

DOI 10.31718/2077-1096.20.4.157

УДК 617.51-089:616.82:599.323.4

Явтушенко І.В., Левков А.А., Костенко В.О.

## ЗМІНИ ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВІДТВОРЕННЯ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ТА ЇХНЯ КОРЕКЦІЯ МОДУЛЯТОРАМИ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ЧИННИКІВ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

*Досліджено вплив модуляторів факторів транскрипції NF-κB, AP-1 та Nrf2 на поведінкові реакції в тестах «Темно-світла камера» та «Відкрите поле» після нанесення експериментальної черепно-мозкової травми (ЧМТ). Досліди були проведені на 42 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г, розподілених на 6 груп по 7 щурів: контрольна (тестування проводилося до моделювання експериментальної ЧМТ та через 3 і 7 діб після нього); тваринам інших груп після відтворення ЧМТ протягом 7-діб 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 Nrf2: 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 досліджуваних сполук внутрішньочеревинно вводили 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Показано, що протягом першого тижня після ЧМТ порушується локомоторна активність і психоемоційний стан білих щурів: погіршуються показники рухової та дослідницької активності, орієнтувальної реакції, зростає рівень емоційної тривожності, страху, підвищується частота актів грумінгу. Застосування інгібіторів транскрипційних чинників NF-κB (піролідиндитіокарбамату амонію) та AP-1 (SR 11302), індукторів Nrf2 (диметилфумарату та епігалокатехін-3-галату) та водорозчинної форми кверцетину (корвітину) покращує протягом першого тижня після відтворення ЧМТ показники рухової та дослідницької активності, орієнтувальної реакції, зменшує рівень емоційної тривожності та страху.*

Ключові слова: транскрипційні чинники NF-κB, AP-1 та Nrf2, черепно-мозкова травма, поведінкові реакції, тести «Темно-світла камера» та «Відкрите поле».

*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 головних причин смерті і неіездатності людей в сучасному світі, характеризується високою летальністю і інвалідизацією потерпілих [1, 2]. Загальні наслідки ЧМТ включають в себе зміни особистості, когнітивні проблеми, порушення функцій різних систем організму та зниження якості життя, що є наслідками розвитку синдромів нейроендокринної дизрегуляції, ендогенної інтоксикації, запального, імунодефіцитного та аутоімунного, а також синдрому функціональних порушень нервової системи [3].

В останні роки в літературі обговорюється роль редоксчутливих транскрипційних чинників (NF-κB, AP-1, та ін.) як ключових учасників низки нейрофізіологічних і нейропатологічних процесів за умов ЧМТ [4-6]. У попередніх публікаціях нами повідомлялося, що застосування інгібіторів NF-κB та AP-1, а також індукторів Nrf2, істотно обмежує в тканині великих півкуль головного мозку щурів на 7 добу експерименту ознаки окисно-нітрозативного стресу, зменшує генерацію супероксидного аніон-радикала та активність синтази оксиду азоту (загальної та індукцибельної), покращує спряженість її конститутивної ізоформи, обмежує концентрацію пероксинітриду, підвищує антиоксидантний потенціал [7, 8]. Призначення цих сполук вірогідно збільшує на 7 добу посттравматичного періоду виживаність білих щурів, істотно обмежує у них ознаки неврологічного дефіциту та його інтегральний показник [9].

Проте дія модуляторів редоксчутливих транскрипційних чинників на поведінкові реакції тварин після відтворення ЧМТ залишається нез'ясованою. Вивчення комплексу порушень поведінки ссавців у посттравматичному періоді є необхідним для розуміння патогенезу найбільш тяжких нервово-психічних ускладнень ЧМТ [2].

Метою роботи було вивчення впливу модуляторів факторів транскрипції NF-κB, AP-1 та Nrf2 на поведінкові реакції в тестах «Темно-світла камера» та «Відкрите поле» після нанесення експериментальної черепно-мозкової травми.

### Матеріал та методи дослідження

Дослідження були проведені на 42 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г, розподілених на 6 груп по 7 щурів: контрольна (тестування проводилося до моделювання експериментальної ЧМТ та через 3 і 7 діб після нього); тваринам інших груп після відтворення ЧМТ протягом 7-діб внутрішньочеревинно вводили модулятори транскрипційних чинників: інгібітор ядерної транслокації NF-κB піролідиндитіокарбамат амонію (PDTC, "Sigma-Aldrich, Inc.", США) в дозі 76 мг/кг [10], інгібітор AP-1 SR 11302 ("Tocris Bioscience", Велика Британія) в дозі 1 мг/кг [11], індуктори Nrf2: диметилфумарат (DMF, "Sigma-Aldrich, Inc.", США) в дозі 15 мг/кг у 10% розчині диметилсульфоксиду [12] та епігалокатехін-3-галат (EGCG, "Tocris Bioscience", Велика Британія) в дозі 1 мг/кг [13], а також водорозчин-

ну форму кверцетину (корвітин, ЗАТ НВЦ «Борщівський ХФЗ», Україна), що виявляє властивості інгібітора NF-κB та індуктора Nrf2, у дозі 100 мг/кг (10 мг/кг у перерахунку на кверцетин) [14]. Тваринам контрольної групи замість досліджуваних сполук внутрішньочеревинно вводили 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію.

Модель ЧМТ середнього ступеня тяжкості відтворювали за рекомендаціями В.М. Єльсько-го та С.В. Зябліцева [15], дотримуючись принципів біомедичної етики (під легким ефірним наркозом).

Вивчення поведінкових реакцій тварин проводили за допомогою тестів «Темно-світла камера» та «Відкрите поле».

Тест «Темно-світла камера» призначений для вивчення поведінки тварин при вільному виборі комфортних умов. Установка являла собою арену з двома відсіками, відокремленими один від одного перегородкою з невеликим отвором: першим, забарвленим у білий колір і яскраво освітленим, і другим - темним, закритим від доступу світла. Розміри відсіків становили 30х30 см, висота стінок - 30 см. Щурів поміщали всередину світлої частини арени, тривалість експерименту для кожної тварини становила 5 хв. Не менш ніж за 60 хв до початку тесту щурів витримували без сторонніх звуків, в слабо освітленому приміщенні. У темно-світлій камері реєстрували такі показники активності, як відносний час (у відсотковому співвідношенні), проведений тваринами в темному відсіку, а також кількість переходів між відсіками [2].

Тест «Відкрите поле» призначений для вивчення поведінки гризунів за нових стресогенних умов і дозволяє оцінити характеристики окремих поведінкових елементів; рівень емоційно-поведінкової активності тварин; стратегію дослідницької / захисної поведінки; ознаки неврологічного дефіциту [2, 16]. Установка складалася з прямокутного поля розміром 140х70 см, розділеного на квадрати 10х10 см і обгородженого непрозорими стінками заввишки 50 см, забарвленими у білий колір (крім передньої прозорої стінки, через яку здійснювалося спостереження протягом 5 хв) [16]. Не менш ніж за 60 хв до тестування щурів переносили в тихе, слабо освітлене приміщення, залишаючи у спокої. Під час дослідження реєстрували тривалість латентного періоду (час перебування тварини у стані спокою після переміщення на арену), показники вертикальної і горизонтальної рухової активності, кількість виходів до центру, число дефекацій і актів грумінгу (вмивання).

Статистичні розрахунки проводили з використанням непараметричного тесту Манна-Вітні (пакет програм Microsoft Office Excel з розширенням Real Statistics).

#### Результати дослідження та їх обговорення

У тесті з використанням темно-світлої камери (табл. 1) здорові тварини проводили в темному відсіку  $28.3 \pm 1.4\%$  часу. За час дослідження вони переходили з однієї частини камери в іншу  $9.1 \pm 0.4$  разів.

Таблиця 1  
Дослідження рухової активності щурів у «темно-світлій камері» у динаміці посттравматичного періоду після ЧМТ ( $M \pm m$ )

Показники	Фоновая активність	Термін після ЧМТ	
		на 3-тю добу	на 7-му добу
Час, проведений у темній частині камери, %	$28.3 \pm 1.4$	$71.0 \pm 5.2^*$	$77.1 \pm 5.1^*$
Кількість переходів між частинами камери	$9.1 \pm 0.4$	$1.9 \pm 0.3^*$	$3.1 \pm 0.3^{**}$

Примітка (у таблицях 1-2): \* -  $p < 0.05$  при порівнянні результатів зі значеннями до нанесення ЧМТ (фонові активності); \*\* -  $p < 0.05$  при порівнянні результатів зі значеннями попереднього терміну спостереження.

Тривалість часу, проведеного щурами з ЧМТ в темній частині камери значно збільшувалася та становила на 3-тю добу посттравматичного періоду –  $71.0 \pm 5.2\%$ ; на 7-му добу –  $77.1 \pm 5.1\%$ , тобто в 2.5 та 2.7 разів ( $p < 0.001$ ) порівняно з фоновим рівнем активності тварин.

Число переходів між частинами камери тваринами, які перенесли ЧМТ, на 3-тю та 7-му добу було знижено щодо того ж показника фонові активності – на 79.1 та 65.9% ( $p < 0.001$ ), відповідно. При цьому через 7 діб після ЧМТ кількість переходів між частинами камери дещо покращилася – збільшилася на 63.2% ( $p < 0.02$ ) порівняно з даними на 3-тю добу посттравматичного періоду.

Отримані результати дозволяють зробити висновок, що щури, які перенесли ЧМТ, упродовж першого тижня після її нанесення знаходяться в стані пригнічення, обмежують своє переміщення

та перебувають переважно в темному відсіку камери, що свідчить про їхню тривожність і зменшення дослідницької активності.

Такий висновок підтверджується результатами дослідження поведінкових реакцій у тесті «відкрите поле» (табл. 2).

Безпосередньо перед відтворенням ЧМТ було відібрано «стресостійких» тварин, фоновий нейроетологічний портрет яких характеризувався нормальним фізичним і психоемоційним статусом [16].

Через 3 доби після ЧМТ спостерігалася збільшення латентного періоду – втричі ( $p < 0.01$ ), зменшення кількості вертикальних стійок – на 53.6% ( $p < 0.01$ ), числа перетнутих квадратів – на 60.0% ( $p < 0.001$ ), кількості виходів до центру – на 64.5% ( $p < 0.001$ ). Число дефекацій та актів грумінгу вірогідно не змінювалося.

Таблиця 2  
Дослідження поведінкових реакцій у тесті «відкрите поле» у тварин у динаміці посттравматичного періоду після ЧМТ (M±m)

Показники	Фоновий нейроетологічний портрет, n=7	Термін після ЧМТ	
		на 3-тню добу, n=7	на 7-му добу, n=7
Латентний період, с	1.7±0.3	5.1±0.8 *	6.1±0.6 *
Кількість вертикальних стійок	18.1±1.9	8.4±1.3 *	8.1±0.8 *
Кількість перетнутих квадратів	85.1±9.9	34.0±5.1 *	36.3±4.2 *
Кількість виходів до центру	3.1±0.3	1.1±0.3 *	1.3±0.2 *
Кількість дефекацій	2.4±0.2	1.9±0.4	2.0±0.3
Кількість актів грумінгу	4.0±0.3	3.4±0.5	6.9±0.5 */**

Через 7 діб після ЧМТ латентний період залишався підвищеним – в 3.6 раза. Вертикальна рухова активність, що включає в себе стійки як з упором на стінку, так і без упору, залишалася зниженою впродовж усього першого тижня спостереження та поступалася на 7-му добу посттравматичного періоду на 55.2% (p<0.001) даним фонового нейроетологічного портрету. Показник горизонтальної активності у цей термін також був зменшеним – на 57.3% (p<0.001), а кількість виходів до центру – на 58.1% (p<0.001). Ці дані поряд з результатом оцінки вертикальної активності (rearing) відображають суттєве обмеження дослідницької активності [16].

На 7-му добу посттравматичного періоду виявляється значне збільшення числа актів грумінгу, що перевищує на 72.5% (p<0.001) дані фонового нейроетологічного портрету та вдвічі (p<0.001) – результат, одержаний через 3 доби після ЧМТ.

На думку дослідників [16], грумінг може роз-

глядатися як прояв «замісної» поведінки за умов безвихідної стресорної ситуації, при якій у головному мозку виникає синхронізована біоелектрична активність, що має, виходячи з концепції М.Г. Айрапетянца «про охоронно-стабілізувальний характер гальмівних механізмів у стресових ситуаціях», адаптивне значення, так як вона близька за характером до активності спокою, комфорту та підкріплення.

Застосування інгібіторів NF-κB і AP-1 виявило значний вплив на показники рухової активності щурів у «темно-світлій камері» (табл. 3).

Так, введення PDTC та SR 11302 супроводжувалося вірогідним зменшенням на 7 добу посттравматичного періоду часу, проведеного тваринами у темній частині камери, - на 32.9% (p<0.01) та 18.2% (p<0.05), число переходів між частинами камери – збільшувалося в 2.45 раза (p<0.001) та 1.6 раза (p<0.01), відповідно, порівняно з даними контролю.

Таблиця 3  
Вплив модуляторів транскрипційних чинників на рухову активність щурів у «темно-світлій камері» через 7 діб після ЧМТ (M±m)

Показники	Контроль (ЧМТ)	Модулятори транскрипційних чинників, призначені після відтворення ЧМТ				
		PDTC	SR 11302	DMF	EGCG	кверцетин
Час, проведений у темній частині камери, %	77.1±5.1 *	51.7±5.3 *	63.1±2.8 *	44.7±4.2 *	58.4±6.1 *	62.0±2.7 *
Кількість переходів між частинами камери	3.1±0.3 */**	7.6±0.3 *	5.0±0.4 *	7.1±0.1 *	5.6±0.3 *	7.1±0.3 *

Примітка (у таблицях 3-4): \* - p<0.05 при порівнянні результатів зі значеннями контролю.

Таблиця 4  
Вплив модуляторів транскрипційних чинників на поведінкові реакції у тесті «відкрите поле» у тварин через 7 діб після ЧМТ (M±m)

Показники	Контроль (ЧМТ)	Модулятори транскрипційних чинників, призначені після відтворення ЧМТ				
		PDTC	SR 11302	DMF	EGCG	кверцетин
Латентний період, с	6.1±0.6	2.9±0.3 *	3.7±0.5 *	3.3±0.3 *	3.4±0.3 *	3.0±0.4 *
Кількість вертикальних стійок	8.1±0.8	14.1±1.1 *	11.9±1.2 *	14.0±1.4 *	13.0±1.3 *	13.7±0.8 *
Кількість перетнутих квадратів	36.3±4.2	67.4±6.2 *	52.6±6.3	74.6±9.3 *	65.0±7.8 *	64.9±8.6 *
Кількість виходів до центру	1.3±0.2	2.7±0.3 *	2.3±0.3 *	2.9±0.3 *	2.3±0.5	2.4±0.7
Кількість дефекацій	2.0±0.3	2.1±0.1	1.7±0.2	1.9±0.3	2.0±0.3	2.4±0.2
Кількість актів грумінгу	6.9±0.5	4.6±0.4 *	5.4±0.4 *	5.0±0.3 *	5.6±0.3 *	5.3±0.6

При застосуванні NRF2 DMF та EGCG тривалість часу, проведеного тваринами у темній частині камери, поступалася на 42.0% (p<0.001) та 24.3% (p<0.05), а число переходів між частинами камери – перевищувало в 2.3 та 1.8 раза (p<0.001), відповідно, результати контролю.

Введення кверцетину також покращувало ру-

хову активність щурів у «темно-світлій камері» що підтверджувалося вірогідним зменшенням на 7 добу посттравматичного періоду часу, проведеного тваринами у темній частині камери, - на 19.6% (p<0.05), а також збільшенням числа переходів між частинами камери – в 2.3 раза (p<0.001) порівняно з даними контролю.

Покращення локомоторних реакцій при дії за умов ЧМТ зазначених модуляторів транскрипційних чинників підтверджується результатами тесту «відкрите поле» (табл. 4).

При введенні PDTC на 52.5% ( $p < 0.001$ ) зменшувався латентний період порівняно з даними контролю. При цьому значно збільшувалися показники амбуляції: кількість вертикальних стійок – на 74.1% ( $p < 0.001$ ), число перетнутих квадратів – на 85.7% ( $p < 0.01$ ), кількість виходів до центру – в 2.1 раза ( $p < 0.01$ ) порівняно з результатом групи порівняння. Число актів грумінгу зменшувалося на 33.3% ( $p < 0.01$ ).

При застосуванні SR 11302 латентний період на час дослідження знижувався на 39.3% ( $p < 0.01$ ) порівняно з даними контролю. Кількість вертикальних стійок збільшувалася на 46.9% ( $p < 0.05$ ), кількість виходів до центру – на 76.9% ( $p < 0.02$ ) порівняно з результатом групи порівняння. Проте число перетнутих квадратів істотно не змінювалося. Число актів грумінгу зменшувалося на 21.7% ( $p < 0.05$ ).

При призначенні DMF на 45.9% ( $p < 0.01$ ) зменшувався латентний період порівняно з даними контролю. При цьому значно збільшувалися показники вертикальної та горизонтальної рухової активності: кількість вертикальних стійок – на 72.8% ( $p < 0.01$ ), число перетнутих квадратів – у 2.1 раза ( $p < 0.01$ ), кількість виходів до центру – в 2.2 раза ( $p < 0.001$ ) порівняно з результатом групи порівняння. Число актів грумінгу зменшувалося на 27.5% ( $p < 0.01$ ).

При застосуванні EGCG латентний період на час дослідження знижувався на 44.3% ( $p < 0.01$ ) порівняно з даними контролю. Кількість вертикальних стійок збільшувалася на 60.5% ( $p < 0.01$ ), число перетнутих квадратів – на 79.1% ( $p < 0.01$ ) порівняно з результатом групи порівняння. Проте кількість виходів до центру істотно не змінювалася. Число актів грумінгу зменшувалося на 18.8% ( $p < 0.05$ ).

При введенні кверцетину на 50.8% ( $p < 0.01$ ) зменшувався латентний період порівняно з даними контролю, значно збільшувалися показники вертикальної та горизонтальної рухової активності: кількість вертикальних стійок – на 69.1% ( $p < 0.001$ ) та число перетнутих квадратів – на 78.8% ( $p < 0.02$ ) порівняно з результатом групи порівняння.

Відомо, що NF- $\kappa$ B і AP-1 виявляють у забезпеченні процесів нейрозапалення та нейродегенерації [12, 17, 18, 19]. Було доведено також нейротективний потенціал активації системи Nrf2 (при ішемічному та геморагічному інсульті, нейродегенеративних захворюваннях [6, 20]. Nrf2 найчастіше розглядається як функціонально антагоністичний чинник порівняно з NF- $\kappa$ B і AP-1, що підтверджують і результати наших досліджень.

Примітно, що кверцетин також досить ефективно впливає на покращення поведінкових реакцій за умов ЧМТ. Нейропротекторні властивості

цього препарату, вочевидь, не можуть обмежуватися його здатністю взаємодіяти з вільними радикалами, пригнічувати фосфоліпазу, ліпоксигеназу, циклооксигеназу [21]. В останні роки показано, що кверцетин може зменшувати біосинтез компонентів NF- $\kappa$ B, зокрема, p65 [22], пригнічувати убіквітинзалежний протеоліз комплексу NF- $\kappa$ B з інгібіторним білком I $\kappa$ B [23], а також впливати на активацію Nrf2-асоційованого сигнального шляху та залежну від нього гемоксигеназу 1 [23]. Це дає підставу розглядати кверцетин як перспективних засіб корекції метаболічних, неврологічних та поведінкових розладів при ЧМТ.

## Висновки

1. Протягом першого тижня після ЧМТ порушується локомоторна активність і психоемоційний стан білих щурів: погіршуються показники рухової та дослідницької активності, орієнтувальної реакції, зростає рівень емоційної тривожності, страху, підвищується частота актів грумінгу.

2. Застосування інгібіторів транскрипційних чинників NF- $\kappa$ B (піролідиндитіокарбамату амонію) та AP-1 (SR 11302), індукторів Nrf2 (диметилфумарату та епігалокатехін-3-галату) та водорозчинної форми кверцетину (корвітину) покращує протягом першого тижня після відтворення ЧМТ показники рухової та дослідницької активності, орієнтувальної реакції, зменшує рівень емоційної тривожності та страху.

## 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. Dmitrenko YeV, Filatenkova TA, Rybakina YeG, Korneva YeA. Povedencheskiye reaktsii zhivotnykh posle eksperimental'noy cherepno-mozgovoy travmy: vliyaniye preparata nukleotidnoy prirody [Impairments of rats' behavioral reactions under experimental traumatic brain injury and the means for their corrections]. *Vestn. Sankt-Peterburgskogo un-ta.* 2014; 11(3):180-190. (Russian)
3. Ziablitshev SV, Yelsky VM. Syndromy travmatychnoy khvoroby pry cherepno-mozkovoy travmi [Syndromes of traumatic disease in traumatic brain injury]: monograph. Kramatorsk: Kashtan; 2020. 264 p. (Ukrainian).
4. 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.
5. Tao L, Li D, Liu H et al. Neuroprotective effects of metformin on traumatic brain injury in rats associated with NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathway. *Brain Res Bull.* 2018 Jun;140:154-161.
6. 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.
7. Yavtushenko IV, Kostenko VO. Pryhnichennya transkryptsinykh chynnykiv NF kappa B ta AP-1 obmezhuje rozvytok oksydenitrozatyvnoho stresu v tkanyini velykykh pivkul' holovnoho mozku shchuriv pislya vidtvorennya 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).
8. Yavtushenko IV, Kostenko VO. Vplyv induktoriv transkryptsinyho chynnyka Nrf2 na rozvytok oksydenitrozatyvnoho stresu v tkanyini velykykh pivkul' holovnoho mozku shchuriv pislya modelyuvannya cherepno-mozkovoyi travmy [Influence of Nrf2 transcription factor inducers on the development of oxidative-nitrosative stress in the tissue of cerebral hemispheres in rats after modeled traumatic brain injury]. *Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu.* 2020; 5(4):117-123. (Ukrainian).
9. Yavtushenko IV, Kostenko VO. Vplyv modulyatoriv redokschutlyvykh transkryptsinykh chynnykiv na nevrolohichnyy defitsyt u shchuriv pislya vidtvorennya cherepno-mozkovoyi

- travmy [Effects of modulators of redox-sensitive transcription factors on neurologic deficit in rats after traumatic brain injury]. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn Ukr med stomatol akad. 2020; 20(2):198-202. (Ukrainian).
10. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Vplyv pirolidynydiokarbamatu amoniuyu na produktyu aktyvnykh form kysnyu i azotu v tkanynakh parodonta ta slynnnykh 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):63-69. (Ukrainian)
  11. 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.
  12. 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.
  13. 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.
  14. Khmil' DO, Kostenko VO. Poyednany vplyv L-argininu ta vodorozchynnoyi formy kvartetynu na markery oksydo-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).
  15. Yelsky VN, Zyblytsev SV. Modelirovaniye cherepno-mozgovoy travmy [Modeling of a craniocerebral injury]. Donetsk; 2008. 140 p. (Russian)
  16. Mayorov OYu. Otsenka individual'no-tipologicheskikh osobennostey povedeniya i ustoychivosti intaknykh belykh kryssamtsov na osnove faktornoy modeli normal'nogo etologicheskogo spektra pokazateley v teste «otkrytoye pole» [Evaluation of individual typological features of behaviour and resistance of intact white male rats on the basis of the factor model of the normal ethological spectrum of parameters in the open-field test]. Klin inform i telemed. 2011;7(8):21-32. (Russian)
  17. Shih RH, Wang CY, Yang CM. NF-kappaB Signaling Pathways in Neurological Inflammation. Front Mol Neurosci. 2015 Dec 18;8:77.
  18. 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.
  19. Farooqui AA. Therapeutic Potentials of Curcumin for Alzheimer Disease. Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer; 2016.
  20. Dinkova-Kostova AT, Kostov RV, Kazantsev AG. The role of Nrf2 signaling in counteracting neurodegenerative diseases. FEBS J. 2018 Oct;285(19):3576-3590.
  21. Maksyutina NP, Moibenko AA, Mohort NA et al. Bioflavonoidy kak organoprotektory (kvartetin, korvitin, kvartin) [Bioflavonoids as organoprotectors (quercetin, corvutin, quertin)]. Kyiv: Naukova Dumka; 2012. 274 p. (Russian)
  22. Lai WW, Hsu SC, Chueh FS et al. Quercetin inhibits migration and invasion of SAS human oral cancer cells through inhibition of NF-kB and matrix metalloproteinase-2/-9 signaling pathways. Anticancer Res. 2013 May;33(5):1941-1950.
  23. Kang CH, Choi YH, Moon SK et al. Quercetin inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV2 microglial cells by suppressing the NF-kB pathway and activating the Nrf2-dependent HO-1 pathway. Int Immunopharmacol. 2013 Nov; 17(3):808-813.

### Реферат

ИЗМЕНЕНИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ КРЫС ПОСЛЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ И ИХ КОРРЕКЦИЯ МОДУЛЯТОРАМИ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ

Явтушенко И.В., Левков А.А., Костенко В.А.

Ключевые слова: транскрипционные факторы NF-κB, AP-1 и Nrf2, черепно-мозговая травма, поведенческие реакции, тесты «Темно-светлая камера» и «Открытое поле».

Исследовано влияние модуляторов факторов транскрипции NF-κB, AP-1 и Nrf2 на поведенческие реакции в тестах «Темно-светлая камера» и «Открытое поле» после нанесения экспериментальной черепно-мозговой травмы (ЧМТ). Опыты были проведены на 42 белых крысах-самцах линии Вистар массой 180-220 г, распределенных на 6 групп по 7 крыс: контрольная (тестирование проводилось до моделирования экспериментальной ЧМТ и через 3 и 7 суток после него); животным других групп после воспроизведения ЧМТ в течение 7-суток внутрибрюшинно вводили модуляторы транскрипционных факторов: ингибитор ядерной транслокации NF-κB пиридиндидитиокарбамат аммония в дозе 76 мг/кг, ингибитор AP-1 SR 11302 в дозе 1 мг/кг, индукторы Nrf2: 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 в течение первой недели после ЧМТ нарушается локомоторная активность и психоэмоциональное состояние белых крыс: ухудшаются показатели двигательной и исследовательской активности, ориентировочной реакции, увеличивается уровень эмоциональной тревожности, страха, повышается частота актов груминга. Применение ингибиторов транскрипционных факторов NF-κB (пиридиндидитиокарбамата аммония) и AP-1 (SR 11302), индукторов Nrf2 (диметилфумарата и эпигаллокатехин-3-галлата) и водорастворимой формы кверцетина (корвитина) улучшает в течение первой недели после воспроизведения ЧМТ показатели двигательной и исследовательской активности, ориентировочной реакции, уменьшаются уровень эмоциональной тревожности и страха.

### Summary

CHANGES IN BEHAVIOURAL REACTIONS OF RATS FOLLOWING MODELLED TRAUMATIC BRAIN INJURY AND THEIR CORRECTION WITH TRANSCRIPTION FACTORS MODULATORS

Yavtushenko I.V., Levkov A.A., Kostenko V.A.

Key words: transcription factors NF-κB, AP-1 and Nrf2, traumatic brain injury, behavioural reactions, "Dark-light chamber" and "Open field" tests.

This study aimed at investigating the effect of modulators of transcription factors NF-κB, AP-1 and Nrf2 on the behavioural responses of rats in the "Dark-light chamber" and "Open field" tests following the simulation of traumatic brain injury (TBI). The study included 42 white Wistar male rats weighing 180-220 g, divided into 6 groups of 7 rats in each: the control group included the animals exposed to the above mentioned tests before TBI modelling and 3 – 7 days after it; as for the animals of other groups, for 7 days after TBI simulation they were given intraperitoneal injections of the following transcription factor modulators:

ammonium pyrrolidine dithiocarbamate, an inhibitor of nuclear translocation NF- $\kappa$ B, was injected in a dose of 76 mg/kg; AP-1 SR 11302 inhibitor given in a dose of 1 mg/kg; Nrf2 inducers as dimethyl fumarate given in a dose of 15 mg/kg of a 10% dimethyl sulfoxide solution and epigallocatechin-3-gallate in a dose of 1 mg/kg as well as a water-soluble form of quercetin (corvutin), which acts as an NF- $\kappa$ B inhibitor and Nr inducer, in a dose of 100 mg / kg (10 mg / kg in terms of quercetin). Unlike the test animals, the rats of the control group were given intraperitoneal injections of 1 ml of isotonic sodium chloride solution. It has been found out that during the first week following TBI simulation, the locomotor activity and psycho-emotional state of the rats were disturbed: the indicators of motor and exploratory activity, orienting reaction became deteriorated, anxiety and fear increased as well as the frequency of self-grooming actions. The use of inhibitors of transcription factors NF- $\kappa$ B (ammonium pyrrolidindithiocarbamate) and AP-1 (SR 11302), Nrf2 inducers (dimethyl fumarate and epigallocatechin-3-gallate) and the water-soluble form of quercetin (corvutin) for the 1<sup>st</sup> week after TBI simulation improves motor performance and exploratory activity, orienting reaction, and reduces emotional anxiety and fear as well.