УДК [575+616:612.017]:615:546

ДИЗРЕГУЛЯТОРНІ МЕХАНІЗМИ ОКИСНО-НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ В ОРГАНІЗМІ ССАВЦІВ
DISREGULATORY MECHANISMS OF OXIDATIVE AND NITROSATIVE STRESS IN THE MAMMALIAN ORGANISM

Костенко В. О.[1], Єлінська А. М.[1], Ковальова І. О.[1], Назаренко С. М.[1], Соловйова Н. В.[1], Таран О. В., Френкель Ю. Д.[2], Швайковська О. О.[1], Явтушенко І. В.[1]

[1]Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава, Україна
[2]Чорноморський національний університет імені Петра Могили, м. Миколаїв, Україна

В основі уявлення про механізм авторегуляції концентрації активних форм нітрогену (АФН) в організмі ссавців знаходиться концепція «циклу оксиду нітрогену», який підтримує фізіологічний рівень NO та його метаболітів (нітроксильного аніону, катіону нітрозонію, більш високих оксидів нітрогену, пероксинітриту, S-нітрозотіолів та динітрозильних комплексів заліза). Ці сполуки виявляють плейотропну дію на клітинні мішені як після посттрансляційних модифікацій, так і внаслідок взаємодії з активними формами оксигену. Підвищений рівень АФН викликає пошкодження та смерть клітин шляхом індукування окисно-нітрозативного стресу (ОНС).

Відомо, що на інтенсивність ОНС і запалення, а також на рівень деполімеризації компонентів позаклітинного матриксу, впливає функціональний стан певних редоксчутливих факторів транскрипції, зокрема, NF-κB, AP-1, STAT-3 і Nrf2. Проте у різних органах щурів спрямованість дії цих чинників є неоднозначною та важкопрогнозованою.

В експерименті на щурах з відтворенням станів, що супроводжуються розвитком ОНС (системної запальної відповіді, метаболічного синдрому, травматичної хвороби, черепно-мозкової травми, інтоксикацій нітратами, фторидами та продуктами нафтопереробки), нами виявлено, що пригнічення сигнальних шляхів NF-κB (4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензол-1,2-діаміном, амонію піролідиндитіокарбаматом і кверцетином), AP-1 (SR 11302), STAT-3 (іматинібу мезилатом) істотно зменшує активність індуцибельної NO-

синтази (iNOS), продукування супероксидного аніон-радикала, концентрацію пероксинітрит-іонів, підвищує індекс спряження конститутивних ізоформ NO-синтази (cNOS) у різних органах (печінці, скелетних м'язах, сім'яниках, головному мозку, слинних залозах і пародонті). Такі зміни позитивно позначається на активності нітрат / нітритредуктаз, а також ферментів аргіназного шляху метаболізму L-аргініну. Подібні ефекти виявляються також при введенні індуктора системи Nrf2 / антиоксидант респонсивний елемент – *епігалокатехін*-3-галату.

Показано, що ефективність корекції метаболічних та структурних порушень за умов ОНС збільшується при одночасному застосуванні декількох засобів, що пригнічують транскриційні чинники NF-κB і AP-1 (кверцетин + SR 11302), або при комбінуванні інгібітора NF-κB з індуктором функціонально антагоністичного чинника Nrf2 (кверцетин + епігалокатехін-3-галат). За наведених умов застосування комбінації водорозчинної форми кверцетину з SR 11302, або епігалокатехін-3-галатом, у більшій обмежує в тканинах продукування супероксидного аніон-радикала NADPH– і NADH–залежними електронно-транспортними ланцюгами, покращує індекс спряження cNOS, зменшує активність iNOS, концентрацію пероксинітрит-іонів і вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, ніж це відбувається при окремому застосуванні цих препаратів.

Таким чином, модуляція активності редоксчутливих чинників транскрипції супроводжується відновленням механізму авторегуляції фізіологічної концентрації АФН у тканинах, що призводить до зменшення ознак ОНС.

Ключові слова: транскрипційні чинники NF-κB, AP-1, STAT-3 та Nrf2, окисно-нітрозативний стрес.

Key words: transcription factors NF-κB, AP-1, STAT-3 and Nrf2, oxidative and nitrosative stress.