 та Nrf2 на виживаність білих щурів і розвиток у них неврологічного дефіциту після нанесення експериментальної черепно-мозкової травми (ЧМТ). Досліди були проведені на 110 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г, розподілених на 6 груп: контрольна – після моделювання експериментальної ЧМТ (n=30); тваринам інших груп (по 16 щурів) після відтворення ЧМТ протягом 7-днів внутрішньочеревинно вводили модулятори транскрипційних чинників: інгібітор ядерної транслокації NF-κB піролідиндитіокарбамат амонію в дозі 76 мг/кг, інгібітор AP-1 SR 11302 в дозі 1 мг/кг, індуктори системи Nrf2-ARE: диметилфумарат в дозі 15 мг/кг у 10% розчині диметилсульфоксиду та епігалокатехін-3-галат в дозі 1 мг/кг, а також водорозчинну форму кверцетину (корвітин), що виявляє властивості інгібітора NF-κB та індуктора Nrf2, у дозі 100 мг/кг (10 мг/кг у перерахунку на кверцетин). Тваринам контрольної групи замість сполук, що досліджувалися, внутрішньочеревинно вводили 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Показано, що на 7 добу після моделювання ЧМТ середнього ступеня тяжкості у більшості тварин виявляються ознаки неврологічного дефіциту: порушення м'язового тону (у 83.3%), координації рухів (у 83.3%) і больової реакції (у 66.7%); інтегральний показник неврологічного дефіциту за 100-бальною шкалою Todd et al. становить 51.33±2.95 балів. Застосування інгібіторів транскрипційних чинників NF-κB (піролідиндитіокарбамату амонію) та AP-1 (SR 11302), індукторів системи Nrf2-ARE (диметилфумарату та епігалокатехін-3-галату) та водорозчинної форми кверцетину (корвітину) вірогідно збільшує на 7 добу посттравматичного періоду виживаність білих щурів, істотно обмежує у них ознаки неврологічного дефіциту та його інтегральний показник.

Ключові слова: транскрипційні чинники NF-κB, AP-1 та Nrf2, черепно-мозкова травма, виживаність, неврологічний дефіцит.

Робота є фрагментом НДР Робота «Роль транскрипційних факторів, системи циркадіанного осцилятора та метаболічних розладів в утворенні та функціонуванні патологічних систем» (№ держреєстрації 0119U103898).

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) вважається однією з провідних причин смерті та втрати працездатності у молодому віці [1]. Якщо людина виживає, найбільш негативним аспектом ЧМТ можуть бути віддалені наслідки [2-4], що включають проблеми спілкування, сенсорний дефіцит, емоційні та поведінкові проблеми, фізичні ускладнення, біль, підвищений ризик суїциду, деменції та можливість виникнення нейродегенеративних захворювань центральної нервової системи (ЦНС).

Редоксчутливі транскрипційні чинники (NF-κB, AP-1, Nrf2 та ін.) є ключовими учасниками низки фізіологічних і патологічних процесів у ЦНС. Вони задіяні у механізмах нейрогенезу, синаптичної пластичності, когнітивної активності та пам'яті, захисту нейронів від різних патогенних впливів, таких як ексайтотоксичність та окисний стрес [5-7]. Показана протективна дія гіперекспресії компонента NF-κB p65 на апоптотичні нейрони кори головного мозку [8].

У той же час повідомляється про численні негативні наслідки активації NF-κB та AP-1 у ЦНС. Виявлено її зв'язок з широким спектром неврологічних захворювань людини, включаючи інсульт, розсіяний склероз, хвороби Альцгеймера та Паркінсона, аутоімунний енцефаломієліт, епілепсію [4-6, 9].

Показано збільшення активації NF-κB голо-

вному мозку після ЧМТ в експерименті (у щурів після контрольованого кортикального удару та перкусійної травми головного мозку) та при дослідженні біоптатів мозкової тканини пацієнтів з ЧМТ [10, 11].

У літературі неоднозначно оцінюється роль редоксчутливих транскрипційних чинників у механізмах вторинного пошкодження та нейропротекції після ЧМТ, що залежить від особливостей функціонального стану відповідних сигнальних шляхів. Так, пригнічення на рівні IKK2 / NF-κB у нейронах спричиняє посилену експресію прозапальних генів, погіршує неврологічний дефіцит, сприяє апоптотичній загибелі нейронів, збільшує швидкість гострої посттравматичної смертності. Такі зміни також спостерігалися, коли активність нейрональних IKK / NF-κB пригнічувалася безпосередньо перед нанесенням ЧМТ. Навпаки, специфічна для нейрона активація сигналів IKK / NF-κB суттєво не впливала на наслідки ЧМТ [12].

Цікаво, що нейропротективний вплив деяких інгібіторів NF-κB за умов ЧМТ може бути пов'язаним не тільки з дією на NF-κB, але і на AP-1-залежний сигнальний шлях [13].

Система Nrf2 / антиоксидант респонсивний елемент (ARE), яка вважається важливим регулятором ендогенних захисних процесів у нервовій тканині, за деяких умов (наприклад, внаслідок

док експресії гена гемоксигенази-1) може збільшувати ушкодження головного мозку на тлі гострих розладів церебральної гемодинаміки [14],

Проте дія модуляторів редоксчутливих транскрипційних чинників на показники неврологічного дефіциту після відтворення ЧМТ залишається нез'ясованою.

Метою роботи було вивчення впливу модуляторів факторів транскрипції NF-κB, AP-1 та Nrf2 на виживаність білих щурів і розвиток у них неврологічного дефіциту після нанесення експериментальної черепно-мозкової травми.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження були проведені на 110 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г, розподілених на 6 груп: контрольна – після моделювання експериментальної ЧМТ (n=30), тваринам інших груп (по 16 щурів) після відтворення ЧМТ протягом 7-днів внутрішньочеревинно вводили модулятори транскрипційних чинників: інгібітор ядерної транслокації NF-κB піролідиндітіокарбамат амонію (PDTC, “Sigma-Aldrich, Inc.”, США) в дозі 76 мг/кг [14], інгібітор AP-1 SR 11302 (“Tocris Bioscience”, Велика Британія) в дозі 1 мг/кг [15], індуктори системи Nrf2-ARE: диметилфумарат (DMF, “Sigma-Aldrich, Inc.”, США) в дозі 15 мг/кг у 10% розчині диметилсульфоксиду [16] та епігалокатехін-3-галат (EGCG, “Tocris Bioscience”, Велика Британія) в дозі 1 мг/кг [17], а також водорозчинну форму кверцетину (корвітин, ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна), що виявляє властивості інгібітора NF-κB та індуктора Nrf2, у дозі 100 мг/кг (10 мг/кг у перерахунку на кверцетин) [18]. Тваринам контрольної групи замість сполук, що досліджувалися, внутрішньочеревинно вводили 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію.

Модель ЧМТ середнього ступеня тяжкості відтворювали за рекомендаціями В.М. Єльського та С.В. Зябліцева [19], дотримуючись принципів біомедичної етики (під легким ефірним наркозом).

Для об'єктивної оцінки ступеня неврологічного дефіциту застосовували 100-бальну шкала Todd et al (у модифікаціях Л.А. Шалякіної та О.Я. Свтушенка) [19]. Оцінювали 14 ознак, що відо-

бражають рівень свідомості тварин; стан рефлекторної сфери, у тому числі ширину й реакцію зіниць на світло, рогівковий рефлекс, рефлекторну реакцію на гучний звук, реакцію на світло і біль; м'язовий тонус тулуба і кінцівок; дихання; рух і деякі поведінкові реакції.

Дослідження м'язового тонузу проводили у тесті підтягування щурів на горизонтальній перекладині. Для оцінки координації рухів тварин підіймали на 5 с та відпускали на плоску поверхню, досліджували їхню здатність стояти, підтримувати позу, звертали увагу на ознаки атаксії, абазії тощо.

Статистичні розрахунки проводили з використанням пакету програм Microsoft Office Excel та розширення Real Statistics. Аналіз виживаності щурів проводили за методом Каплана-Мейера протягом 7-ми діб спостереження після моделювання ЧМТ з оцінкою ймовірності похибки за логарифмічним ранговим критерієм (Log-rank) 1. Для аналізу відмінностей частот у незалежних групах досліджень для перевірки нульової статистичної гіпотези про тотожність частот застосовували розрахунок точного критерію Фішера. При оцінці показників шкали Todd et al. використовували непараметричний тест Манна-Вітні.

Результати дослідження та їх обговорення

На 7 добу після моделювання експериментальної ЧМТ виживаність щурів, розрахована за процедурою Каплана-Мейера, становила 0.40±0.09 (табл. 1). Максимальна летальність спостерігалася протягом перших 2-х діб (40%).

Примітно, що застосування всіх модуляторів транскрипційних чинників, що вивчалися вірогідно збільшувало виживаність тварин протягом 7 діб посттравматичного періоду.

Протягом цього терміну кількість тварин з порушеннями м'язового тонузу вірогідно зменшувалася (табл. 2) з 83.3% (у контрольній групі) до 21.4 та 33.3% при застосуванні інгібіторів активації NF-κB і AP-1 (PDTC і SR 11302) – на 61.9 та 50.0% відповідно; до 23.1 та 25.0% при введенні індукторів Nrf2 (DMF і EGCG) – на 60.2 та 58.3%, а також до 23.1% при призначенні водорозчинної форми кверцетину – на 60.2%.

Таблиця 1
Вплив модуляторів редоксчутливих транскрипційних чинників на виживаність щурів (за методом Каплана-Мейера) на 7-му добу спостереження після моделювання ЧМТ

| Групи | Показник виживаності S(t) | Ст. похибка, | Межі квартилів | | P |
|----------------------------|---------------------------|--------------|----------------|---------|-------|
| | | | Нижній | Верхній | |
| Моделювання ЧМТ (контроль) | 0.40 | 0.09 | 0.22 | 0.57 | |
| + PDTC | 0.88 | 0.08 | 0.64 | 0.96 | 0.006 |
| + SR 11302 | 0.75 | 0.11 | 0.55 | 0.87 | 0.041 |
| + DMF | 0.81 | 0.10 | 0.59 | 0.92 | 0.016 |
| + EGCG | 0.75 | 0.11 | 0.55 | 0.87 | 0.042 |
| + кверцетин (корвітин) | 0.81 | 0.10 | 0.59 | 0.92 | 0.015 |

Примітка. P – імовірність похибки за логарифмічним ранговим критерієм (Log-rank) 1 при порівнянні результатів зі значеннями контрольної групи.

Таблиця 2
Вплив модуляторів редоксчутливих транскрипційних чинників на кількість тварин з порушеннями м'язового тонуусу через 7 діб після ЧМТ, %

| Групи | Порушення м'язового тонуусу | Нормальний м'язовий тонуус | P |
|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------|
| Моделювання ЧМТ (контроль) | 83.3 | 16.7 | |
| + PDTC | 21.4 | 78.6 | <0.005 |
| + SR 11302 | 33.3 | 66.7 | <0.04 |
| + DMF | 23.1 | 76.9 | <0.005 |
| + EGCG | 25.0 | 75.0 | <0.02 |
| + кверцетин (корвітин) | 23.1 | 76.9 | <0.005 |

Примітка (табл. 2-4): P – імовірність похибки при порів'янні результатів зі значеннями контрольної групи.

При цьому також істотно знижувалося число щурів з порушеннями координації рухів (табл. 3) також з 83.3% (у контрольній групі) до 14.3 та 25.0% при застосуванні PDTC і SR 11302 – на 69.0 та 58.3% відповідно; до 15.4 та 33.3% при введенні DMF і EGCG – на 67.9 та 50.0%, а також до 23.1% при призначенні корвітину – на 60.2%.

Кількість тварин з порушеннями больової реакції через 7 діб після ЧМТ вірогідно зменшувалося (табл. 4) з 66.7% (у контрольній групі) до 14.3% при застосуванні PDTC – на 52.4%; до 23.1 та 16.7% при введенні DMF і EGCG – на 43.6 та 50.0%, а також до 15.4% при призначенні водорозчинної форми кверцетину – на 51.3%. Застосування SR 11302 істотно на число щурів з порушеннями больової реакції за умов досліду не впливало.

лася (табл. 4) з 66.7% (у контрольній групі) до 14.3% при застосуванні PDTC – на 52.4%; до 23.1 та 16.7% при введенні DMF і EGCG – на 43.6 та 50.0%, а також до 15.4% при призначенні водорозчинної форми кверцетину – на 51.3%. Застосування SR 11302 істотно на число щурів з порушеннями больової реакції за умов досліду не впливало.

Таблиця 3
Вплив модуляторів редоксчутливих транскрипційних чинників на кількість тварин з порушеннями координації рухів через 7 діб після ЧМТ, %

| Групи | Порушення координації рухів | Нормальна координація рухів | P |
|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------|
| Моделювання ЧМТ (контроль) | 83.3 | 16.7 | |
| + PDTC | 14.3 | 85.7 | <0.002 |
| + SR 11302 | 25.0 | 75.0 | <0.02 |
| + DMF | 15.4 | 84.6 | <0.002 |
| + EGCG | 33.3 | 66.7 | <0.04 |
| + кверцетин (корвітин) | 23.1 | 76.9 | <0.005 |

Таблиця 4
Вплив модуляторів редоксчутливих транскрипційних чинників на кількість тварин з порушеннями больової реакції через 7 діб після ЧМТ, %

| Групи | Порушення больової реакції | Нормальна больова реакція | P |
|----------------------------|----------------------------|---------------------------|-------|
| Моделювання ЧМТ (контроль) | 66.7 | 33.3 | |
| + PDTC | 14.3 | 85.7 | <0.02 |
| + SR 11302 | 25.0 | 75.0 | >0.05 |
| + DMF | 23.1 | 76.9 | <0.05 |
| + EGCG | 16.7 | 83.3 | <0.04 |
| + кверцетин (корвітин) | 15.4 | 84.6 | <0.02 |

Використання 100-бальної шкали Todd et al. (табл. 5) виявило у контрольних тварин на 7 добу посттравматичного періоду суттєве зменшення балів за всіма показниками (рівень свідомості тварин, стан рефлекторної сфери, дихання, рух і поведінкові реакції).

Введення модуляторів транскрипційних чинників за умов експерименту вірогідно покращувало стан усіх показників цієї шкали (при застосуванні PDTC, DMF та кверцетину), або майже всіх (при призначенні SR 11302 – за винятком

показників дихання, а при застосуванні корвітину - за винятком показників дихання та руху). Проте інтегральний показник неврологічного дефіциту значно зменшувався при введенні всіх препаратів, що досліджувалися.

Примітно, що істотних відмінностей у ефективності обмеження неврологічного дефіциту при застосуванні інгібіторів активації NF-κB і AP-1 (PDTC і SR 11302), індукторів Nrf2 (DMF і EGCG) та водорозчинної форми кверцетину не виявлено.

Таблиця 5
Вплив модуляторів редоксчутливих транскрипційних чинників на показники неврологічного дефіциту за шкалою Todd et al. через 7 діб після ЧМТ, бали

| Групи | Рівень свідомості | Рефлекторна сфера | Дихання | Рух | Поведінка | Інтегральний показник неврологічного дефіциту |
|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------|-------------|-------------|---|
| Моделювання ЧМТ (контроль) | 12.50±1.69 | 13.08±0.88 | 5.96±0.08 | 9.58±2.14 | 10.25±0.45 | 51.33±2.95 |
| + PDTC | 6.79±0.66 * | 7.86±0.82 * | 2.14±0.78 * | 4.64±0.36 * | 4.21±0.21 * | 25.64±2.06 * |
| + SR 11302 | 7.08±0.74 * | 10.17±0.58 * | 4.00±0.85 | 5.83±0.56 * | 5.00±0.43 * | 31.50±2.47 * |
| + DMF | 6.92±0.70 * | 7.92±0.77 * | 2.31±0.84 * | 5.38±0.38 * | 4.54±0.42 * | 27.08±2.73 * |
| + EGCG | 7.50±0.75 * | 10.00±0.78 * | 4.50±0.78 | 7.50±0.75 | 5.25±0.45 * | 35.08±3.02 * |
| + кверцетин (корвітин) | 6.92±0.70 * | 8.62±0.66 * | 2.77±0.86 * | 4.23±0.52 * | 4.46±0.31 * | 27.15±1.97 * |

Примітка: * - P<0.05 при порів'янні результатів зі значеннями контрольної групи.

Відомо, що активація NF-κB і AP-1 супроводжується розвитком нейрозапалення та нейродегенерації [5, 6, 9, 13]. Нещодавно нами показано, що застосування піролідиндітіокарбамату амонію та SR 11302 істотно обмежує в тканині великих півкуль головного мозку щурів на 7 добу після відтворення аналогічної моделі ЧМТ ознаки окисно-нітрозативного стресу, зокрема, зменшує генерацію супероксидного аніон-радикала та активність індукцибельної NO-синтази, покращує спряженість конститутивної ізоформи цього ферменту, обмежує концентрацію пероксинітриту, підвищує антиоксидантний потенціал [20].

Раніше у літературі вже обговорювався нейротективний потенціал активації системи Nrf2 / ARE, зокрема, при ішемічному та геморагічному інсультах, нейродегенеративних захворюваннях (хворобах Альцгеймера та Паркінсона) [14, 21]. Nrf2 найчастіше розглядається як функціонально антагоністичний чинник порівняно з NF-κB і AP-1. Повідомляється, що індуктори Nrf2 / ARE здатні зменшувати вироблення АФК, з чим пов'язано обмеження втрати нейронів після ішемії головного мозку [22, 23]. У дефіцитних за Nrf2 тварин позитивні ефекти таких засобів скасовувалися [24].

Отримані нами результати узгоджуються з даними літератури щодо погіршення регуляції генів Nrf2 після ЧМТ, що супроводжувалося індукцією у тканині головного мозку важливих генераторів активних форм кисню та азоту – NADPH-оксидази та індукцибельної NO-синтази, підвищенням маркерів окисно-нітрозативного стресу (концентрації 4-гідроксинафеналу та 3-нітротирозину), активацією матриксиних металопротеїназ 3 та 9, трансформувального фактора росту β1 та NF-κB з розвитком нейрозапалення та апоптозу нервових клітин [7].

Позитивна дія кверцетину, вочевидь, може бути пов'язана не тільки з його властивостями як антиоксидантної сполуки (скевенджера вільних радикалів, інгібітора фосфоліпази, ліпоксигенази, циклооксигенази) [25], але і модулятора редоксчутливих транскрипційних чинників. Кверцетин виявив властивість зменшувати біосинтез компонентів NF-κB, зокрема, p65 [26], пригнічувати убіквітинзалежний протеоліз комплексу NF-κB з інгібіторним білком IκB [27], а також впливати на активацію сигнального шляху Nrf2 - ARE та залежну від нього гемоксигеназу 1 [27].

Тобто при майже однаковій ефективності ціна на кверцетин значно поступається вартості інших модуляторів транскрипційних чинників, що досліджувалися. Це підкреслює доцільність його подальшого вивчення як перспективного нейропротективного засобу для обмеження летальності та неврологічних порушень після ЦМТ.

Висновки

1. На 7 добу після моделювання ЧМТ середнього ступеня тяжкості у більшості тварин виявляються ознаки неврологічного дефіциту: пору-

шення м'язового тону (у 83.3%), координації рухів (у 83.3%) і больової реакції (у 66.7%); інтегральний показник неврологічного дефіциту за 100-бальною шкалою Todd et al. становить 51.33 ± 2.95 балів,

2. Застосування інгібіторів транскрипційних чинників NF-κB (піролідиндітіокарбамату амонію) та AP-1 (SR 11302), індукторів системи Nrf2-ARE (диметилфумарату та епігалокатехін-3-галату) та водорозчинної форми кверцетину (кверцетину) на 7 добу посттравматичного періоду вірогідно збільшує виживаність білих щурів, істотно обмежує у них ознаки неврологічного дефіциту та його інтегральний показник.

Література

1. Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic Brain Injury: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, and Medical Management. *Med Clin North Am.* 2020 Mar;104(2):213-238.
2. O'leary RA, Nichol AD. Pathophysiology of severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci.* 2018 Oct;62(5):542-548.
3. Ziablitsev SV, Yelsky VM. Syndromy travmatychnoyi khvoroby pry cherepno-mozkoviy travmi [Syndromes of traumatic disease in traumatic brain injury]: monograph. Kramatorsk: Kashtan; 2020. 264 p. (Ukrainian).
4. Djordjevic J, Sabbir MG, Albensi BC. Traumatic Brain Injury as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: Is Inflammatory Signaling a Key Player? *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(7):730-738.
5. Shih RH, Wang CY, Yang CM. NF-kappaB Signaling Pathways in Neurological Inflammation. *Front Mol Neurosci.* 2015 Dec 18;8:77.
6. Powell AL, Hindley E, Nelson AJ et al. Lesions of retrosplenial cortex spare immediate-early gene activity in related limbic regions in the rat. *Brain Neurosci Adv.* 2018 Nov 13;2:2398212818811235.
7. Bhowmick S., D'Mello V., Caruso D. et al. Traumatic brain injury-induced downregulation of Nrf2 activates inflammatory response and apoptotic cell death. *J Mol Med.* 2019; 97:1627–1641.
8. Bhakar AL, Tannis LL, Zeindler C et al. Constitutive nuclear factor-kappa B activity is required for central neuron survival. *J Neurosci.* 2002 Oct 1;22(19):8466-8475.
9. Farooqui AA. *Therapeutic Potentials of Curcumin for Alzheimer Disease.* Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer; 2016.
10. White TE, Ford GD, Surlis-Zeigler MC et al. Gene expression patterns following unilateral traumatic brain injury reveals a local pro-inflammatory and remote anti-inflammatory response. *BMC Genomics.* 2013 Apr 25;14:282.
11. Hang CH, Chen G, Shi JX et al. Cortical expression of nuclear factor kappaB after human brain contusion. *Brain Res.* 2006 Sep 13;1109(1):14-21.
12. Mettang M, Reichel SN, Lattke M et al. IKK2/NF-κB signaling protects neurons after traumatic brain injury. *FASEB J.* 2018;32(4):1916-1932.
13. Tao L, Li D, Liu H et al. Neuroprotective effects of metformin on traumatic brain injury in rats associated with NF-κB and MAPK signaling pathway. *Brain Res Bull.* 2018 Jun;140:154-161.
14. Sun Y, Yang T, Leak RK et al. Preventive and Protective Roles of Dietary Nrf2 Activators Against Central Nervous System Diseases. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017;16(3):326-338.
15. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Vplyv pirolidynytiokarbamaty amoniyu na produktyu aktyvnykh form kysnyu i azotu v tkanyakh parodonty ta slynyykh zaloz schchuriv za umov systemnoho vvedennya lipopolisakharidu *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):63-69. (Ukrainian)
16. 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.
17. Zhao X, Sun G, Zhang J et al. Dimethyl Fumarate Protects Brain From Damage Produced by Intracerebral Hemorrhage by Mechanism Involving Nrf2. *Stroke.* 2015 Jul;46(7):1923-1928.
18. 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.
19. Khmil' DO, Kostenko VO. Poyednany vplyv L-argininu ta vodorozchynnoyi formy kvartsetynu na markery okysno-nitrozatyvnoho stresu v shkiri schchuriv za umov nadlyshkovoho nadkhodzhennya 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).
20. Yelsky VN, Zyablitshev SV. Modelirovaniye cherepno-mozgovoy travmy [Modeling of a craniocerebral injury]. *Donetsk*; 2008. 140 p. (Russian)
 21. Yavtushenko IV, Kostenko VO. Pryhnychennya transkryptsyinykh chynnykiv NF kappa B ta AP-1 obmezhuje rozvytok oksyno-nitrozatyvnoho stresu v tkanyini velykykh pivkul' holovnoho mozku shchuriv pislya vidvorenniya eksperymental'noyi cherepno-mozkovoyi travmy [Inhibition of transcription factors NF kappa B and AP-1 limits the progression of oxidative-nitrosative stress in the tissue of cerebral hemispheres in rats after modelled traumatic brain injury]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn Ukr med stomatol akad.* 2020;20(1):80-85. (Ukrainian).
 22. Dinkova-Kostova AT, Kostov RV, Kazantsev AG. The role of Nrf2 signaling in counteracting neurodegenerative diseases. *FEBS J.* 2018 Oct;285(19):3576-3590.
 23. Wu S, Yue Y, Peng A et al. Myricetin ameliorates brain injury and neurological deficits via Nrf2 activation after experimental stroke in middle-aged rats. *Food Funct.* 2016 Jun 15; 7(6):2624-2634.
 24. Yao Y, Miao W, Liu Z et al. Dimethyl Fumarate and Monomethyl Fumarate Promote Post-Ischemic Recovery in Mice. *Transl Stroke Res.* 2016 Dec; 7(6):535-547.
 25. Cheng T, Wang W, Li Q et al. Cerebroprotection of flavanol (-)-epicatechin after traumatic brain injury via Nrf2-dependent and -independent pathways. *Free Radic Biol Med.* 2016 Mar; 92:15-28.
 26. Maksyutina NP, Moibenko AA, Mohort NA et al. Bioflavonoidy kak organoprotektory (kvertsetin, korvitin, kvertin) [Bioflavonoids as organoprotectors (quercetin, corvitin, quertin)]. *Kyiv: Naukova Dumka*; 2012. 274 p. (Russian)
 27. 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.
 28. 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.

Реферат

ВЛИЯНИЕ МОДУЛЯТОРОВ РЕДОКСЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ НА НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ДЕФИЦИТ У КРЫС ПОСЛЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Явтушенко И.В., Костенко В.А.

Ключевые слова: транскрипционные факторы NF-κB, AP-1 и Nrf2, черепно-мозговая травма, выживаемость, неврологический дефицит.

Исследовано влияние модуляторов факторов транскрипции NF-κB, AP-1 и Nrf2 на выживаемость белых крыс и развитие у них неврологического дефицита после нанесения экспериментальной черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Опыты были проведены на 110 белых крысах-самцах линии Вистар массой 180-220 г, разделенных на 6 групп: контрольная - после моделирования экспериментальной ЧМТ (n = 30); животным других групп (по 16 крыс) после воспроизведения ЧМТ в течение 7-суток внутрибрюшинно вводили модуляторы транскрипционных факторов: ингибитор ядерной транслокации NF-κB пирролидиндитиокарбамат аммония в дозе 76 мг/кг, ингибитор AP-1 SR 11302 в дозе 1 мг/кг, индукторы системы Nrf2-ARE: диметилфумарат в дозе 15 мг/кг в 10% растворе диметилсульфоксида и эпигаллокатехин-3-галлат в дозе 1 мг/кг, а также водорастворимую форму кверцетина (корвитин), проявляющий свойства ингибитора NF-κB и индуктора Nrf2, в дозе 100 мг/кг (10 мг/кг в пересчете на кверцетин). Животным контрольной группы вместо исследуемых соединений внутрибрюшинно вводили 1 мл изотонического раствора хлорида натрия. Показано, что на 7 сутки после моделирования ЧМТ средней степени тяжести у большинства животных выявляются признаки неврологического дефицита: нарушение мышечного тонуса (у 83.3%), координации движений (у 83.3%) и болевой реакции (у 66.7%); интегральный показатель неврологического дефицита по 100-балльной шкале Todd et al. составляет 51.33±2.95 баллов. Применение ингибиторов транскрипционных факторов NF-κB (пирролидиндитиокарбамата аммония) и AP-1 (SR 11302), индукторов системы Nrf2-ARE (диметилфумарата и эпигаллокатехин-3-галлата) и водорастворимой формы кверцетина (корвитина) достоверно увеличивает выживаемость белых крыс на 7 сутки посттравматического периода, существенно ограничивает у них признаки неврологического дефицита и его интегральный показатель.

Summary

EFFECTS OF MODULATORS OF REDOX-SENSITIVE TRANSCRIPTION FACTORS ON NEUROLOGIC DEFICIT IN RATS AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY

Yavtushenko I.V., Kostenko V.O.

Key words: transcription factors NF-κB, AP-1 and Nrf2, traumatic brain injury, survival rate, neurological deficit.

This study was aimed as investigating the effects of modulators of transcription factors NF-κB, AP-1 and Nrf2 on the survival rate of white rats and the development of neurological deficits following the simulation of traumatic brain injury (TBI). The study included 110 white Wistar male rats weighing 180-220 g, divided into 6 groups. Control group involved animals after the TBI injury simulation (n=30). The animals of other groups (16 rats in each) were intraperitoneally injected with modulators of transcription factors after the simulation of the trauma for 7 days: ammonium pyrrolidine dithiocarbamate, an inhibitor of nuclear translocation NF-κB, was injected in a dose of 76 mg/kg; AP-1 SR 11302 inhibitor – in a dose of 1 mg/kg; Nrf2-ARE system inductors as dimethyl fumarate in a dose of 15 mg/kg in a 10% dimethyl sulfoxide solution and epigallocatechin-3-gallate in a dose of 1 mg/kg. The test animals were also injected with a water-soluble form of quercetin (corvitin), which acts as an NF-κB inhibitor and Nrf2 inducer, in a dose of 100 mg/kg (10 mg/kg in terms of quercetin). The animals in the control group were injected intraperitoneally with 1 ml of isotonic sodium chloride solution instead of the tested compounds mentioned above. It has been found out that on the 7th day after the simulation of moderate TBI most animals showed signs of neurological deficit including impaired muscle tone (83.3%), impaired coordination (83.3%) and pain reaction (66.7%). Integral indicator of neurological deficit by Todd et al. 100-score grading scale was 51.33±2.95. The use of inhibitors of transcription factors NF-κB (ammonium pyrrolidinedithiocarbamate) and AP-1 (SR 11302), the Nrf2-ARE system inductors (dimethylfumarate and epigallocatechin-3-gallate) and the water-soluble form of quercetin (corvitin) increases rats' survival rate, significantly limits their signs of neurological deficit and its integral index.