

Міністерство охорони здоров'я України
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Назаренко Світлана Миколаївна

УДК 616.314.17:617.714.1-001:612.08

ДИСЕРТАЦІЯ

**РОЛЬ РЕДОКС-ЧУТЛИВИХ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ЧИННИКІВ У
МЕХАНІЗМАХ УШКОДЖЕННЯ ТКАНИН ПАРОДОНТА ПІСЛЯ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ**

222 Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело _____ С.М. Назаренко

Науковий керівник

Костенко Віталій Олександрович
доктор медичних наук, професор

Полтава – 2023

АНОТАЦІЯ

Назаренко С.М. Роль редокс-чутливих транскрипційних чинників у механізмах ушкодження тканин пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина». – Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2023; Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2023.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і розв’язання наукового завдання, що полягає у з’ясування ролі редокс-чутливих факторів транскрипції NF-κB та Nrf2 у механізмах розвитку окисно-нітрозативного стресу в тканинах пародонта та деструкції біополімерів його позаклітинного матриксу в ранньому посттравматичного періоду після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми середнього ступеня тяжкості.

Експерименти виконані на 70 білих щурах-самцях лінії Вістар масою (225±20) г. Використовували експериментальні, біохімічні, морфологічні та математико-статистичні методи дослідження.

Виявлено, що моделювання черепно-мозкової травми середнього ступеня тяжкості на відміну від «хибного» травмування викликає наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) системні прозапальні та прооксидантні зміни (збільшення у крові концентрації гострофазового білка – церулоплазміну – в 1.56 раза, $P < 0.001$, а також вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів – сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою – в 1.78 раза, $P < 0.001$) та локальні порушення окисного метаболізму в м’яких тканинах пародонта (зростання продукції супероксидного радикала всіма його головними

джерелами – мікросомами в 1.52 рази, $P < 0.01$, мітохондріями в 1.94 рази, $P < 0.01$, та лейкоцитарною NADPH-оксидазою в 1.64 рази, $P < 0.01$; NO-синтазної активності за рахунок індукцйбельного ізоферменту в 1.66 рази, $P < 0.05$, при зменшенні активності конститутивних ізоформ в 1.85 рази, $P < 0.01$, з переходом її у неспряжений стан, що супроводжується зростанням концентрації пероксинітриту в 1.61 рази, $P < 0.01$, та концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, в 1.49 рази, $P < 0.001$, зменшенням антиоксидантного потенціалу та активності супероксиддисмугазно-каталазної системи).

Відтворення черепно-мозкової травми супроводжується зростанням наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) резорбції альвеолярних відростків щелеп (коефіцієнт оголення коренів молярів збільшується в 1.18 рази, $P < 0.01$), підвищенням процесів колагенолізу та деполімеризації протеогліканів і сіалоглікопротеїнів у м'яких і кістковій тканинах пародонта (відповідні значення концентрації вільного оксипроліну зростали вдвічі, $P < 0.001$, гексуронових кислот – у 1.55 та 1.6 рази, $P < 0.001$, N-ацетилнейрамінової кислоти – в 1.86 та 2.19 рази, $P < 0.001$).

Вперше виявлено, що специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату відповідно) після моделювання черепно-мозкової травми значно зменшує наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) показники системної запальної відповіді в крові щурів (вміст церулоплазміну в 1.23 рази та 1.2 рази, $P < 0.001$, концентрацію сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, в 1.76 та 1.7 рази, $P < 0.001$) та локальні порушення окисного метаболізму в м'яких тканинах пародонта (знижує продукцію супероксидного радикала мікросомами в 1.32 рази, $P < 0.01$, та 1.18 рази, $P < 0.05$, мітохондріями в 1.6 рази, $P < 0.001$, та 1.31 рази, $P < 0.01$, та лейкоцитарною NADPH-оксидазою в 1.41 рази, $P < 0.01$,

та 1.28 раза, $P < 0.02$, NO-синтазну активність за рахунок індукцибельної ізоформи цього ферменту в 3.81 раза, $P < 0.001$, та 2.13 раза, $P < 0.01$, збільшує активність та спряження конститутивних NO-синтаз, обмежує концентрацію пероксинітриту в 1.41 та 1.37 раза, $P < 0.01$, та сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, в 1.32 та 1.26 раза, $P < 0.001$, підвищує загальний антиоксидантний потенціал, супероксиддисмутазну та каталазну активність).

Застосування специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату відповідно) після моделювання черепно-мозкової травми обмежує резорбцію альвеолярних відростків щелеп (зі зменшенням коефіцієнту оголення коренів молярів у 1.15 раза, $P < 0.01$, та 1.23 раза відповідно, $P < 0.001$), а також процеси деполімеризації макромолекул сполучної тканини пародонта (колагену, протеогліканів, глікопротеїнів), що супроводжується зменшенням у м'яких тканинах пародонта концентрації оксипроліну в 1.93 та 1.98 раза, $P < 0.001$, гексуронових кислот в 1.34 раза, $P < 0.01$, та 1.43 раза, $P < 0.001$, N-ацетилнейрамінової кислоти в 1.79 та 1.91 раза, $P < 0.001$, а у кістковій тканині пародонта – вмісту оксипроліну в 2.07 та 1.94 раза, $P < 0.001$, гексуронових кислот в 1.69 раза, $P < 0.01$, та 1.71 раза, $P < 0.001$, відповідно, N-ацетилнейрамінової кислоти в 2.15 раза обидва, $P < 0.001$.

Вперше показано, що введення рослинних біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину після моделювання ЧМТ значно зменшує наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) показники системної запальної відповіді в крові щурів (вміст церулоплазміну в 1.15 та 1.17 раза, $P < 0.01$, та концентрацію сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, в 1.42 раза, $P < 0.01$, та 1.74 раза, $P < 0.001$) та локальні порушення окисного метаболізму в м'яких тканинах пародонта (знижує продукцію супероксидного радикала

мітохондріями в 1.28 раз, $P < 0.02$, та 1.48 раз, $P < 0.001$, та лейкоцитарною NADPH-оксидазою в 1.25 раз, $P < 0.05$, та 1.43 раз, $P < 0.01$, індукцибельну NO-синтазу активність в 1.71 раз, $P < 0.05$, та 3.02 раз, $P < 0.01$, збільшує у них активність та спряження cNOS, знижує концентрацію пероксинітриту в 1.29 раз, $P < 0.02$, та 1.47 раз, $P < 0.01$, та концентрацію сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, в 1.22 та 1.32 раз, $P < 0.001$, підвищує загальний антиоксидантний потенціал, супероксиддисмугазу та каталазу активність). Застосування кверцетину за умов експерименту (на відміну від епігалокатехіну-3-галату) також знижує в 1.31 раз, $P < 0.01$, вироблення супероксидного радикала мітросомами (ендоплазматичним ретикулумом та NO-синтазою).

Застосування рослинних біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину після моделювання черепно-мозкової травми обмежує резорбцію альвеолярних відростків щелеп (зі зменшенням коефіцієнту оголення коренів молярів в 1.11 раз, $P < 0.02$, та 1.16 раз, $P < 0.01$), а також процеси деполімеризації макромолекул сполучної тканини пародонта (колагену, протеогліканів, глікопротеїнів), що супроводжується зменшенням у м'яких тканинах пародонта концентрації оксипроліну в 1.58 та 1.53 раз, $P < 0.001$, гексуронової кислот в 1.15 раз, $P < 0.001$, та 1.26 раз, $P < 0.01$, N-ацетилнейрамінової кислоти в 1.44 раз, $P < 0.01$, та 1.54 раз, $P < 0.001$, а у кістковій тканині пародонта – вмісту оксипроліну в 1.52 раз обидві групи, $P < 0.001$, гексуронової кислот в 1.42 та 1.47 раз, $P < 0.001$, N-ацетилнейрамінової кислоти в 1.59 та 1.71 раз відповідно, $P < 0.001$.

Показано, що використання епігалокатехіну-3-галату за умов експерименту у меншій мірі обмежує вироблення супероксидного радикала мітохондріями та активність індукцибельної NO-синтази у м'яких тканинах пародонта, ніж це забезпечує специфічний інгібітор

активації NF-κB – піролідиндитіокарбамат амонію. При введенні епігалокатехіну-3-галату каталазна активність у м'яких тканинах пародонта вірогідно поступається показнику груп з використанням піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату, а концентрація вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів у крові вірогідно перевищує результат групи з введенням кверцетину.

Введення епігалокатехіну-3-галату та кверцетину за умов експерименту менш ефективно пригнічує деполімеризацію макромолекул сполучної тканини м'яких структур пародонта, ніж застосування специфічних модуляторів активації транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату). Проте вплив цих біофлавоноїдів на процеси деполімеризації протеогліканів та сіалоглікопротеїнів у кістковій тканині пародонта суттєво не відрізняється від такого при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату.

Ключові слова: транскрипційні фактори NF-κB і Nrf2, черепно-мозкова травма, пародонт, ясна, системна запальна відповідь, пародонтит, оксидативний і-нітрозативний стрес, пероксидне окиснення ліпідів, NO-синтази, мітохондрії, сполучна тканина, позаклітинний матрикс, коефіцієнт оголення коренів молярів, епігалокатехін-3-галат, кверцетин.

SUMMARY

Nazarenko S.M. The role of redox-sensitive transcription factors in the mechanisms of damage to periodontal tissue after experimental traumatic brain injury. – Qualification research work (manuscript).

Dissertation for a Doctor of Philosophy Degree, Specialty 222 “Medicine”. – Poltava State Medical University, the Ministry of Health of

Ukraine, Poltava, 2023. Poltava State Medical University, the Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2023.

This dissertation presents a novel conceptual synthesis and solution of the scientific issue aimed at elucidating the role of redox-sensitive transcription factors NF- κ B and Nrf2 in the mechanisms of the development of oxidative-nitrosative stress in periodontal tissues and the destruction of biopolymers in its extracellular matrix in the early post-traumatic period after the simulation of moderate traumatic brain injury.

Experiments were performed on 70 white Wistar male rats weighing (225 \pm 20) g. The methodology includes experimental, biochemical, and mathematical and statistical research methods.

The study has shown the simulation of a moderate traumatic brain injury at the end of the early post-traumatic period (on the 7th day), in contrast to a "sham" injury, results in systemic pro-inflammatory and pro-oxidant changes (a 1.56-fold increase in the concentration of acute-phase protein ceruloplasmin in the blood, $P < 0.001$, as well as a 1.78-fold increase in secondary products of lipid peroxidation, compounds, which react with thiobarbituric acid, $P < 0.001$) and local disturbances of oxidative metabolism in the soft periodontal tissues (growth in the production of superoxide radical by all its main sources: by microsomes in 1.52 times, $P < 0.01$, by mitochondria in 1.94 times, $P < 0.01$, and by leukocyte NADPH oxidase in 1.64 times, $P < 0.01$; NO synthase activity due to the inducible isoenzyme in 1.66 times, $P < 0.05$, with a decrease in the activity of constitutive isoforms in 1.85 times, $P < 0.01$, with its transition to the uncoupled state that is accompanied by an elevation in the peroxynitrite concentration in 1.61 times, $P < 0.01$, and the concentration of compounds reacting with thiobarbituric acid in 1.49 times, $P < 0.001$, reduction of antioxidant potential and activity of the superoxide dismutase-catalase system).

At the end of the early post-traumatic period (on the 7th day), modelled traumatic brain injury is accompanied by an increase in the resorption of the alveolar processes of the jaws (the coefficient of the molar roots exposure grew in 1.18 times, $P < 0.01$), an enhancement in the processes of collagenolysis and depolymerization of proteoglycans and sialoglycoproteins in soft and osseous periodontal tissues (the corresponding values of free hydroxyproline concentration doubled, $P < 0.001$, hexuronic acids went up in 1.55 and 1.6 times, $P < 0.001$, N-acetylneuraminic acid elevated in 1.86 and 2.19 times, $P < 0.001$).

There has been found for the first time that specific modulators of the transcription factors NF- κ B and Nrf2 (ammonium pyrrolidine dithiocarbamate and dimethyl fumarate, respectively) after simulating a traumatic brain injury significantly reduce the indicators of the systemic inflammatory response in the blood of rats at the end of the early post-traumatic period (on the 7th day) (the ceruloplasmin content lessened in 1.23 times and in 1.2 times, $P < 0.001$, the concentration of compounds reacting with thiobarbituric acid lowered in 1.76 and 1.7 times, $P < 0.001$) and local disorders of oxidative metabolism in the soft periodontal tissues (restricts the production of superoxide radicals by microsomes in 1.32 times, $P < 0.01$, and in 1.18 times, $P < 0.05$, by mitochondria in 1.6 times, $P < 0.001$, and in 1.31 times, $P < 0.01$, and by leukocyte NADPH oxidase in 1.41 times, $P < 0.01$, and in 1.28 times, $P < 0.02$; lessens NO-synthase activity due to the inducible isoform of this enzyme in 3.81 times, $P < 0.001$, and 2.13 times, $P < 0.01$, as well as promotes the activity and coupling of constitutive NO-synthases, reduces the concentration of peroxynitrite in 1.41 and 1.37 times, $P < 0.01$, and compounds reacting with thiobarbituric acid in 1.32 and 1.26 times, $P < 0.001$, elevates the total antioxidant potential, superoxide dismutase and catalase activity).

The application of specific modulators of the transcription factors NF- κ B and Nrf2 (ammonium pyrrolidine dithiocarbamate and dimethyl fumarate, respectively) after the brain injury simulation restrains the resorption of the alveolar processes in the jaws (with a decrease in the molar root exposure ratio in 1.15 times, $P < 0.01$, and 1.23 times, respectively, $P < 0.001$), as well as slows down the processes of depolymerisation of macromolecules in periodontal connective tissue (collagen, proteoglycans, glycoproteins) that is accompanied by a decrease in the concentration of hydroxyproline in soft periodontal tissues in 1.93 and 1.98 times, $P < 0.001$, hexuronic acids in 1.34 times, $P < 0.01$, and in 1.43 times, $P < 0.001$, N-acetylneuraminic acid in 1.79 and 1.91 times, $P < 0.001$, and in periodontal bone tissue the content of hydroxyproline falls in 2.07 and 1.94 times, $P < 0.001$, hexuronic acids in 1.69 times, $P < 0.01$, and 1.71 times, $P < 0.001$, respectively, of N-acetylneuraminic acid in 2.15 times both, $P < 0.001$.

This study is the first that demonstrates the administration of epigallocatechin-3-gallate and quercetin, plant bioflavonoids, after simulating traumatic brain injury significantly reduces indicators of the systemic inflammatory response in the blood of rats (ceruloplasmin content in 1.15 and 1.17 times, $P < 0.01$, and concentration compounds reacting with thiobarbituric acid, in 1.42 times, $P < 0.01$, and 1.74 times, $P < 0.001$) and local disorders of oxidative metabolism in the soft periodontal tissues (restricts the production of superoxide radicals by mitochondria in 1.28 times, $P < 0.02$, and 1.48 times, $P < 0.001$, and leukocyte NADPH oxidase in 1.25 times, $P < 0.05$, and 1.43 times, $P < 0.01$, inducible NO synthase activity in 1.71 times, $P < 0.05$, and 3.02 times, $P < 0.01$, as well as increases the activity and coupling of cNOS, reduces the concentration of peroxynitrite in 1.29 times, $P < 0.02$, and 1.47 times, $P < 0.01$, and the concentration of compounds reacting with thiobarbituric acid, in 1.22 and 1.32 times, $P < 0.001$, enhances the total antioxidant potential , superoxide dismutase and catalase activity) at the end of the early

posttraumatic period (on the 7th day). The application of quercetin under the experimental conditions (in contrast to epigallocatechin-3-gallate) also reduces the production of superoxide radical by microsomes (endoplasmic reticulum and NO-synthase) in 1.31 times, $P < 0.01$.

The use of epigallocatechin-3-gallate and quercetin, plant bioflavonoids, after simulating a traumatic brain injury, decreases the resorption of the alveolar processes in the jaws (with a decrease in the molar root exposure ratio in 1.11 times, $P < 0.02$ and 1.16 times, $P < 0.01$), as well as the processes of macromolecule depolymerization periodontal connective tissue (collagen, proteoglycans, glycoproteins), which is accompanied by a decrease in the concentration of hydroxyproline in soft periodontal tissues by 1.58 and 1.53 times, $P < 0.001$, hexuronic acids by 1.15 times, $P < 0.001$, and 1.26 times, $P < 0.01$, N-acetylneuraminic acid by 1.44 times, $P < 0.01$, and 1.54 times, $P < 0.001$, and in periodontal bone tissue – the content of hydroxyproline by 1.52 times, both groups, $P < 0.001$, hexuronic acids by 1.42 and 1.47 times, $P < 0.001$, N-acetylneuraminic acid by 1.59 and 1.71 times, respectively, $P < 0.001$.

The results obtained have shown the use of epigallocatechin-3-gallate under the experimental conditions restrains the production of superoxide radical by mitochondria and the activity of inducible NO-synthase in soft periodontal tissues to a lesser extent than ammonium pyrrolidine dithiocarbamate, a specific inhibitor of NF- κ B activation. Under the administration of epigallocatechin-3-gallate, the catalase activity in the soft periodontal tissues is probably inferior to the indicator in the groups receiving ammonium pyrrolidine dithiocarbamate and dimethyl fumarate, and the concentration of secondary products of lipid peroxidation in the blood is probably higher than the respective findings in the group receiving quercetin.

The administration of epigallocatechin-3-gallate and quercetin under the experimental conditions inhibits the depolymerization of connective tissue

macromolecules in soft periodontal structures less effectively than the use of specific modulators of the activation of transcription factors (ammonium pyrrolidine dithiocarbamate and dimethyl fumarate). Nevertheless, the effect of these bioflavonoids on the processes of depolymerization of proteoglycans and sialoglycoproteins in the periodontal bone tissue does not differ significantly from that when using ammonium pyrrolidine dithiocarbamate and dimethyl fumarate.

Key words: transcription factors NF- κ B and Nrf2, traumatic brain injury, periodontium, gums, systemic inflammatory response, periodontitis, oxidative and nitrosative stress, lipid peroxidation, NO synthases, mitochondria, connective tissue, extracellular matrix, molar root exposure index, epigallocatechin-3-gallate, quercetin.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Єлінська АМ, Назаренко СМ, Костенко ВО. Кверцетин обмежує розвиток окисно-нітрозативного стресу в тканинах пародонта за умов відтворення різних моделей системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2019;19(4):83-87. doi: 10.31718/2077-1096.19.4.83 *(Здобувачкою виконано експериментальні дослідження впливу кверцетину на показники окисно-нітрозативного стресу в тканинах пародонта за умов ЧМТ, проведено статистичну обробку та аналіз одержаних результатів).*

2. Yavtushenko IV, Nazarenko SM, Katrushov OV, Kostenko VO. Quercetin limits the progression of oxidative and nitrosative stress in the rats' tissues after experimental traumatic brain injury. Wiadomości Lekarskie. 2020; 73(10):2127-2132. doi: 10.36740/WLek202010104 *(Здобувачкою виконано експериментальні дослідження впливу кверцетину на тканини*

пародонта за умов ЧМТ, проведено статистичну обробку та аналіз одержаних результатів).

3. Назаренко СМ, Костенко ВО. Модулятори факторів транскрипції NF-капа В та Nrf2 як засоби обмеження деструкції позаклітинного матриксу пародонта щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2022;22(2):71-75. doi: 10.31718/2077-1096.22.2.71. *(Здобувачкою виконано експериментальні дослідження, проведено статистичну обробку та аналіз одержаних результатів, підготовлено рукопис статті).*

4. Назаренко СМ, Костенко ВО. Роль специфічних транскрипційних чинників NF-кВ і Nrf2 у механізмах розвитку оксидативно-нітрозативного стресу після експериментальної черепно-мозкової травми. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2022;22(3-4):156-160. doi: 10.31718/2077-1096.22.3.4.156 *(Здобувачкою виконано експериментальні дослідження, проведено статистичну обробку та аналіз одержаних результатів, підготовлено рукопис статті).*

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Модулятори редоксчутливих транскрипційних чинників як засоби контролю формування патологічної системи на молекулярному рівні. Бюл. XVIII читань ім. В.В. Підвисоцького (м. Одеса, 21–22 травня 2019 р.). Одеса; 2019. С. 100-101. *(Дисертантці належать дані щодо ролі редоксчутливих транскрипційних чинників у механізмах окисно-нітрозативного стресу в тканинах пародонта після відтворення ЧМТ).*

6. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Роль редоксчутливих чинників транскрипції в патогенезі дизрегуляторної патології. Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми»: науково-практична конференція з міжнародною участю (м. Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р.). Івано-Франківськ; 2019. С. 28-29. *(Здобувачці належать дані щодо ролі редокс-чутливих транскрипційних чинників у механізмах розвитку дизрегуляторної патології на прикладі функціонально-метаболических розладів пародонта щурів після відтворення ЧМТ).*

7. Костенко ВО, Єлінська АМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Редоксчутливі транскрипційні фактори як детермінанти патологічного системогенезу. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: II Науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю (Харків, 21 листопада 2019 р.): тези доп. – Харків: Вид-во НФаУ; 2019. С. 149-150. *(Здобувачці належать дані щодо ролі редокс-чутливих транскрипційних чинників як детермінант патологічного системогенезу на прикладі функціонально-метаболических розладів пародонта щурів після відтворення ЧМТ).*

8. Костенко ВО, Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Дизрегуляторні механізми окисно-нітрозативного стресу в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доп. VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (13-15 травня 2020 р.). Одеса; 2020. Т.1. С. 255-256. *(Дисертантці належать дані щодо механізмів розвитку окисно-нітрозативного стресу в тканинах пародонта після відтворення ЧМТ).*

9. Явтушенко ІВ, Назаренко СМ, Таран ОВ. Вплив кверцетину на вільнорадикальні процеси в організмі щурів при відтворенні різних моделей травматичної хвороби. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: тези доповідей II Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (15 травня 2020 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 232-233. *(Здобувачці належать дані щодо впливу кверцетину на вільнорадикальні процеси в тканинах пародонта за умов ЧМТ).*

10. Костенко ВО, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Поліфенол епігалокатехін-3-галат як засіб корекції метаболічних наслідків системної запальної відповіді. Перші читання, присвячені Д.О. Альперну «Актуальні питання патологічної фізіології» (Харків, 26 березня 2021 р.): матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (до 150-річчя кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д.О. Альперна). Харків: ХНМУ; 2021. С. 74. *(Здобувачці належать дані щодо впливу епігалокатехіну-3-галату на розвиток метаболічних розладів у тканинах пародонта за умов ЧМТ).*

11. Френкель ЮД, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС. Перспективи застосування біофлавоноїдів – модуляторів транскрипційних факторів як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: III науково-практичної конференції з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 12 травня 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 168-169. *(Здобувачці належать дані щодо впливу кверцетину та епігалокатехіну-3-галату на розвиток окисно-нітрозативного стресу в тканинах пародонта за умов ЧМТ).*

12. Френкель ЮД, Гутнік ОМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС, Костенко ВО. Поліфеноли як засоби корекції системної запальної відповіді в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.). Одеса; 2021. Т.2. С. 207-208. *(Дисертантці належать дані щодо закономірностей дії поліфенолів на розвиток функціонально-метаболических розладів у тканинах пародонта за умов ЧМТ).*

13. Таран ОВ, Назаренко СМ, Гутнік ОМ, Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Роль редоксчутливих транскрипційних чинників у патогенезі метаболических розладів за умов травматичного процесу та системної запальної відповіді. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: тези доповідей IV Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (Харків, 18 листопада 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 265- 266. *(Здобувачці належать дані щодо ролі редокс-чутливих транскрипційних чинників у патогенезі функціонально-метаболических розладів у тканинах пародонта за умов ЧМТ).*

14. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко ММ, Гутнік ОМ, Волкова ОА, Назаренко СМ, Нестуля КІ, Таран ОВ, Романцева ТО, Моргун ЄО. Низько- та високоступеневі фенотипи системної запальної відповіді: спільні механізми та відмінності. Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19: матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р.). Тернопіль: ТНМУ; 2022. С. 42-43. *(Дисертантці належать дані щодо закономірностей розвитку локальних уражень за умов системної запальної відповіді на прикладі механізмів ураження тканин пародонта при ЧМТ).*

15. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко ММ, Гутнік ОМ, Назаренко СМ, Нестуля КІ, Таран ОВ, Романцева ТО, Моргун ЄО. Модуляція редокс-чутливих транскрипційних факторів поліфенолами як засіб патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р.). Тернопіль; 2022. С. 33. *(Здобувачці належать дані щодо дії поліфенолів як засобів патогенетичної терапії функціонально-метаболических розладів у тканинах пародонта за умов ЧМТ).*

3) які додатково відображають наукові результати дисертації:

16. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, заявник і патентовласник. Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу. Патент України 131230; заявл. 25.06.2018; опубл. 10.01.2019, бюл. № 1/2019. *(Дисертантці належать дані щодо позитивної дії біофлавоноїдів щодо корекції показників окисно-нітрозативного стресу на прикладі функціонально-метаболических розладів тканин пародонта щурів після відтворення ЧМТ).*

17. Акімов ОЄ, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Міщенко АВ, Соловійова НВ, Катрушов ОВ, Костенко ВО. Спосіб експериментальної терапії хронічного пародонтиту за умов системної запальної відповіді. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Вип. № 8. 2022. Реєстр. № 120/8/22. С.150. *(Здобувачці належать дані щодо дії біофлавоноїдів як засобів патогенетичної терапії функціонально-метаболических розладів у тканинах пародонта за умов ЧМТ).*

18. Акімов ОЄ, Назаренко СМ, Таран ОВ, Костенко ВО, Катрушов ОВ, Соловйова НВ, Міщенко АВ, Гришко ЮМ, Денисенко СВ. Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, Вип. № 8. 2022. Реєстр. № 155/8/22. С.185-186. *(Здобувачці належать дані щодо дії біофлавоноїдів як засобів патогенетичної терапії окисно-нітрозативного стресу у тканинах пародонта за умов ЧМТ).*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	22
ВСТУП	24
РОЗДІЛ 1. РОЛЬ РЕДОКС-ЧУТЛИВИХ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ЧИННИКІВ У МЕХАНІЗМАХ УШКОДЖЕННЯ ТКАНИН ПАРОДОНТА ТА ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	34
1.1. Сучасні погляди на молекулярні механізми порушення органів ротової порожнини при ушкодженні головного мозку, травматичній хворобі та системній запальній відповіді	34
1.2. Роль редокс-чутливих факторів транскрипції у механізмах ушкодження пародонта	43
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	54
2.1. Експериментальний розподіл лабораторних тварин	54
2.2. Методика моделювання черепно-мозкової травми	55
2.3. Модулятори факторів транскрипції NF-κB та Nrf2	56
2.4. Біохімічні методи дослідження	57
2.5. Морфологічні методи дослідження	61
2.6. Статистична обробка результатів експерименту	62
РОЗДІЛ 3. МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ОКСИДАТИВНО-НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ДЕСТРУКЦІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ПАРОДОНТА ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ	63
3.1. Вироблення супероксидного радикала у м'яких тканинах пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми	63
3.2. Показники системи оксиду азоту в м'яких тканинах пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми	66

3.3. Пероксидне окиснення ліпідів та стан антиоксидантної системи в м'яких тканинах пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми	69
3.4. Показники системної запальної відповіді після експериментальної черепно-мозкової травми	73
3.5. Показники деполімеризації колагену, протеогліканів та глікопротеїнів м'яких структур пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми	76
3.6. Показники деполімеризації колагену, протеогліканів та глікопротеїнів твердих структур пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми	79
3.7. Патоморфологічні зміни пародонта щурів після експериментальної черепно-мозкової травми	82
РОЗДІЛ 4. РОЛЬ СПЕЦИФІЧНИХ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ЧИННИКІВ NF-κB і Nrf2 У МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ОКСИДАТИВНО-НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ДЕСТРУКЦІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ПАРОДОНТА ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ	84
4.1. Вплив модуляторів активації транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на продукцію супероксидного аніон-радикала у м'яких тканинах пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми	84
4.2. Вплив модуляторів активації транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники системи оксиду азоту в м'яких тканинах пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми	87
4.3. Вплив модуляторів активації транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на пероксидне окиснення ліпідів та стан антиоксидантної системи в м'яких тканинах пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми	92

- 4.4. Вплив модуляторів активації транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники системної запальної відповіді після експериментальної черепно-мозкової травми 97
- 4.5. Вплив модуляторів активації транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники деполімеризації колагену, протеогліканів та глікопротеїнів м'яких структур пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми 101
- 4.6. Вплив модуляторів активації транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники деполімеризації колагену, протеогліканів та глікопротеїнів твердих структур пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми 104
- 4.7. Вплив модуляторів активації транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на патоморфологічні зміни пародонта щурів після експериментальної черепно-мозкової травми 107
- РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ БІОФЛАВОНОЇДІВ ПОКАЗНИКИ ОКСИДАТИВНОГО ТА НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ В М'ЯКИХ ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ 109**
- 5.1. Вплив біофлавоноїдів на продукцію супероксидного аніон-радикала у м'яких тканинах пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми 109
- 5.2. Вплив біофлавоноїдів на показники системи оксиду азоту в м'яких тканинах пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми 113
- 5.3. Вплив біофлавоноїдів на пероксидне окиснення ліпідів та стан антиоксидантної системи в м'яких тканинах пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми 119
- 5.4. Вплив біофлавоноїдів на показники системної запальної відповіді після експериментальної черепно-мозкової травми 124

5.5. Вплив біофлавоноїдів на показники деполімеризації колагену, протеогліканів та глікопротеїнів м'яких структур пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми	129
5.6. Вплив біофлавоноїдів на показники деполімеризації колагену, протеогліканів та глікопротеїнів твердих структур пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми	133
5.7. Вплив біофлавоноїдів на патоморфологічні зміни пародонта щурів після експериментальної черепно-мозкової травми	137
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	140
ВИСНОВКИ	153
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	158
ДОДАТКИ	195

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АФА – активні форми азоту
- АФК – активні форми кисню
- ПОЛ – пероксидне окиснення ліпідів
- СЗВ – системна запальна відповідь
- ТБК – тіобарбітурова кислота
- ЦНС – центральна нервова система
- ЦОГ – циклооксигеназа
- ЧМТ – черепно-мозкова травма
- АВІ – набуте ураження мозку (англ. Acquired Brain Injury)
- АР-1 – активаційний білок 1 (англ. Activator Protein 1)
- ARE – антиоксидант-респонсивний елемент (англ. Antioxidant Response Element)
- DAMPs – молекулярні патерни, що асоційовані з ушкодженням (англ. Damage-Associated Molecular Patterns)
- Ig – імуноглобулін
- IκB – білок-інгібітор κB
- ІКК – IκB-кіназний комплекс
- IL – інтерлейкін
- Keap1 – репресорний білок (англ. Kelch like ECH Associated Protein 1)
- LPS – ліпополісахарид
- MMP – матриксна металопротеїназа
- NADH – нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений
- NADPH – нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений
- NANA – N-ацетилнейрамінова кислота
- NF-κB – ядерний фактор капа В (англ. Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)
- NO – оксид азоту (II)

NOS (cNOS, nNOS, eNOS, iNOS) – синтази оксиду азоту (II)
(конститутивні, нейрональна, ендотеліальна, індукцйбельна ізоформи)

Nox – NADPH-оксидаза лейкоцитів

Nrf2 – транскрипційний чинник (англ. Nuclear Factor Erythroid 2-related
Factor 2)

PAMPs – патоген-асоційовані молекулярні шаблони (патерни) (англ.
Pathogen-Associated Molecular Patterns)

PRRs – патерн-розпізнавальні рецептори (англ. Pattern Recognition
Receptors).

RANKL – цитокін сімейства факторів некрозу пухлин (англ. Receptor
Activator of NF-κB Ligand)

STAT – сигнальний трансдуктор й активатор транскрипції (англ. Signal
Transducer and Activator of Transcription)

TLR – Toll-подібний рецептор

TNF – фактор некрозу пухлини (англ. Tumor Necrosis Factor)

ВСТУП

Актуальність теми. За оцінками експертів, близько 5,48 мільйона людей щороку страждають від важкої черепно-мозкової травми (73 випадки на 100 тис. осіб). Згідно з даними ВООЗ, майже 90% смертей внаслідок травм відбувається в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, де проживає 85% населення. ЧМТ є основною причиною $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{2}$ смертей, пов'язаних із травматизмом, та є найбільшою причиною смерті та інвалідності в усьому світі серед усіх травм. Зі зростанням кількості техногенних катастроф та за умов травмування людей під час військових дій набуває актуальності питання не тільки адекватного лікування ЧМТ, а також попередження та патогенетичної терапії будь-яких її наслідків [105, 146, 156].

Показано, що ушкодження головного мозку – основного органу, що забезпечує інтеграцію та регуляцію фізіологічних процесів у організмі, впливає на процеси реабілітації хворих з лицевою і закритою ЧМТ, що супроводжується порушенням трофіки тканин, метаболізму, загальної та регіонарної гемодинаміки, секреції слини тощо, у результаті чого сповільнюється процес загоєння і прискорюється розвиток ускладнень, у тому числі ушкоджень органів ротової порожнини [7, 54, 62, 74, 75, 78, 233]. Саме судинні порушення розглядаються як провідний етіологічний чинник розвитку генералізованого пародонтиту у пацієнтів з хронічною ішемією головного мозку, у анамнезі яких відмічаються перенесені ЧМТ [1].

Встановлено, що в ранній період після ЧМТ значно погіршується стан порожнини рота, що супроводжується значним порушенням пародонтальних індексів, що характеризують інтенсивний перебіг запального процесу, незадовільним рівнем гігієни (за індексом Грін-Вермільона), істотними змінами ферментативної активності ротової

рідини, різким зниженням рівня антимікробного захисту порожнини рота [7].

В останні роки доведено зв'язок стану пародонта з розвитком системних захворювань, головним чином пов'язаних з розвитком системної запальної відповіді (СЗВ) – атеросклерозом, цукровим діабетом 2-го типу, метаболічним синдромом, ожирінням, сепсисом [10, 106, 188]. Повідомляється про асоціацію між пародонтитом та травматичною хворобою [152, 223].

Нині велика увага приділяється системним ознакам залучення організму в запальну реакцію. При цьому у посттравматичному періоді після ЧМТ накопичення у крові гострофазових білків розглядається як захисно-компенсаторна реакція, спрямована на зв'язування надлишку мозкових автоантигенів, а подальше утворення С-реактивного білка відбиває генералізацію запальної реакції. Загальною закономірністю реакції цитокінового каскаду є максимальний приріст на 1-шу та 2-гу добу після ЧМТ, що відображає активацію, а згодом – генералізацію запального процесу [33, 34, 301].

При відтворенні ліпополісахарид-індукованої СЗВ показано розвиток у тканинах пародонта оксидативно-нітрозативного стресу, активацію матриксних металопротеїназ з дезорганізацією сполучної тканини, оголенням коренів молярів [22, 290, 293], розвитком морфологічних ознак, характерних для пародонтиту (запалення та деструкція періодонта, формування патологічної періодонтальної кишені, деструктивні зміни в кістковій тканині альвеолярного відростка і в цементі кореня зуба) [25]. Ці розлади, за даними дослідників, залежать від активації редокс-чутливих чинників транскрипції – ядерного фактора капа В (NF-κB), активаційного протеїну-1 (AP-1), сигнального трансдуктора й активатора транскрипції 3 (STAT-3), системи Keap1 / Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент (ARE) [28].

Проте участь редокс-чутливих транскрипційних чинників у механізмах ушкодження тканин пародонта за умов ЧМТ та пов'язаної з нею СЗВ залишається нез'ясованою. Вирішення цих питань дозволить розширити існуючі засоби попередження стоматологічних ускладнень, патогенетично пов'язаних з ЧМТ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана як самостійний фрагмент планової науково-дослідницької теми Полтавського державного медичного університету МОЗ України «Роль транскрипційних факторів, системи циркадіанного осцилятора та метаболічних розладів в утворенні та функціонуванні патологічних систем» (№ держреєстрації 0119U103898). Здобувачка є співвиконавицею тем.

Мета дослідження: Метою цієї роботи було з'ясування ролі редокс-чутливих факторів транскрипції NF-κB та Nrf2 у механізмах розвитку окисно-нітрозативного стресу в тканинах пародонта та деструкції біополімерів його позаклітинного матриксу в ранньому посттравматичного періоду після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми середнього ступеня тяжкості.

Завдання дослідження:

1. Дослідити системні прозапальні та прооксидантні зміни (за концентрацією гострофазового білка церулоплазміну, а також вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів – сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою) та локальні порушення окисного метаболізму в м'яких тканинах пародонта (за продукцією супероксидного радикала, NO-синтазною активністю, концентрацією пероксинітриту та вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, активністю супероксиддисмутазно-каталазної системи) у ранньому посттравматичному періоді після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми.

2. Вивчити показники резорбції альвеолярних відростків щелеп, процесів колагенолізу та деполімеризації протеогліканів і сіалоглікопротеїнів у м'яких і кістковій тканинах пародонта у ранньому посттравматичному періоді після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми.

3. З'ясувати дію специфічних модуляторів факторів транскрипції NF-κB і Nrf2 (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату відповідно) на показники системної запальної відповіді в крові щурів (вміст церулоплазміну та концентрацію сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою), а також стан окисного метаболізму в м'яких тканинах пародонта (продукцію супероксидного радикала, NO-синтазну активність, концентрацію пероксинітриту та вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, активність супероксиддисмутазно-каталазної системи) у ранньому посттравматичному періоді після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми.

4. Дослідити дію специфічних модуляторів факторів транскрипції NF-κB і Nrf2 (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату відповідно) на показники резорбції альвеолярних відростків щелеп, процесів колагенолізу та деполімеризації протеогліканів і сіалоглікопротеїнів у м'яких і кістковій тканинах пародонта у ранньому посттравматичному періоді після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми.

5. Оцінити дію рослинних біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину на показники системної запальної відповіді в крові щурів (вміст церулоплазміну та концентрацію сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою), а також стан окисного метаболізму в м'яких тканинах пародонта (продукцію супероксидного радикала, NO-синтазну активність, концентрацію пероксинітриту та вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, активність супероксиддисмутазно-

каталазної системи) у ранньому посттравматичному періоді після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми.

6. Дослідити дію рослинних біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину на показники резорбції альвеолярних відростків щелеп, процесів колагенолізу та деполімеризації протеогліканів і сіалоглікопротеїнів у м'яких і кістковій тканинах пародонта у ранньому посттравматичному періоді після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми.

Об'єкт дослідження: механізми пошкодження тканин пародонта за умов відтворення експериментальної ЧМТ.

Предмет дослідження: роль факторів транскрипції NF-κB та Nrf2 у патогенезі пошкодження тканин пародонта за умов відтворення експериментальної ЧМТ.

Методи дослідження: експериментальні (відтворення моделі експериментальної ЧМТ, оцінка дії модуляторів факторів транскрипції NF-κB та Nrf2 на системні прозапальні та прооксидантні процеси та локальні показники пошкодження пародонта), біохімічні (оцінка за умов експерименту показників, що характеризують СЗВ в крові щурів (вміст церулоплазміну та концентрацію сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою), стан окисного метаболізму в м'яких тканинах пародонта (продукцію супероксидного радикала, NO-синтазну активність, концентрацію пероксинітриту та вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів, активність супероксиддисмутазно-каталазної системи), а також процесів колагенолізу та деполімеризації протеогліканів і сіалоглікопротеїнів у м'яких і кістковій тканинах пародонта), морфологічні (дослідження показників, що характеризують оголення коренів 3-х молярів) та математико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Показано, що моделювання черепно-мозкової травми середнього ступеня тяжкості на

відміну від «хибного» травмування викликає наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) системні прозапальні та прооксидантні зміни та локальні показники окисно-нітрозативного стресу та деструкції позаклітинного матриксу пародонта.

Вперше виявлено, що введення специфічних модуляторів NF-κB і Nrf2 (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату відповідно), а також рослинних біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину, що діють на наведені транскрипційні чинники, після моделювання черепно-мозкової травми значно зменшує наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) показники системної запальної відповіді в крові щурів (вміст церулоплазміну та концентрацію сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою) та локальні порушення окисного метаболізму в м'яких тканинах пародонта (знижує продукцію супероксидного радикала, загальну NO-синтазну активність за рахунок індукцйбельної ізоформи цього ферменту, збільшує активність та спряження конститутивних NO-синтаз, обмежує концентрацію пероксинітриту та сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, підвищує загальний антиоксидантний потенціал, супероксиддисмугазну та каталазну активність).

Вперше виявлено, що застосування названих специфічних та рослинних модуляторів NF-κB і Nrf2 після моделювання черепно-мозкової травми обмежує резорбцію альвеолярних відростків щелеп, процеси деполімеризації макромолекул сполучної тканини м'яких і твердих структур пародонта.

Вперше виявлено, що застосування епігалокатехіну-3-галату за умов експерименту у меншій мірі обмежує вироблення супероксидного радикала мітохондріями та активність індукцйбельної NO-синтази у м'яких тканинах пародонта, ніж це забезпечує специфічний інгібітор активації NF-κB – піролідиндитіокарбамат амонію. При введенні

епігалокатехіну-3-галату каталазна активність. у м'яких тканинах пародонта вірогідно поступається показнику груп з використанням піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату, а концентрація вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів у крові вірогідно перевищує результат групи з введенням кверцетину.

Показано, що введення епігалокатехіну-3-галату та кверцетину за умов експерименту менш ефективно пригнічує деполімеризацію макромолекул сполучної тканини м'яких структур пародонта, ніж застосування специфічних модуляторів активації транскрипційних чинників.

Практичне значення одержаних результатів. Авторкою розроблено нові підходи до прогнозування ризику пошкодження пародонта в ранньому посттравматичному періоді після експериментальної ЧМТ при дослідженні показників окисно-нітрозативного стресу та деструкції сполучної тканини пародонта.

Одержані результати обґрунтовують доцільність подальшого дослідження модуляторів факторів транскрипції NF-κB та Nrf2 як потенційних засобів попередження та патогенетичного лікування захворювань пародонта у посттравматичному періоді після ЧМТ.

Здобувачкою разом зі співавторами запропоновано «Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу» (патент України на корисну модель № 131230). Нововведення «Спосіб експериментальної терапії хронічного пародонтиту за умов системної запальної відповіді» та «Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу» внесено до «Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я» (вип. № 8, 2022 р., реєстр. №№ 120/8/22 та 155/8/22).

Результати роботи впроваджено у науково-педагогічний процес на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету; кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету; кафедрі медичної біології та фізики, мікробіології, гістології, фізіології та патофізіології Чорноморського національного університету імені Петра Могили; кафедрі анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти (цикл «Загальна патофізіологія в клінічній медицині для лікарів усіх спеціальностей, наукових співробітників та викладачів»).

Особистий внесок здобувача. Здобувачкою разом із науковим керівником розроблено програму, визначено мету та завдання дослідження, методичні підходи до його проведення. Дисертантка оволоділа необхідними методами досліджень, нею особисто здійснено опрацювання літературних джерел з досліджуваних питань та виконання експериментальних робіт, проведено математико-статистичну обробку одержаних результатів. Частина дослідів проведено разом із співавторами наукових публікацій (докт. мед. наук А.М. Єлінською, докт. філос. І.В. Явтушенком, докт. філос. О.О. Швайковською), які досліджували інші органи та системи. Здобувачкою особисто або у співавторстві підготовлено до друку наукові праці, у яких викладені основні положення дисертації, самостійно сформульовано висновки.

Апробація результатів дослідження. Основні наукові положення і результати дисертації доповідалися та обговорювалися на XVIII читаннях ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 21-22 травня 2019 р), науково-практичній конференції з міжнародною участю Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми» (Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р.), II науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю

«Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 21 листопада 2019 р.), VIII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 13-15 травня 2020 р., 6-8 жовтня 2021 р.), II науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 15 травня 2020 р.), I читаннях, присвячених проф. Д.О. Альперну «Актуальні питання патологічної фізіології» (до 150-річчя кафедри загальної та клінічної патофізіології імені Д.О. Альперна) (Харків, 26 березня 2021 р.), III науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 12 травня 2021 р.), IV науково-практичній Інтернет-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 18 листопада 2021 р.), пленумі Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р.), XIII Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р.).

Публікації. Результати дослідження опубліковано в 18 друкованих працях, з яких 3 статті у фахових журналах України, 1 стаття у фаховому журналі, виданому в країні ЄС (Польща), що реферується міжнародною наукометричною базою “Scopus”, 11 тез доповідей у матеріалах конгресів і конференцій, 1 патент України на корисну модель і 2 нововведення, внесених до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 206 сторінках комп'ютерного набору, містить 3 таблиці та 70 рисунків. Складається з анотації, вступу, огляду літератури, характеристики матеріалів і методів дослідження, 3-х розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 301 джерело – 85 кирилицею та 216 латиницею, додатків.

РОЗДІЛ 1

РОЛЬ РЕДОКС-ЧУТЛИВИХ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ЧИННИКІВ У МЕХАНІЗМАХ УШКОДЖЕННЯ ТКАНИН ПАРОДОНТА ТА ТРАВМАТИЧНОЇ ХВОРОБИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні погляди на молекулярні механізми порушення органів ротової порожнини при ушкодженні головного мозку, травматичній хворобі та системній запальній відповіді

З кожним роком збільшується кількість літературних джерел, що висвітлюють зв'язок між патологією пародонта та системними захворюваннями. Наявність пародонтальних патогенів і побічних продуктів їх метаболізму в ротовій порожнині значно змінює імунну відповідь, сприяючи розвитку поліорганної дисфункції. Зокрема, оральна мікробіота, що спричиняє запалення порожнини рота, може безпосередньо викликати розвиток СЗВ, посилюючи запалення за рахунок вивільнення токсинів або витоку мікробних продуктів у кров. Зв'язок між запаленням ротової порожнини та СЗВ є вкрай важливим для розуміння негативного впливу патології пародонта на інші системи органів, що підвищує ризик розвитку соматичних захворювань, таких як хвороби серцево-судинної системи, органів травлення, колоректальний рак, цукровий діабет та синдром інсулінорезистентності, хвороба Альцгеймера, а також інфекції дихальних шляхів та несприятливі наслідки вагітності [95, 103, 114, 158, 208].

Системні захворювання, в свою чергу, також впливають на перебіг патології пародонта, обумовлюють її агресивний характер та / або сприяють хронізації запального процесу [8].

Причинно-наслідкові зв'язки соматичних захворювань і запально-дистрофічних уражень пародонта у багатьох випадках залишаються недослідженими, а медіатори такої асоціації ще встановлюються [103].

Примітно, що порожнина рота розглядається як джерело біомаркерів системних захворювань. Це значно розширює арсенал засобів їхньої ранньої діагностики з використанням доступних неінвазивних тестів [14, 137, 240, 283]. Таким чином, ротова рідина є привабливим інструментом діагностики системних захворювань, включаючи рак, захворювання кишечника, цукровий діабет, нейродегенеративні захворювання, а також захворювання м'язів і суглобів [137, 240]. Аналіз біохімічних й імунологічних показників у слині допомагає виявляти наявність декількох захворювань одночасно, а електрохімічні сенсорні системи можуть швидко аналізувати високо специфічні та чутливі діагностичні маркери [283].

Декілька оглядів присвячено зв'язку між запально-дистрофічними захворюваннями пародонта та набутими ураженнями мозку (англ. Acquired Brain Injury, ABI) [159, 177, 182-184, 226, 233, 243, 247]. Усі дослідники погоджуються з наявністю причинного зв'язку між здоров'ям порожнини рота та судинною патологією головного мозку. Підтримку отримала рекомендація F.A. Scannapieco et al. [243] щодо необхідності проведення широкомасштабних багатоцентрових плацебо-контрольованих РКД для визначення характеру асоціації між патологією пародонта та АБІ («причинно-наслідкові відносини», «первинність», «вторинність» або «випадковість»), а також для відповіді на питання щодо можливості зниження смертності від АБІ при лікуванні пародонта.

Низка досліджень підтверджує сильний зв'язок між патологією пародонта та інсультом [140, 143, 180, 197, 235, 246, 282]. Автори повідомляють, що тяжкість пародонтиту також пов'язана зі ступенем ураження мозку [219].

S.-J. Sim et al. [250] виявили, що при зростанні тяжкості пародонтиту від легкого ступеня до важкого, відношення шансів (англ. odds ratio, OR) інсульту також збільшується.

J. Slowik et al. [255] повідомляють, що пацієнти з прогресуючим пародонтитом мають більш значний неврологічний дефіцит під час розвитку в них інсульту та гірший результат при виписці. Однак саме тяжкість інсульту, а не прогресуючий пародонтит, має більший вплив на результати лікування пацієнтів з інсультом. Інше дослідження виявило помірний зв'язок між часом наявності у хворих патології пародонта та ризиком розвитку ішемічного інсульту [162].

У хворих з інсультом частіше виявляється суттєва клінічна втрата прикріплення (англ. Clinical Attachment Loss, CAL) [140, 143, 197, 235]. Так, H.-J. Lee et al. [195] з урахуванням коригування на вік та вживання тютюну виявили, що літні пацієнти з повною або частковою втратою зубів та значним показником CAL мають значно більшу ймовірність мати в анамнезі інсульт у порівнянні з особами без помітної втрати прикріплення [195].

J.R. Elter et al. [135] виявили, що розвиток інсульту виявляє лише слабку асоціацію з показником CAL. Цей зв'язок зростає з кожним збільшенням CAL на 3 мм, навіть після коригування на інші фактори ризику. Подібний результат було виявлено в іншому дослідженні [143]. Проте, деякі дослідники не виявили суттєвої різниці в наявності чи відсутності пошкодження мозку при збільшенні CAL [263].

Найбільш досліджуваними мікроорганізмами, причетними до пародонтиту, є *Porphyromonas gingivalis* та *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* разом із *Streptococcus mutans* [140, 212, 236]. Встановлено, що пацієнти, які постраждали від інсульту, мали більшу кількість ділянок, уражених цими патогенами, інвазивними щодо сполучної тканини та здатними стимулювати синтез цитокінів та інших

медіаторів запалення [193]. Пародонтопатогенні мікроорганізми також були виявлені в атероматозних бляшках пацієнтів з серцево-судинною патологією [187, 108], що свідчить про можливу роль *P. gingivalis* та *A. actinomycetemcomitans* у атерогенезі.

J.S. Ghizoni et al. [140] показали, що в групі пацієнтів з ішемічним інсультом виявляється більше ділянок, контамінованих поширеним пародонтопатогенним чинником – *P. gingivalis*. При цьому спостерігається позитивна кореляція між глибиною пародонтальних кишень та рівнем *P. gingivalis*.

P.J. Pussinen et al. [236] розцінюють підвищений рівень сироваткових антитіл класу IgA до іншої пародонтопатогенної бактерії – *A. actinomycetemcomitans* як предиктор інсульту. Збільшення IgA-антитіл до *P. gingivalis* виявляє зв'язок з ризиком повторного інсульту у осіб з порушеннями мозкового кровообігу або ішемічною хворобою серця в анамнезі. Дослідники припускають, що і агресивні форми пародонтиту за наявності *A. actinomycetemcomitans*, які зазвичай виникають у молодому віці (до 35 років), і залежний від *P. gingivalis* пародонтит, що розвивається в дорослому віці, виявляють зв'язок з частотою інсульту.

S. Tomomura et al. [267] виявили потужну асоціацію між наявністю пародонтопатогенного *Str. mutans*, що має колагензв'язувальний ген Cpm, з випадками внутрішньомозкового крововиливу а церебральними мікрокровотечами.

У дослідженні N. Hosomi et al. [153] рівень антитіл до *Prevotella intermedia* у сироватці крові пацієнтів з інсультом був значно вищим, ніж у осіб без інсульту в анамнезі. При цьому виявлено значне збільшення концентрації у сироватці крові високочутливого С-реактивного білка, що є маркером СЗВ, саме у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом.

За даними авторів, збільшення локальної інфекції в пародонтальних кишнях викликає СЗВ, що призводить до вивільнення медіаторів запалення, таких як С-реактивний білок [153]. Цей маркер може розглядатися як предиктор інфаркту мозку. Загальна кількість втрачених зубів, на думку дослідників, може відображати запальний стан пацієнта протягом усього життя. Тому пацієнти з меншою кількістю зубів виявляють підвищений ризик інсульту або інших системних захворювань [225].

Низка досліджень вказує на зв'язок між пародонтитом та судинними захворюваннями головного мозку. При цьому повідомляється про більший ризик у групі молодих чоловіків (до 65 років) [143, 160, 162, 196, 250, 262]. Виявлено асоціацію маркерів пародонтиту з діагностичними критеріями інсульту [180, 189, 219, 246, 250]. Показано, що втрата зубів, кінцева стадія пародонтиту, є значущим фактором ризику цієї патології [296].

S.F. Kothari et al. [183] на підставі факторного аналізу також підтвердили наявність надійного зв'язку між пародонтитом середнього ступеня тяжкості та руховими порушеннями при АВІ. Цей гострий клінічний стан, на думку дослідників, вимагає міждисциплінарного втручання. Пародонтологічний огляд за цих умов може бути раннім індикатором системних хронічних захворювань, оскільки АВІ та пародонтит зазнають вплив спільних екзогенних і ендогенних етіологічних чинників.

M. Dioguardi et al. [130] висунули асоціативну гіпотезу щодо спільних ланок патогенезу пародонтиту та нейродегенеративних захворювань головного мозку. Припускають існування декількох механізмів, пов'язаних з пародонтитом, які можуть бути залучатися у патогенез хвороби Альцгеймера, – це запалення та інфекційний процес (бактерії) [166, 167, 257].

Механізм запалення включає синтез запальних молекул, викликаних пародонтитом, що посилюють запальний стан головного мозку. Фактично, взаємодія між пародонтальними бактеріями та хазяїном викликає локальну продукцію прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α та ін.) та білків гострої фази (С-реактивний білок) [176]. У тяжких випадках пародонтиту прозапальні цитокіни можуть викликати СЗВ, яке потенційно здатне досягати центральної нервової системи через системний кровообіг [278]. Ці молекули, що утворюються в пародонті, можуть також залучати в процес трійчастий нерв в ротовій порожнині, що ще більше збільшує вироблення цитокінів. Останні можуть мати синергічний ефект щодо активованої глії, викликаючи посилену реакцію, що сприяє прогресуванню хвороби Альцгеймера.

Проте повідомляється, що досі невідомо, чи пов'язане периферичне запалення в ініціації хвороби Альцгеймера чи в його прогресуванні. Припускають, що бактерії, які беруть участь у патогенезі пародонтиту, також можуть впливати на механізми розвитку хвороби нейродегенеративних захворювань. Зв'язок з усіма цими патологіями характерний для таких мікроорганізмів, як *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *T. denticola* та *F. nucleatum*. Ці бактерії можуть проникати в ЦНС, викликаючи нейродегенеративне захворювання, взаємодіючи з уже існуючими патологічними механізмами [130].

LPS, що виробляють пародонтопатогенні мікроорганізми, здатний індукувати вивільнення цитокінів. Ця гіпотеза була підтверджена багатьма дослідженнями; фактично було показано загострення захворювання у мишей, уражених демієлінізуючим енцефалітом, після інокуляції бактерій, інактивованих теплом (*P. gingivalis*) [253]. Основним фактором стимуляції гліальних клітин, як описано раніше, є LPS, особливо той, що асоціюється з *P. gingivalis*. Цей глікопротеїн має здатність індукувати вивільнення з глії як монооксиду азоту, так і

простагландину E2. Ця індукція опосередковується наявністю таких рецепторів, як CD14, TLR-2 і 4.

Клінічні дослідження виявили наявність сильного зв'язку між втратою зубів і хворобою Альцгеймера у гомозиготних близнюків [131]. Показано підвищений ризик розвитку хвороби Альцгеймера у пацієнтів зі зменшеною кількістю зубів, що в 6.4 рази більше порівняно з загальною популяцією [130].

Проте результати численних досліджень щодо асоціації запально-дистрофічних захворювань пародонта із судинними та нейродегенеративними захворюваннями головного мозку, відмічаючи роль пародонтопатогенної мікробіоти у ініціюванні СЗВ, не відображають можливість зворотного процесу, коли СЗВ, пов'язана з запальний процесом у межах головного мозку, може сприяти розвитку чи прогресуванню пародонтиту. Потенційно можливими варіантами асоціацій цих захворювань може бути як негативний вплив пародонтопатогенних чинників на ЦНС, так і чинників ушкодження головного мозку на тканини пародонта.

Якщо патогенні фактори, що утворюються за умов судинних розладів головного мозку та нейрозапалення можуть впливати на розвиток системної патології, то можна припустити суттєвий вплив цих чинників, які мають істотне патогенетичне значення при ЧМТ [33, 77, 101, 121, 164, 204, 301], на патологічні процеси в пародонті.

Взагалі нейрозапалення, що характеризується не тільки залученням запальних медіаторів, але і нейромедіаторів, є провідним механізмом прогресування травматичної хвороби за умов ЧМТ [11, 121]. Важливу роль в цьому процесі відіграють гліальні клітини [76, 141, 214, 241]. Так, активована після ЧМТ мікроглія продукує низку прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, TNF- α), рекрутує лейкоцити (нейтрофіли, макрофаги та лімфоцитів). забезпечує up-регуляцію секреції запальних

медіаторів, що викликає розвиток СЗВ [121, 213, 259]. Такі цитокіни, як $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, $TGF-1\beta$, в свою чергу, сприяють ініціації та модуляції реактивного астрогліозу [121].

Збільшення внутрішньочерепного тиску після ЧМТ також викликає розвиток СЗВ з ознаками синдрому системної запальної відповіді (SIRS) [203], який є маркером клінічного погіршення травматичної хвороби [157].

С.В. Аль-Алавні [7] виявила, що в ранній період після ЧМТ у всіх хворих значно погіршується стан порожнини рота, що підтверджується незадовільним рівнем гігієни (за індексом Грін-Вермільона), достовірним підвищенням пародонтальних індексів (РМА, кровоточивості, СРІТН), які характеризують інтенсивний перебіг запалення. У таких пацієнтів відмічаються суттєві зміни складу і ферментативної активності ротової рідини (збільшення вмісту білка, активності еластази, лужної та кислої фосфатаз) і сироватки крові (оксидативний стрес), що вказує на системні розлади метаболізму, порушення стану антиоксидантно-прооксидантної і протеазно-інгібіторної систем неспецифічної резистентності організму [6].

За результатами імунологічних досліджень в хворих з ЧМТ значно знижується антимікробний захист порожнини рота, що підтверджується істотним зменшенням в ротовій рідині вмісту секреторного IgA та лізоциму на тлі значного підвищення імунних комплексів [5].

Раніше роль СЗВ у патогенезі запально-дистрофічних захворювань пародонта обговорювалась на прикладі її індукції LPS пародонтопатогенної (для щурів) бактерії *Salmonella typhi*. Така СЗВ супроводжується підвищенням у сироватці крові вмісту прозапальних $IL-6$ і $TNF-\alpha$, реактанту гострої фази церулоплазміну, а також зменшенням протизапального $IL-10$) з ознаками декомпенсованого ПОЛ у крові та розладами вуглеводного та ліпідного метаболізму [23] та

виявляє морфологічні ознаки пародонтиту (запалення та деструкція періодонта, утворення патологічної періодонтальної кишені, деструкція альвеолярного відростка та цементу кореня зуба) [25]. Серед ефекторних механізмів таких змін виділяють розвиток оксидативно-нітрозативного стресу у тканинах пародонта щурів [290, 293] та деструкцію екстрацелюлярного матриксу із збільшенням концентрації матриксних металопротеїназ 1 і 8 та деполімеризацією колагену, протеогліканів і глікопротеїнів [15].

Примітно, що дослідники розглядають такі порушення як наслідки дизрегуляції окисного метаболізму та дезорганізації сполучної тканини пародонта через утворення патологічної системи, пов'язаної з надмірною активацією прозапальних транскрипційних чинників NF-κB, AP-1 і STAT-3 [15, 19-21, 27, 288, 289].

Таким чином, сучасні літературні джерела підтверджують наявність зв'язку між запаленням ротової порожнини та системними захворюваннями, що містять СЗВ як провідну ланку патогенезу, включаючи судинні та нейродегенеративні хвороби центральної нервової системи. Системні захворювання, в свою чергу, також впливають на перебіг патології пародонта, обумовлюють її агресивний характер та / або сприяють хронізації процесу. Проте причинно-наслідкові зв'язки соматичних захворювань і запально-дистрофічних уражень пародонта у багатьох випадках залишаються невстановленими, а медіатори такої асоціації ще встановлюються. Повідомляється про погіршення стану порожнини рота та достовірного підвищення пародонтальних індексів уже в ранньому періоді після ЧМТ. В останні роки було виявлено роль прозапальних транскрипційних чинників (NF-κB, AP-1, STAT-3 та ін.) у механізмах розвитку хронічного пародонтиту, пов'язаного з LPS-індукованою СЗВ. Проте закономірності пародонтопатогенної дії СЗВ при травматичній хворобі, зокрема

викликаної ЧМТ, до цього часу не одержали висвітлення у наукових джерелах інформації.

1.2. Роль редокс-чутливих факторів транскрипції у механізмах ушкодження пародонта

В останні роки в літературних джерелах було окреслено перелік транскрипційних факторів, які впливають на ті чи інші ланки патогенезу запально-дистрофічних уражень пародонта. Так, до таких чинників дослідники відносять білки родин NF-κB, AP-1, STAT, Nrf2, HIF та ін. [15, 19-21, 27, 288, 289]. Примітно, що деякі з них (родин NF-κB та Nrf2) беруть участь у також патогенезі нейрозапалення та СЗВ при травматичній хворобі після ЧМТ [99, 119, 200, 230, 242, 279, 284]. Це дозволило нам зупинити головну увагу на дослідження саме цих транскрипційних факторів.

Так, NF-κB (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) – це родина поширених факторів транскрипції, що була вперше описана Сенном і Балтімором у 1986 році як регулятор гена легких ланцюгів капа в мишачих В-лімфоцитах. Членами цієї родини є NF-κB1 (або p50), NF-κB2 (або p52), RelA (або p65), RelB і cRel [88, 102, 147, 215], Будь-яка гомо- або гетеродимерна комбінація цих білків вважається NF-κB, але класичною формою цього транскрипційного фактора є комбінація p50 і p65.

У цитоплазмі NF-κB знаходиться у вигляді комплексу з білком, відомим як інгібітор капа В (IκB), членами родини якого є IκBα, ε і γ, p100 і 102, а також BCL3 [88, 102, 147, 215]. При дії на клітини певних активаторів, таких як цитокіни (TNF-α, IL-1 та ін.), LPS, оксиданти та віруси, відбувається фосфорилування, убіквітінування та подальша

деградація ІкВ. За цих умов NF-кВ стає вільним і транспортується до ядра, де він активує гени-мішені [215].

Примітно, що серед 150 відомих активаторів NF-кВ більшість зустрічається при захворюваннях пародонту, наприклад, прозапальні цитокіни (TNF- α , IL-1 та 6), LPS, простагландин E2, стрес, віруси та ін. [228].

Звертає на себе увагу, що пародонтопатогенна бактерія *P. gingivalis* використовується як активатор NF-кВ у багатьох експериментах *in vitro* [142]. Цей та інші мікроорганізми (*A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *F. nucleatum* і *P. intermedia*), активуючи NF-кВ, індукують апоптоз моноцитів і нейтрофілів [210].

Нині відомо, що експресія низки цільових щодо NF-кВ генів, включаючи цитокіни, MMPs, COX-2, iNOS, RANKL тощо, сприяє прогресування захворювань пародонта [228].

Активація NF-кВ прозапальними цитокінами (IL-1 β , TNF α) призводить до суттєвого збільшення простагландинів та MMPs у культивованих клітинах пародонта [154, 178].

M.R. Milward et al. [210] повідомляють про NF-кВ-залежну експресію дев'яносто одного гена у лініях епітеліоцитів ротової порожнини внаслідок дії пародонтопатогенів *P. gingivalis* та *F. nucleatum*.

Характерними ознаками деструкції пародонта є запалення м'яких тканин, деградація білків сполучної тканини (колагену, протеогліканів і глікопротеїнів) та резорбція кісткової тканини [28, 48, 91]. Основним ферментом, що руйнує тканини при хворобах пародонту, є матриксні металопротеїнази, причому їхнє вироблення контролюється активацією NF-кВ, як свідчать експерименти *in vitro* [178] та *in vivo* [28].

Ремоделювання тканин пародонта також опосередковується активацією NF-кВ-залежних генів, що кодують індуковані форми

ферментів ЦОГ-2 та iNOS, які беруть участь у виробленні простагландинів, NO та його метаболітів [228]. Фактор росту ендотелію судин, активований за участю NF-κB у фібробластах, сприяє ангіогенезу у запалених тканинах пародонта [295].

NF-κB відіграє важливу роль у деструкції кісткової тканини, що пов'язується з порушенням співвідношення її клітинних елементів та компонентів екстрацелюлярного матриксу [36, 87, 134, 161, 264]. Показано, що NF-κB-залежні цитокіни (наприклад, IL-1α і β, IL-6 і 17, TNF-α) здатні індукувати диференціацію та активацію остеокластів, опосередковану RANK [264]. За умов запалення виявлено порушення остеогенної диференціації стовбурових клітин періодонтальної зв'язки, що опосередковується через NF-κB-сигналізацію, пригнічення якої запобігає таким розладам [117].

У сучасній літературі існують свідчення щодо ролі активації NF-κB у патогенезі запальних захворювань пародонта людей [12, 91-93, 142, 297]. Виявлено зв'язок розвитку хронічного пародонтиту з агресивним перебігом з наявністю певних поліморфізмів генів, що кодують NF-κB, наприклад, однонуклеотидна заміна Del / Del [244]. Ці спостереження також було підтверджено в дослідженні українських науковців [13, 149].

В уражених тканинах пародонта людини спостерігається надмірна активація білків p50 і p65 родини NF-κB при зменшенні експресії IκB порівняно зі здоровими. Дослідники виявили підвищене утворення ядерних гомодимерів p50 в яснах пацієнтів з хронічним пародонтитом. При цьому активація дендритних клітин LPS *P. gingivalis* призводить до збільшення співвідношення p50 / p65 [163].

R. Ambili та P. Janam [90, 91] розглядають активацію NF-κB як важливий молекулярний механізм для пояснення зв'язку між захворюванням пародонта та системною патологією. В недавньому дослідженні повідомляється про підвищення рівня NF-κB в тканинах

плаценти жінок з прееклампсією, що, на думку дослідників, підтверджує участь NF-κB у зв'язку між прееклампсією та захворюванням пародонта [207]. Тривалу активацію NF-κB також розглядають як сполучну ланка між розвитком метаболічного синдрому та атерогенезом, з одного боку, і пародонтитом, з іншого [51, 222].

Деякі експериментальні дослідження підтверджують ефективність застосування інгібіторів активації NF-κB при різних пародонтопатіях. Нині відомою є здатність широкого спектру молекул пригнічувати NF-κB. Така властивість є характерною для низки антиоксидантів, інгібіторів протеасом, блокаторів фосфорилування / деградації IκB, стимуляторів IκB, інгібіторів ядерної транслокації Rel / NF-κB та зв'язування Rel / NF-κB з ДНК [91].

Так, інгібітор ядерної транслокації NF-κB 4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензол-1,2-діамін при внутрішньоочеревинному введенні білим щурам зменшує в м'яких тканинах пародонта активність NOS, та показники оксидативного стресу при експериментальному метаболічному синдромі [51, 52] та при моделюванні поєднаної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію [9].

Застосування іншого специфічного інгібітора NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію за умов LPS-індукованої СЗВ також обмежує у тканинах пародонта білих щурів утворення АФК / АФА, активність NOS (за рахунок iNOS), збільшує антиоксидантний потенціал м'яких тканин пародонта [27], знижує деполімеризацію колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів у м'яких і кістковій тканинах пародонта, а також ступінь резорбції альвеолярного відростка щелеп [289].

Водночас, застосування піролідиндитіокарбамату амонію значно покращує показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканині великих півкуль головного мозку щурів у відновлювальному періоді

після ЧМТ [82], підвищує виживаність тварин у динаміці травматичної хвороби, обмежує впродовж першого тижня посттравматичного періоду порушення м'язового тону, координації рухів та больової реакції, що призводить до зменшення (вдвічі) інтегрального показника неврологічного дефіциту [81, 83].

Нещодавно були розроблені генно-інженерні білки, що блокують конкретні етапи активації NF-κB, включаючи I-TRAF (білок, що взаємодіє з рецептором TNF), мутанти IKK і суперрепресор IκBα [205]. В останні роки одержано багатообіцяючі результати у запобіганні прогресуванню втрати кісткової тканини при експериментальному пародонтиті у собак при місцевому застосуванні олігодезоксинуклеотидів – приманок NF-κB [249].

У той же час, базальна активність NF-κB є необхідною для деяких нормальних фізіологічних функцій, наприклад, остеогенезу [161]. Тому специфічні інгібітори NF-κB мають багато побічних ефектів. Наприклад, піролідиндитіокарбамату амонію виявляє певну генотоксичну дію [109].

З цих позицій, кращий профіль безпеки серед засобів, що пригнічують NF-κB, мають рослинні поліфеноли [31, 32, 55, 68-71, 185, 186]. Наприклад, біофлавоноїд кверцетин пригнічує утворення 26 S протеасоми [53, 168], а також зменшує синтез білка p65 родини NF-κB [190]. Інший поліфенол куркумін здатний блокувати фосфорилування та деградацію білка IκB [275].

Як було встановлено на кафедрі патофізіології Полтавського державного медичного університету, використання водорозчинної форми кверцетину (корвітину) на тлі LPS-індукованої СЗВ не в меншій мірі, ніж специфічний інгібітор NF-κB піролідиндитіокарбамат амонію, обмежує у тканинах пародонта щурів утворення АФК / АФА, активність іNOS, збільшує антиоксидантний потенціал м'яких тканин пародонта, знижує деполімеризацію білків сполучної тканини, а також ступінь

резорбції альвеолярного відростка щелеп [24, 291, 292]. Наслідком таких змін є покращення морфологічної картини запально-деструктивних процесів у пародонті з прискоренням дозрівання грануляційної тканини в стінках пародонтальної кишені, заміщенням кісткових дефектів сполучною тканиною та регенерації цементу [25].

Примітно, що водорозчинна форма кверцетину також виявляє високу ефективність у відновленні структурних і метаболічних змін у головному мозку та корекції неврологічного дефіциту після ЧМТ [29, 30, 81, 83, 287].

Примітно, що деякі з них (родин NF-κB та Nrf2) беруть участь у також патогенезі нейрозапалення та СЗВ при травматичній хворобі після ЧМТ [99, 119, 200, 230, 242, 279, 284]. Це дозволило нам зупинити головну увагу на дослідження саме цих транскрипційних факторів.

Іншою перспективною мішенню в превенції та лікуванні запально-дистрофічних захворювань пародонта може вважатися сигнальний шлях Nrf2 / ARE.

Nrf2 (від англ. Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2) є фактором транскрипції класу лейцинової блискавки (leucine zipper), який регулює транскрипцію генів антиоксидантів і ферментів II фази детоксикації. Nrf2 містить 6 висококонсервативних доменів (Neh1–6), які необхідні для молекулярних взаємодій, що опосередковують передачу сигналів Nrf2 [206].

Цей транскрипційний чинник відіграє центральну роль в окисних та електрофільних процесах, що дозволяє йому регулювати запалення та СЗВ через його спорідненість до ARE (скорочення від англ. Antioxidant Response Element) у промоторі антиоксидантних та детоксикаційних генів ферментів [120].

У спокої Nrf2 зв'язується у цитоплазмі з інгібіторним білком Keap1, який опосередковує постійне переміщення Nrf2 до убіквітин-

опосередкованої протеасомної системи для деградації, тим самим підтримуючи низьку концентрацію білка Nrf2 і запобігаючи транскрипції непотрібних антиоксидантних генів [96, 266].

Розвиток оксидативного стресу спонукає цитоплазматичний Nrf2 вивільнятися від Keap1, що дозволяє йому транслокуватися в ядро і активувати транскрипцію антиоксидантних генів. Це досягається через здатність Nrf2 зв'язуватися з ARE шляхом гетеродимеризації з білками Maf, які розпізнають ARE в промоторній області цільових генів таких білків, як NAD(P)H хіноноксидоредуктаза 1, гемоксигеназа 1, глутамат-цистеїн лігаза, глутатіонпероксидаза, глутатіон-S-трансфераза, глутатіонредуктаза, тіоредоксинредуктаза, тіоредоксин, супероксиддисмутаза, каталаза та ін. [139, 171]. Активація Nrf2 необхідна для регуляції експресії генів для підтримки клітинного окисно-відновного гомеостазу [148].

Сучасні літературні джерела вказують на те, що Nrf2 відіграє протективну роль при багатьох захворюваннях людини, включаючи патологію пародонта. Збільшуючи експресію відповідних антиоксидантних і детоксикаційних ферментів, він посилює цитопротекторні ефекти, такі як зниження прозапальної сигналізації та окисного пошкодження в тканинах [120].

H. Nasturk et al. [150] повідомляють, що Nrf2 за фізіологічних умов відіграє важливу роль у збереженні тканин пародонта, в яких відбувається безперервна взаємодія бактерій, нейтрофілів і макрофагів, що є критичним елементом толерантності до захворювань органів ротової порожнини. Ця пародонтопротекторна функція системи Nrf2 / ARE зберігається і за умов пародонтиту. При цьому в запалених тканинах пародонта виявляється підвищена ядерна локалізація Nrf2 [174].

Найважливішими ефектами активації сигнального шляху Nrf2 / ARE у пародонті є послаблення остеокластогенезу [172], регуляція внутрішньоклітинного вироблення АФК [173], пригнічення апоптозу клітин періодонтальної зв'язки [202] та негативна регуляція поліморфноядерних лейкоцитів у хворих з хронічним пародонтитом [251].

В останні роки було виявлено, що порушення регуляції у вигляді гіперактивації та окисно-відновних порушень нейтрофілів у пацієнтів з хронічним пародонтитом пов'язане з дефектом зв'язування ДНК з Nrf2, що свідчить про те, що розлади системи Nrf2 / ARE є важливим механізмом, який обумовлює окисно-відновний дисбаланс, характерний для цього захворювання [128].

Показано, що пригнічення вироблення антиоксидантів оральними нейтрофілами при пригніченні сигнального шляху Nrf2 / ARE супроводжується розвитком тяжкої форми хронічного пародонтиту, рефрактерної до традиційної терапії цього захворювання. При цьому у поліморфноядерних лейкоцитах, незважаючи на значний рівень їхньої еміграції у ротову порожнину, відмічалася знижена експресія 24 залежних від Nrf2 генів, що обумовлюють антиоксидантну відповідь на оксидативний стрес [86, 251]. За даними дослідників, у мишей з нокаутом за цим чинником (Nrf2^{-/-}) була виявлена більш значна втрата пародонта при відтворенні лігатурного пародонтиту, ніж у мишей дикого типу. За цих умов істотно зростала концентрація 8-гідроксидезоксигуанозину, що вказує на високе окисне пошкодження нуклеїнових кислот у мишей Nrf2^{-/-}.

Виявлено, що Nrf2 може відігравати важливу роль у регуляції резорбції кістки, опосередкованої остеокластами. Примітно, що цей процес значно зростає за умов дефіциту Nrf2 у клітинах-попередниках

остеокластів [155]. Показано, що АФК є критичними тригерами остеокластогенезу [169, 172].

Водночас сигнальна система Nrf2 / ARE виконує важливу роль у нейропротекції, обмежуючи втрату нервових клітин при нейрозапаленні, судинних і нейродегенеративних захворюваннях головного мозку [127, 129, 136, 254, 261]. Дефектні за цим транскрипційним фактором миші мають значно більший рівень неврологічного дефіциту та розладів нейронів головного мозку після моделюванні інсульту [273].

На кафедрі патофізіології Полтавського державного університету було показано, що активація Nrf2 є ефективним засобом пригнічення оксидативно-нітрозативного стресу в головному мозку щурів після відтворення ЧМТ. Застосування індукторів цього транскрипційного чинника, таких як диметилфумарат та епігалокатехін-3-галат, істотно зменшує в тканині великих півкуль головного мозку вироблення АФК / АФА, пригнічує ПОЛ, покращує антиоксидантний стан [80]. Все це значно зменшує неврологічний дефіцит у посттравматичному періоді, підвищує виживаність щурів, обмежує розлади м'язового тону, координації рухів та больової реакції, покращує показники поведінкових тестів «темно-світла камера» та «відкрите поле» [81, 83].

Нині сигнальна система Nrf2 / ARE розглядається як функціонально антагоністична щодо NF-κB-сигналізації. При індукції першої зазвичай пригнічується друга та гальмується продукція прозапальних цитокінів [199, 206]. Науковці припускають існування декількох шляхів взаємодії між наведеними транскрипційними факторами як через транскрипційні, так і посттранскрипційні механізми, що дозволяє точно налаштувати динамічні реакції на постійно мінливі сигнали навколишнього середовища. Незважаючи на переконливі докази функціональної взаємодії між шляхами Nrf2 і NF-κB, багато аспектів

умовної та динамічної природи перехресних реакцій залишаються невідомими [277].

Оскільки активація Nrf2 впливає на експресію сотень антиоксидантних генних продуктів, які беруть участь у захисті від окиснювачів і вільних радикалів, дослідники розглядають активацію Nrf2 як перспективний засіб обмеження руйнування тканин при різних захворювань, у тому числі при пародонтиті [28, 98, 111, 245].

В експерименті на щурах з модельованим пародонтитом було продемонстровано здатність стильбеноїду ресвератролу, потужного активатора Nrf2, запобігати втраті кісткової тканини альвеолярного відростка, що реалізується шляхом послаблення запальної відповіді та обмеження остеокластогенезу [98, 245]. Індукція Nrf2 також індукує протизапальну відповідь у макрофагах, стимульованих *P. gingivalis* [229].

На підставі проведених експериментальних досліджень А.М. Єлінська [28] зробила висновок, що можливим механізмом патогенетичної корекції патології пародонта, пов'язаної з утворенням в організмі патологічної системи у вигляді неадекватної гіперактивації NF-κB та інших факторів транскрипції (AP-1, STAT-3), є індукція функціонально антагоністичного щодо них сигнального шляху Nrf2 / ARE.

Показано, що застосування індуктора системи Nrf2 / ARE епігалокатехін-3-галату на тлі відтворення LPS-індукованої СЗВ зменшує в м'яких тканинах пародонта продукцію АФК / АФА різними джерелами, у тому числі мітохондріями, мікросомами та NOS, результатом чого є обмеження ПОЛ, збільшення антиоксидантного потенціалу тканин [26], гальмування колагенолізу, деполімеризації протеогліканів і сіалоглікопротеїнів [294], покращення морфологічної картини запально-деструктивних процесів у пародонті [25]. Більш

ефективним виявилось поєднання інгібітора NF-κB з індуктором Nrf2, наприклад, при комбінуванні кверцетину з епігалокатехін-3-галатом [291, 292].

Окрім того, нещодавно було виявлено, що епігалокатехін-3-галат може пригнічувати також NF-κB-залежний сигнальний шлях через гальмування 26S протеасоми [286], активацію протеолізу субодиниці білка p65 [145] та інгібування активності ІККβ [285]. Водночас показана здатність цього біофлавоноїду, що міститься у зеленому чаї, пригнічувати транскрипційний фактор AP-1, здатний також викликати експресію генів прозапальних цитокінів [97, 115, 220].

Таким чином, в літературних джерелах наводиться перелік транскрипційних факторів (NF-κB, AP-1, STAT, Nrf2 та ін.), які впливають на ті чи інші ланки патогенезу запально-дистрофічних уражень пародонта. Деякі з цих чинників, наприклад, NF-κB та Nrf2, мають провідне значення у механізмах розвитку нейрозапалення та СЗВ при травматичній хворобі після ЧМТ. Під час розвитку оксидативного стресу в тканинах ушкодженого головного мозку створюються умови для перманентної активації цих редокс-чутливих транскрипційних факторів, що викликає додаткові зміни окисних процесів у віддалених органах, у тому числі пародонті. Проте роль NF-κB та Nrf2 у патогенезі АФК / АФА-залежних запально-дистрофічних уражень пародонта у посттравматичному періоді після ЧМТ залишається нез'ясованою, що потребує проведення додаткового дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Експериментальний розподіл лабораторних тварин

Експериментальне дослідження було виконано на базі кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету МОЗ України та експериментальної біологічної клініки цього закладу вищої освіти.

Досліди проведені 70 щурах-самцях лінії Вістар масою (225 ± 20) г, яких утримували за умов 12-годинного циклу світло-темрява, за контрольованого температурного режиму (22.0 ± 2.0 °C), вологості ($55.0 \pm 5.0\%$), за щурами було організовано належний догляд. Тварини мали необмежений доступ до стандартного комбікорму (згідно з нормами повноцінного раціону) та водопровідної води. Щурів відлучали від корму за 12 годин до введення у наркоз.

Комісією з етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету у складі, затвердженому ректором (наказ № 292 від 30.09.2022 р.) на своєму засіданні (протокол № 213 від 22.02.2023 р.) розглянуто матеріали по виконанню дисертаційної роботи та було визначено, що проведені наукові дослідження відповідають етичним вимогам, порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено. При маніпуляціях з тваринами дотримувалися загальних етичних принципів роботи з експериментальними тваринами, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001 р.), положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях» (Страсбург, 18 березня 1986 р.), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», а

також рекомендацій Європейського наукового фонду щодо використання тварин у дослідженнях [151].

Розподіл щурів за групами наведений у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл піддослідних тварин за групами

№ групи	Умови експерименту	Кількість тварин
1-ша	Інтактні тварини	10
2-га	Відтворення «хибної» ЧМТ	10
3-тя	Моделювання ЧМТ (дослідження на 7-му добу після відтворення ЧМТ)	10
4-та	Застосування специфічного інгібітора ядерної транслокації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію після відтворення ЧМТ	10
5-та	Введення специфічного індуктора системи Nrf2 / ARE диметилфумарату після відтворення ЧМТ	10
6-та	Застосування біофлавоноїду епігалокатехін-3-галату після відтворення ЧМТ	10
7-ма	Застосування біофлавоноїду кверцетину після відтворення ЧМТ	10

2.2. Методика моделювання черепно-мозкової травми

Моделювали ЧМТ середнього ступеня тяжкості [16]. Після наркотизації тварин інгаляційним етерним наркозом виконували фіксацію щурів, поміщаючи їхні голови під металеві трубки, через які з

висоти 65 см забезпечували вільне падіння вантажу масою 66.7 г. Це дозволяло одержувати удар з енергією 0.425 Дж.

Моделювання ЧМТ здійснювалося разом з доктором філософії з фаху 222 «Медицина» І.В. Явтушенком, який виявив, що при відтворенні цієї моделі виживаність щурів, розрахована за процедурою Kaplan-Meier, становила: на 3-тю добу посттравматичного періоду – 0.53 ± 0.09 ; на 7-му та 14-ту добу – 0.40 ± 0.09 [85].

Дослідником показано, що протягом 1-го тижня після травмування у більшості тварин були ознаки неврологічного дефіциту: порушення м'язового тону, координації рухів і больової реакції. Інтегральний показник неврологічного дефіциту за шкалою Todd et al. сягав на 3-тю добу після ЧМТ 53.31 ± 2.47 , на 7-му добу – 51.33 ± 2.95 [85].

При відтворенні «хибної» ЧМТ щурів вводили у наркотичний стан шляхом застосування інгаляційного етерного наркозу. Далі після їхньої фіксації шкіру голови стиснювали затискачем Мікуліча на одне клацання.

2.3. Модулятори факторів транскрипції NF-κB та Nrf2

Тваринам 4-ї та 5-ї груп після ЧМТ протягом 7-діб внутрішньоочеревинно вводили специфічні модулятори факторів транскрипції NF-κB та Nrf2: піролідидітіокарбамат амонію та диметилфумарат (таблиця 2.2). Щурам 6-ї та 7-ї групи після ЧМТ протягом 7-діб внутрішньоочеревинно вводили біофлавоноїди-модулятори факторів транскрипції NF-κB та Nrf2 епігалокатехін-3-галат та кверцетин (корвітин).

Щурам контрольної групи замість цих речовин внутрішньоочеревинно вводили 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію («плацебо»).

Таблиця 2.2

**Специфічні та природні модулятори факторів транскрипції
NF-κB та Nrf2, що використовувалися в дослідженні**

Назва сполуки	Призначення	Походження	Доза
Піролідиндитіо-карбамат амонію	Специфічний інгібітор NF-κB	“Sigma-Aldrich, Inc.”, США	76 мг/кг [27]
Диметилфумарат	Специфічний індуктор системи Nrf2 / ARE	“Sigma-Aldrich, Inc.”, США	15 мг/кг у 10% розчині диметилсульфоксиду [300]
Епігалокатехін-3-галат	Біофлавоноїд, що належать до групи катехинів	“Sigma-Aldrich, Inc.”, США	20 мг/кг [238],
Кверцетин у вигляді комплексу з полівінілпіролідом (корвітин)	Біофлавоноїд, що належать до групи флавонолів	ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна	100 мг/кг (10 мг/кг у перерахунку на кверцетин) [73]

2.4. Біохімічні методи дослідження

Перелік біохімічних методів дослідження наведено в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Біохімічні методи дослідження

№	Параметр, що вивчається	Матеріали, що досліджується	Літературні джерела
1	2	3	4
1.	Вироблення супероксидного радикала мікосомальною електронотransпортною системою та cNOS	М'які тканини пародонта	Костенко В.О., Цебржинський О.І. (2000) [47]
2.	Продукція супероксидного радикала мітохондріальною електронотransпортною системою	М'які тканини пародонта	Костенко В.О., Цебржинський О.І. (2000) [47]
3.	Вироблення супероксидного радикала NADPH-оксидазою фагоцитів	М'які тканини пародонта	Костенко В.О., Цебржинський О.І. (2000) [47]
4.	Загальна NO-синтазна активність	М'які тканини пародонта, сироватка крові	Akimov O. Ye., Kostenko V.O. (2016) [89]
5.	NO-синтазна активність за ізоформами (конститутивними, індукцибельною)	М'які тканини пародонта	Yelins'ka A.M, Akimov O.Ye, Kostenko V.O. (2019) [288]
6.	Вміст пероксинітритів лужних та лужноземельних металів	М'які тканини пародонта	Akimov O. Ye., Kostenko V.O. (2016) [89]

Продовження табл. 2.3

1	2	3	4
7.	Концентрація сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою	М'які тканини пародонта, кров	Кайдашев І.П. та співавт. (2003) [35]
8.	Активність супероксиддисмутази	М'які тканини пародонта	Кайдашев І.П. та співавт. (2003) [35]
9.	Активність каталази	М'які тканини пародонта	Королук М.А. (1988) [38]
10.	Вміст церулоплазміну	Сироватка крові	Кайдашев І.П. та співавт. (2003) [35]
11.	Концентрація вільного оксипроліну	М'які та кісткова тканини пародонта	Тетянец С.С. (1985) [66]
12.	Вміст гексуронових кислот	М'які та кісткова тканини пародонта	Шараев П.Н. та співавт. (1987) [79]
13.	Концентрація N-ацетилнейрамінової кислоти	М'які та кісткова тканини пародонта	Кайдашев І.П. та співавт. (2003) [35]

Продукцію супероксидного радикала в гомогенаті м'яких тканин пародонта визначали за реакцією з нітросинім тетразолієм [47]. За цих

умов нітросиній тетразолій, речовина жовтого кольору, перетворюється в синій диформазан.

Для оцінки вироблення супероксидного радикала NADPH-залежними електроннотранспортними системами (мікросомальними монооксигеназами і NOS) як індуктор застосовували NADPH ("Sigma-Aldrich, Inc.", США), для визначення продукції цього радикала NADH-залежним дихальним ланцюгом мітохондрій вносили NADH ("Sigma-Aldrich, Inc.", США), для оцінки вироблення супероксидного радикала NADPH-оксидазою лейкоцитів – ліпополісахарид *Salmonella typhi* (пірогенал, «Медгамал», РФ). Оптичну густину визначали на спектрофотометрі Ulab 101 (Китай) при довжині хвилі 540 нм.

Загальну активність NO-синтази визначали за різницею концентрації нітрит-іонів до та після інкубації гомогенату м'яких тканин пародонта у середовищі, що містить L-аргінін і NADPH [89].

Для оцінки активності конститутивних ізоформ NO-синтази (сNOS) додавали 1% розчин аміногуанідину гідрохлориду ("Sigma-Aldrich, Inc.", США). Активність іNOS визначали за різницею між загальною активністю NOS та активністю сNOS.

Індекс спряження сNOS розраховували як відношення активності сNOS до швидкості вироблення супероксидного радикала NADPH-залежними електроннотранспортними системами [218].

Концентрацію пероксинітритів лужних та лужноземельних металів в гомогенаті м'яких тканин пародонта вимірювали, використовуючи їхню здатність відновлювати атомарний йод із солей калію [89].

Сполуками, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, є вторинні продукти ПОЛ (альдегіди та кетони). Максимум поглинання продукту конденсації тіобарбітурової кислоти і двох молекул малонового діальдегіду (триметиновий комплекс) фіксується при довжині хвилі 532 нм. Кров або гомогенат м'яких тканин пародонта інкубували в

прооксидантному буферном розчині для виключення реакцій тіобарбітурової кислоти зі сполуками, не пов'язаними з ПОЛ [35]. За час 1.5-годинної інкубації у залізо-аскорбатній системі АФК, що нею генеруються, ініціюють і продовжують пероксидну деструкцію біологічних макромолекул, що пригнічується високо- і низькомолекулярними антиоксидантними сполуками. Величина приросту концентрації продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, за час інкубації є зворотно пропорційною антиоксидантному потенціалу [3].

Супероксиддисмутазну активність визначали фотометрично за швидкістю пригнічення ферментом проби автоокиснення адреналіну [35]. Каталазну активність оцінювали за кількістю H_2O_2 , що розпався в присутності проби, в якій міститься каталаза [38].

Як маркер гострофазової відповіді у сироватці крові визначали вміст церулоплазміну за методом, що базується на окисненні *n*-фенілендіаміну [35].

Для оцінки деполімеризації біополімерів позаклітинного матриксу (колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів) м'яких і кісткової тканин пародонта визначали концентрацію їхніх мономерів – вільного оксипроліну [66], гексуронових кислот [79] та N-ацетилнейрамінової кислоти [35] відповідно.

2.5. Морфологічні методи дослідження

Для оцінки процесу резорбції альвеолярних відростків щелеп вимірювали відстань від краю зубної альвеоли до нижнього краю зубної коронки (L_0) та від краю альвеоли до верхнього краю зубної коронки (L_1), використовуючи світловий мікроскоп та окуляр-мікрометр МОВ-1-15^x.

На підставі одержаних результатів розраховували коефіцієнт оголення коренів молярів (K) за формулою: $K = L_0 / L_1$ [35].

2.6. Статистична обробка результатів експерименту

Статистичну обробку результатів експерименту проводили з використанням пакету програм Microsoft Office Excel з розширенням Real Statistics 2019. Для перевірки нормальності дисперсій застосовували тест Shapiro-Wilk. У разі нормального розподілу для порівняння варіаційних рядів використовували Student's t-test для незалежних вибірок. При невідповідності рядів даних нормальному розподілу для статистичної обробки застосовували непараметричний метод –Mann-Whitney U-test.

Проблему множинних порівнянь вирішували за допомогою поправки Dunn-Šidák та Bonferroni, а при ненормальному розподілі – Kruskal-Wallis H test [61].

РОЗДІЛ 3

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ОКСИДАТИВНО-НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ДЕСТРУКЦІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ПАРОДОНТА ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

3.1. Вироблення супероксидного радикала у м'яких тканинах пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми

У нормі (у інтактних щурів) м'які тканини пародонта утворюють супероксидний радикал мікросомальними та мітохондріальними електронно-транспортними системами, а також NADPH-оксидазою (Nox) лейкоцитів [288, 293]. Швидкість продукції цієї сполуки мікросомами становило 12.6 ± 0.88 нмоль/с·г, мітохондріями – 15.29 ± 1.20 нмоль/с·г, NADPH-оксидазою лейкоцитів – 1.62 ± 0.12 нмоль/с·г.

На 7-му добу після виконання «хибного» травмування вироблення супероксидного радикала мікросомами (ендоплазматичним ретикулумом та NOS) у м'яких тканинах пародонта становило 12.97 ± 1.02 нмоль/с·г, що суттєво не відрізнялося від результату, отриманому при дослідженні інтактних щурів (рис. 3.1). У такий же термін після відтворення ЧМТ значення цього показника вірогідно підвищувалося до 19.75 ± 0.95 нмоль/с·г. Це значення було в 1.57 рази ($P < 0.001$) вищим за результат 1-ї групи та в 1.52 рази ($P < 0.01$) – за результат 2-ї групи.

«Хибне» травмування також істотно не позначалося на генерації супероксидного радикала мітохондріальною електронотранспортною системою (16.52 ± 1.09 нмоль/с·г) у м'яких тканинах пародонта інтактних щурів, проте моделювання ЧМТ викликало значне збільшення цього процесу до 32.04 ± 1.58 нмоль/с·г (рис. 3.2).

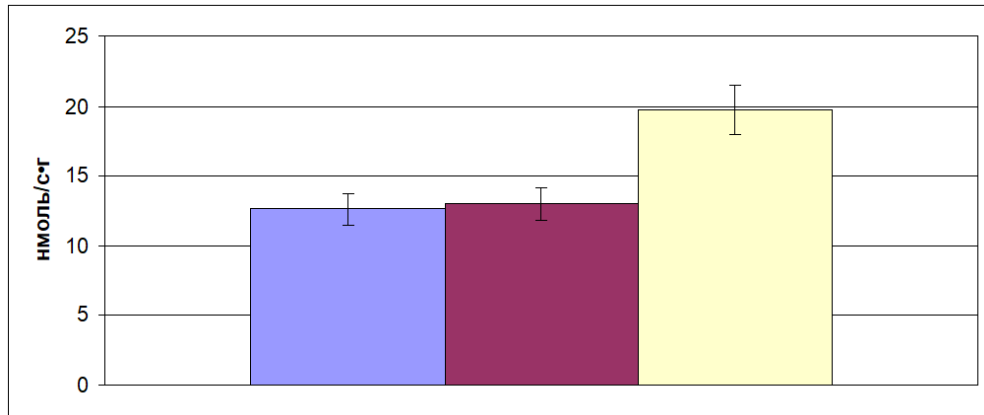


Рис. 3.1. Вироблення супероксидного радикала мікросомальною електроннотранспортною системою та сNOS у м'яких тканинах пародонта інтактних щурів (1); хибнотравмованих тварин (2); після черепно-мозкової травми (3).

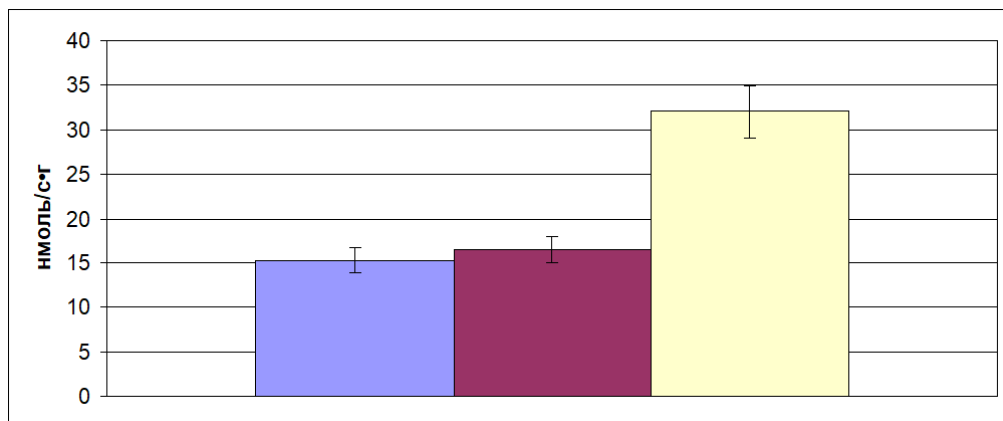


Рис. 3.2. Продукція супероксидного радикала мітохондріальною електроннотранспортною системою у м'яких тканинах пародонта інтактних щурів (1); хибнотравмованих тварин (2); після черепно-мозкової травми (3).

Цей результат у 2.09 раза ($P < 0.001$) перевищував відповідне значення 1-ї групи та в 1.94 раза ($P < 0.01$) – значення 2-ї групи.

Вироблення супероксидного радикала NADPH-оксидазою фагоцитів у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин

становило 1.82 ± 0.19 нмоль/с·г, що також не виявляло вірогідних відмінностей від результату інтактної групи (рис. 3.3).

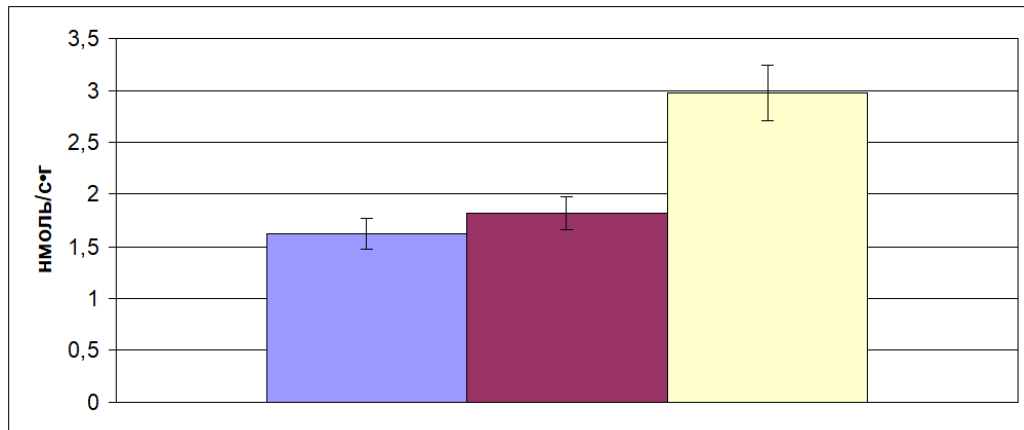


Рис. 3.3. Вироблення супероксидного радикала NADPH-оксидазою фагоцитів у м'яких тканинах пародонта інтактних щурів (1); хибнотравмованих тварин (2); після черепно-мозкової травми (3).

Водночас після відтворення ЧМТ значення цього показника вірогідно підвищувалося до 19.75 ± 0.95 нмоль/с·г. Це значення було в 1.84 раза ($P < 0.001$) вищим за результат 1-ї групи та в 1.64 раза ($P < 0.01$) – за результат 2-ї групи.

Висновки до п. 3.1:

1. Виконання «хибного» травмування суттєво не змінює на 7 добу відновлювального періоду вироблення у м'яких тканинах пародонта супероксидного радикала мікросомами (ендоплазматичним ретикулумом та NOS), мітохондріями та NADPH-оксидазою фагоцитів.

2. Моделювання ЧМТ супроводжується збільшенням наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) продукції супероксидного радикала усіма його головними джерелами у м'яких тканинах пародонта (мікросомами, мітохондріями та лейкоцитарною NADPH-оксидазою).

3.2. Показники системи оксиду азоту в м'яких тканинах пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми

Ендогенний оксид азоту та його метаболіти, в залежності від концентрації та походження), можуть забезпечувати як фізіологічні процеси в тканинах пародонта (регуляцію регіонарної гемодинаміки, регенерацію, неспецифічну резистентність та ін.), так і виявляти агресивні (цитотоксичні) властивості [60, 274].

За фізіологічних умов загальна NO-синтазна активність у м'яких тканинах пародонта становила 4.23 ± 0.24 мкмоль NO_2^- /хв•г білка. На 7-му добу після виконання «хибного» травмування значення цього показника було на рівні 5.41 ± 0.66 мкмоль NO_2^- /хв•г білка, що суттєво не відрізнялося від результату, отриманому при дослідженні інтактних щурів (рис. 3.4).

Водночас після відтворення ЧМТ значення загальної NO-синтазної активності у м'яких тканинах пародонта вірогідно підвищувалося до 7.72 ± 0.96 мкмоль NO_2^- /хв•г білка. Це значення було в 1.83 раза ($P < 0.01$) вищим за результат інтактного контролю.

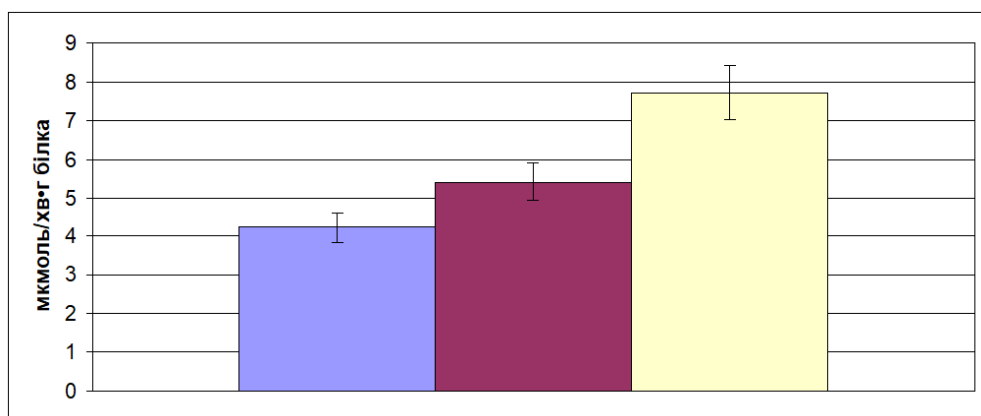


Рис. 3.4. Загальна NO-синтазна активність у м'яких тканинах пародонта інтактних щурів (1); хибнотравмованих тварин (2); після черепно-мозкової травми (3).

Нами на 7-му добу після виконання «хибного» травмування у м'яких тканинах пародонта було досліджено активність конститутивної (рис. 3.5, А) та індукцйбельної (рис. 3.5, Б) ізоформ NO-синтаз, яка становила 1.11 ± 0.12 та 4.30 ± 0.66 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка.

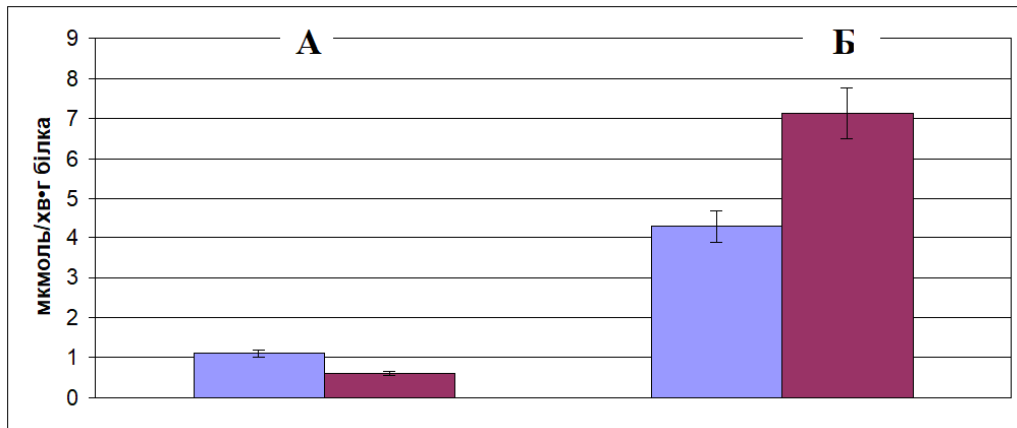


Рис. 3.5. NO-синтазна активність за ізоформами: конститутивна (А) та індукцйбельна (Б) у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (1) та після черепно-мозкової травми (2).

Після моделювання ЧМТ активність cNOS вірогідно зменшувалася до 0.60 ± 0.06 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що було в 1.85 раза ($P < 0.01$) меншим за результат 2-ї групи. Активність iNOS, навпаки, значно підвищувалася до 7.12 ± 0.94 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що в 1.66 раза ($P < 0.05$) перевищувало значення 2-ї групи.

Для оцінки здатності cNOS у неспряженому стані (при гіпоксії та дефіциті субстратів і коферментів, зокрема, L-аргініну та тетрагідробіоптерину) виробляти супероксидний радикал розраховували індекс спряження cNOS. У хибнотравмованих тварин величина цього показника становила 0.089 ± 0.016 (рис. 3.6). Після відтворення ЧМТ вона значно зменшувалася до 0.031 ± 0.004 . Це в 2.87 раза ($P < 0.01$) поступалося результату 2-ї групи. Тобто cNOS за умов ЧМТ може

вважатися важливим джерелом супероксидного радикала у м'яких тканинах пародонта.

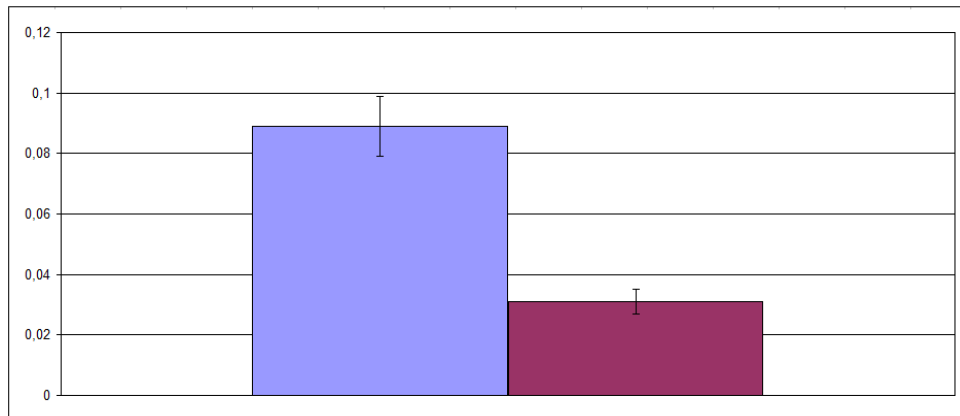


Рис. 3.6 Індекс спряження конститутивних ізоферментів синтази оксиду азоту у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (1) та після черепно-мозкової травми (2).

Зростання індукцйбельного синтезу оксиду азоту та надмірна продукція супероксидного радикала у м'яких тканинах пародонта створюють умови для утворення інших АФА, в першу чергу найбільш агресивної серед них молекули – пероксинітриту.

У нормі вміст пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у м'яких тканинах пародонта становив 0.86 ± 0.06 мкмоль/г (рис. 3.7).

На 7-му добу після виконання «хибного» травмування концентрація цієї сполуки була на рівні 0.97 ± 0.13 мкмоль/г, що суттєво не відрізнялося від результату, отриманому при дослідженні інтактних щурів.

Після відтворення ЧМТ значення цього показника вірогідно підвищувалося до 1.56 ± 0.08 мкмоль/г. Це значення було в 1.81 раза ($P < 0.001$) вищим за результат 1-ї групи та в 1.61 раза ($P < 0.01$) – за результат 2-ї групи.

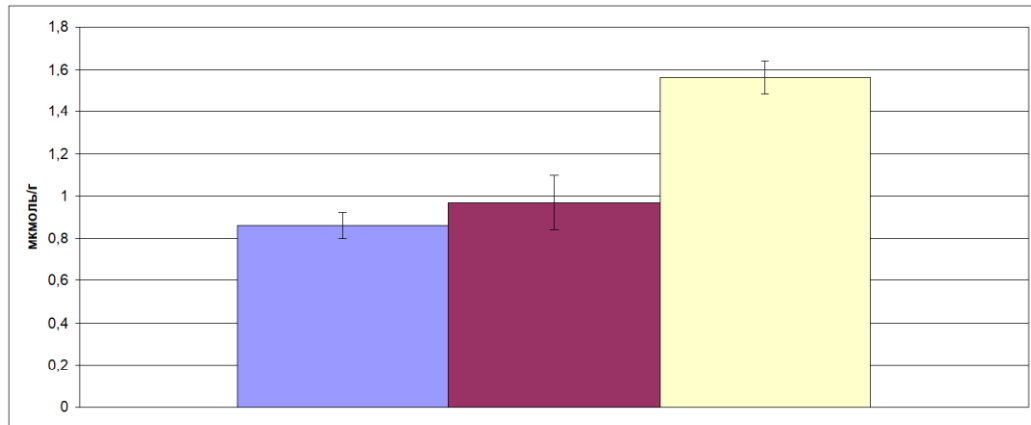


Рис. 3.7. Вміст пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у м'яких тканинах пародонта інтактних щурів (1); хибнотравмованих тварин (2); після черепно-мозкової травми (3).

Висновки до п. 3.2:

1. Виконання «хибного» травмування суттєво не змінює на 7 добу відновлювального періоду NO-синтазу активність у м'яких тканинах пародонта та концентрацію у них найбільш агресивної АФА - пероксинітриту.

2. Моделювання ЧМТ викликає збільшення наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) у м'яких тканинах пародонта NO-синтазної активності за рахунок індукцйбельного ізоферменту при зменшенні активності конститутивної ізоформи з переходом її у неспряжений стан, що супроводжується зростанням утворення пероксинітриту.

3.3. Пероксидне окиснення ліпідів та стан антиоксидантної системи в м'яких тканинах пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми

У нормі ПОЛ у м'яких тканинах пародонта відбувається на досить низькому рівні, що забезпечується потужним антиоксидантним потенціалом із залученням ферментативної ланки та

низькомолекулярних антиоксидантів [58]. При цьому концентрація вторинних продуктів ПОЛ – сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, у м'яких тканин пародонта становило до та після інкубації в прооксидантному буферному розчині 33.3 ± 1.9 та 41.3 ± 1.8 мкмоль/кг відповідно (рис. 3.8).

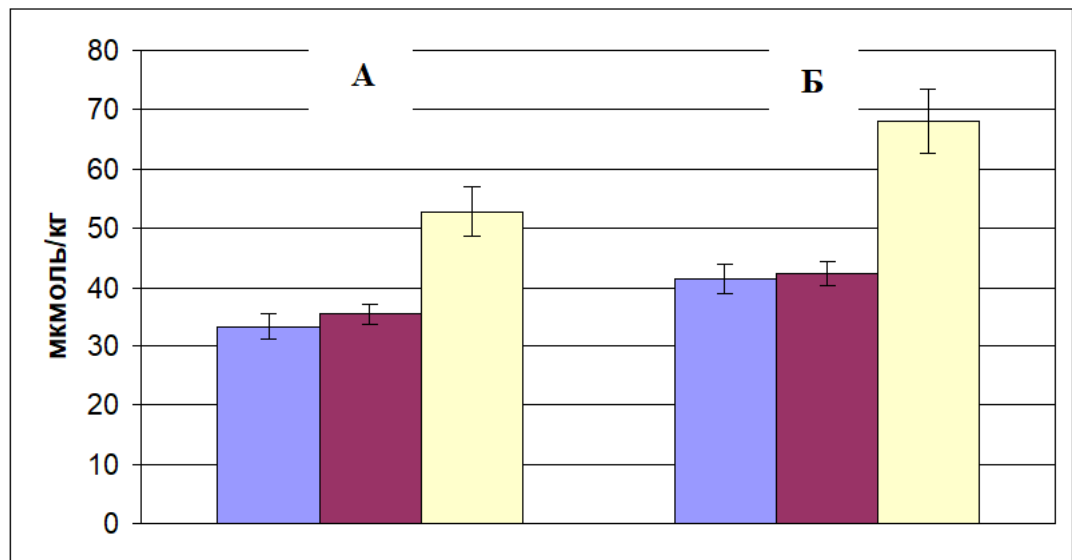


Рис. 3.8. Концентрація сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, до (А) та після (Б) інкубації м'яких тканин пародонта в прооксидантному буферному розчині у інтактних щурів (1); хибнотравмованих тварин (2); після черепно-мозкової травми (3).

На 7-му добу після виконання «хибного» травмування вміст цих продуктів ПОЛ у м'яких тканинах пародонта був 35.4 ± 2.1 та 42.3 ± 1.9 мкмоль/кг відповідно, що суттєво не відрізнялося від результату, отриманому при дослідженні інтактних щурів.

Водночас після відтворення ЧМТ концентрація сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, у м'яких тканин пародонта значно збільшувалася: до інкубації – до 52.8 ± 1.2 мкмоль/кг, після інкубації – до 68.0 ± 1.6 мкмоль/кг. Ці значення були в 1.59 та 1.65 рази відповідно вищими за результат 1-ї групи та в 1.49 та 1.61 рази

відповідно – за результат 2-ї групи. Ймовірність похибки (P) в усіх цих випадках була меншою за 0.001.

Приріст вмісту оксопродуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, впродовж інкубації гомогенату в прооксидантному буферному розчині характеризує антиоксидантний потенціал тканин. У нормі цей показник становив для тканин пародонта 8.0 ± 0.6 мкмоль/кг та суттєво не змінювався у хибнотравмованих тварин – 6.8 ± 0.4 мкмоль/кг (рис. 3.9).

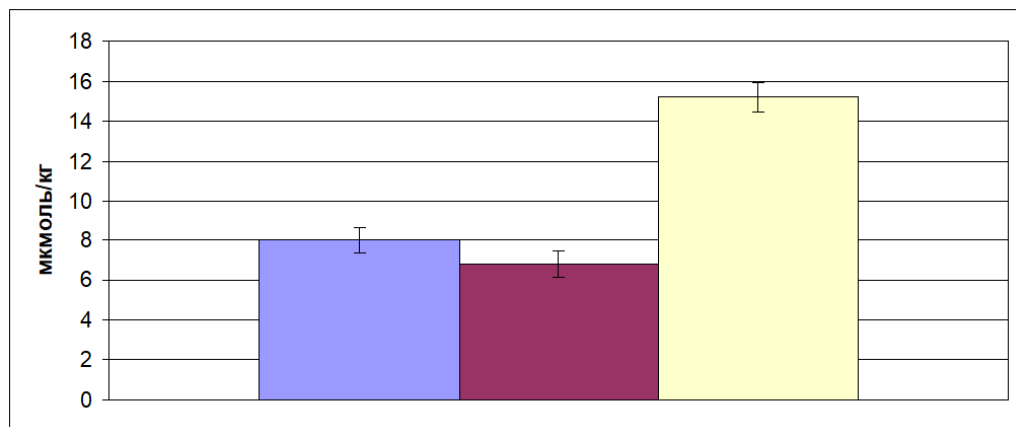


Рис. 3.9. Приріст концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, впродовж інкубації м'яких тканин пародонта в прооксидантному буферному розчині у інтактних щурів (1); хибнотравмованих тварин (2); після черепно-мозкової травми (3).

Після відтворення ЧМТ величина цього показника збільшувалася до 15.2 ± 0.6 мкмоль/кг. Це значення було в 1.9 раза ($P < 0.001$) вищим за результат 1-ї групи та в 2.23 раза ($P < 0.001$) – за результат 2-ї групи, що вказує на помітне зменшення антиоксидантного потенціалу м'яких тканин пародонта за умов експерименту.

Найбільш потужною ланкою антиоксидантної системи у тканинах пародонта вважається супероксиддисмутазно-каталазна. Активність супероксиддисмутази у м'яких тканин пародонта інтактних щурів

становила 0.24 ± 0.02 од. акт. У хибнотравмованих тварин вона також не зазнавала суттєвих змін – 0.26 ± 0.01 од. акт. (рис. 3.10).

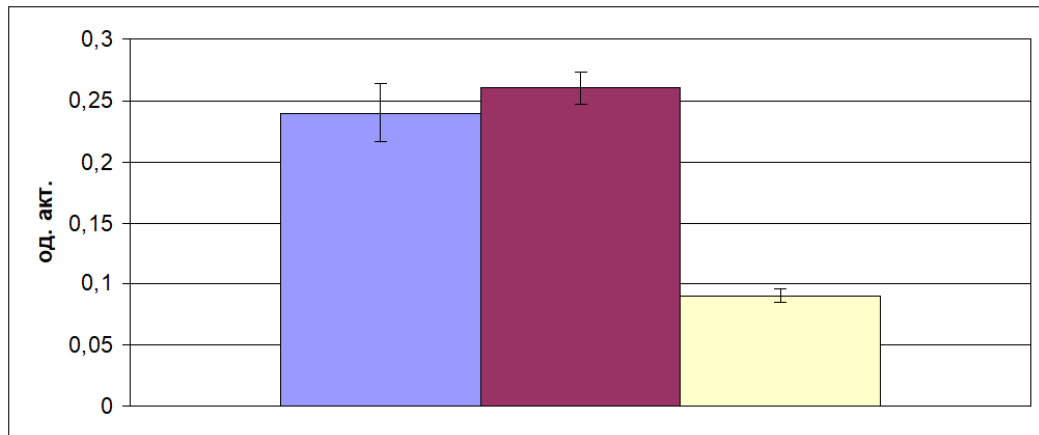


Рис. 3.10. Активність супероксиддисмутази у м'яких тканин пародонта у інтактних щурів (1); хибнотравмованих тварин (2); після черепно-мозкової травми (3).

Після відтворення ЧМТ активність супероксиддисмутази у м'яких тканин пародонта вірогідно зменшувалася до 0.09 ± 0.01 од. акт. Це значення в 2.67 раза ($P < 0.001$) поступалося результату 1-ї групи та в 2.89 раза ($P < 0.001$) – результату 2-ї групи.

Активність каталази у м'яких тканин пародонта інтактних щурів становила 0.27 ± 0.01 мккат/г. У хибнотравмованих тварин вона також вірогідно не змінювалася – 0.29 ± 0.01 мккат/г (рис. 3.11).

Після моделювання ЧМТ активність каталази у м'яких тканин пародонта також достовірно зменшувалася – до 0.13 ± 0.02 мккат/г. Це значення в 2.08 раза ($P < 0.001$) поступалося результату 1-ї групи та в 2.23 раза ($P < 0.001$) – результату 2-ї групи.

Висновки до п. 3.3:

1. Виконання «хибного» травмування суттєво не змінює на 7 добу відновлювального періоду рівень вторинних продуктів ПОЛ у м'яких тканинах пародонта та не впливає на антиоксидантний потенціал у них.

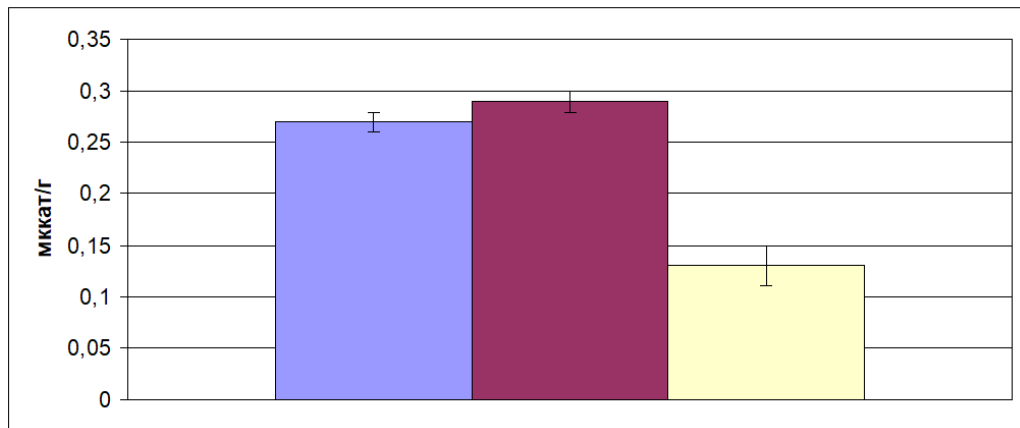


Рис. 3.11. Активність каталази у м'яких тканин пародонта у інтактних щурів (1); хибнотравмованих тварин (2); після черепно-мозкової травми (3).

2. Моделювання ЧМТ супроводжується збільшенням у м'яких тканинах пародонта наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) концентрації вторинних продуктів ПОЛ (сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою), зменшує антиоксидантний потенціал, активність супероксиддисмутазно-каталазної системи.

3.4. Показники системної запальної відповіді після експериментальної черепно-мозкової травми

Відомо, що серед вторинних механізмів пошкодження мозку, що значно ускладнюють перебіг травматичної хвороби, провідне місце має СЗВ [33, 100, 105, 121, 209, 224, 256, 281].

Визначення вмісту церулоплазміну в сироватці крові є чутливим маркером СЗВ, що не поступається таким показникам як TNF- α та С-реактивний білок [23, 49].

У інтактних тварин концентрація церулоплазміну в сироватці крові становила 199.0 ± 7.7 мг/л. На 7-му добу після виконання «хибного» травмування значення цього показника було 226.3 ± 15 мг/л, що суттєво

не відрізнялося від результату, отриманому при дослідженні інтактних щурів (рис. 3.12).

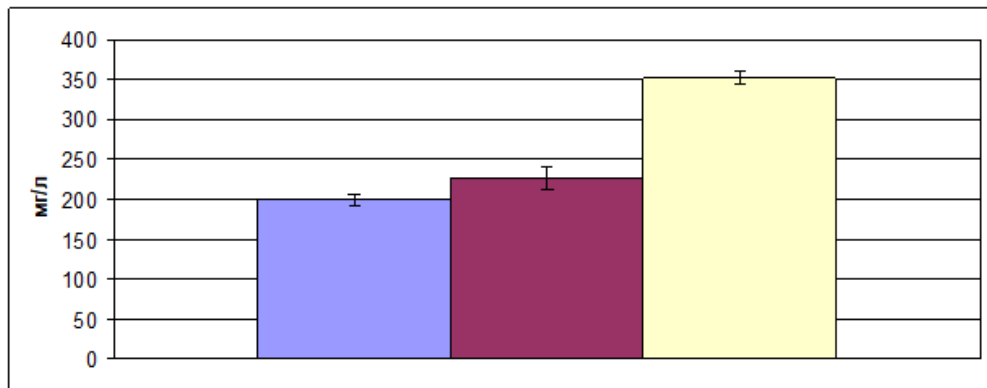


Рис. 3.12. Вміст церулоплазміну в сироватці крові інтактних тварин (1); хибнотравмованих тварин (2); після черепно-мозкової травми (3).

Водночас після відтворення ЧМТ вміст церулоплазміну в сироватці крові збільшувався до 351.9 ± 8.6 мг/л. Це значення було в 1.77 раза ($P < 0.001$) вищим за результат 1-ї групи та в 1.56 раза ($P < 0.001$) – за результат 2-ї групи.

Іншим чутливим маркером СЗВ вважаються продукти ПОЛ [3, 23]. За фізіологічних умов концентрація вторинних продуктів ПОЛ – сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, у крові інтактних щурів становило до та після інкубації в прооксидантному буферному розчині 11.97 ± 0.82 та 32.31 ± 1.48 мкмоль/л відповідно (рис. 3.13).

На 7-му добу після виконання «хибного» травмування вміст цих продуктів ПОЛ у крові вірогідно не змінювався та становив 13.46 ± 0.48 та 35.38 ± 1.31 мкмоль/л відповідно.

Водночас після відтворення ЧМТ концентрація сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, у крові значно збільшувалася: до інкубації – до 23.89 ± 0.82 мкмоль/л, після інкубації – до 61.63 ± 1.97 мкмоль/л. Ці значення були вдвічі та 1.91 раза відповідно вищими за

результат 1-ї групи та в 1.78 та 1.74 раза відповідно – за результат 2-ї групи. Ймовірність похибки (P) в усіх цих випадках була меншою за 0.001.

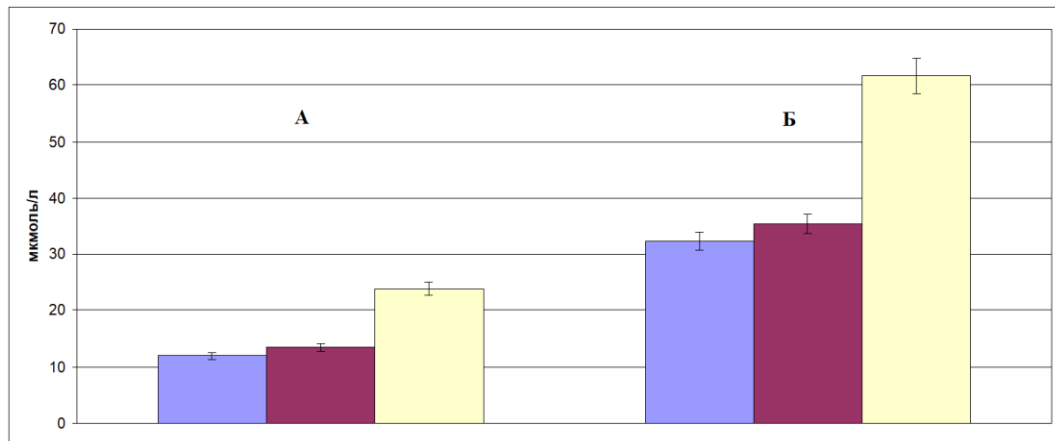


Рис. 3.13. Концентрація сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, до (А) та після (Б) інкубації крові в прооксидантному буферному розчині у інтактних щурів (1); хибнотравмованих тварин (2); після черепно-мозкової травми (3).

Приріст вмісту сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, впродовж інкубації крові інтактних щурів в прооксидантному буферному розчині становив 20.34 ± 0.93 мкмоль/л та суттєво не змінювався у хибнотравмованих тварин – 21.92 ± 1.56 мкмоль/л (рис. 3.14).

Після відтворення ЧМТ величина цього показника збільшувалася до 37.74 ± 2.00 мкмоль/л. Це значення було в 1.86 раза ($P < 0.001$) вищим за результат 1-ї групи та в 1.72 раза ($P < 0.001$) – за результат 2-ї групи, що вказує на значне зменшення антиоксидантного потенціалу крові за умов експерименту.

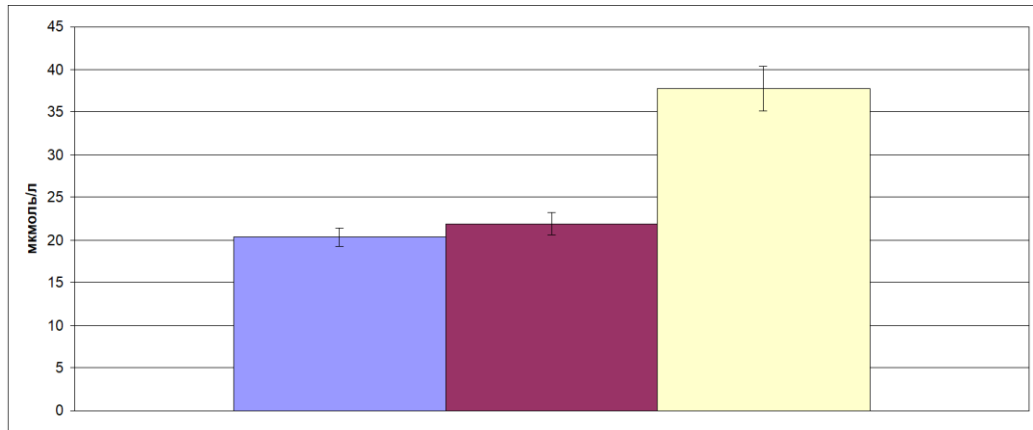


Рис. 3.14. Приріст концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, впродовж інкубації крові в прооксидантному буферному розчині у інтактних щурів (1); хибнотравмованих тварин (2); після черепно-мозкової травми (3).

Висновки до п. 3.4:

1. Виконання «хибного» травмування суттєво не змінює на 7 добу відновлювального періоду вміст таких маркерів СЗВ у крові щурів як церулоплазмін та вторинні продукти ПОЛ.

2. Моделювання ЧМТ супроводжується збільшенням у крові щурів наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) концентрації маркеру СЗВ – церулоплазміну, а також вторинних продуктів ПОЛ (сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою), зменшує антиоксидантний потенціал.

3.5. Показники деполімеризації колагену, протеогліканів та глікопротеїнів м'яких структур пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми

Міжклітинний матрикс м'яких тканин пародонта, як відомо, складається з колагену, протеогліканів і глікопротеїнів. Для оцінки їхнього стану визначали мономери цих біополімерів – концентрацію

вільного оксипроліну, гексуронових кислот і N-ацетилнейрамінової кислоти [22, 50].

За умов функціонального спокою (у інтактних щурів) вміст вільного оксипроліну у м'яких тканинах пародонта становив 3.86 ± 0.42 мкмоль/г. На 7-му добу після виконання «хибного» травмування значення цього показника було на рівні 4.17 ± 0.32 мкмоль/г, що суттєво не відрізнялося від результату, отриманому при дослідженні інтактних щурів (рис. 3.15).

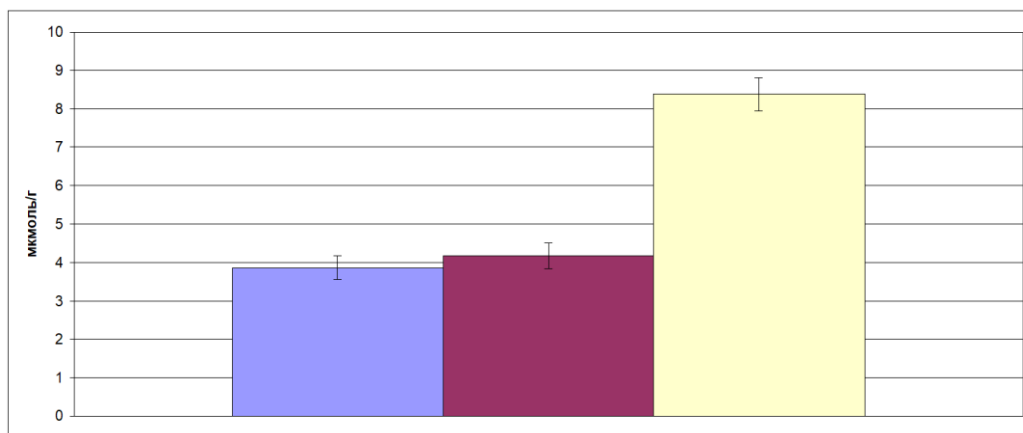


Рис. 3.15. Вміст вільного оксипроліну у м'яких тканинах пародонта інтактних щурів (1); хибнотравмованих тварин (2); після черепно-мозкової травми (3).

Водночас після відтворення ЧМТ концентрація вільного оксипроліну у м'яких тканинах пародонта вірогідно підвищувалася до 8.38 ± 0.22 мкмоль/г. Це значення було в 2.17 раза ($P < 0.001$) вищим за результат 1-ї групи та в 2.01 раза ($P < 0.001$) – за результат 2-ї групи, що вказує на зростання колагенолізу.

Вміст гексуронових кислот у м'яких тканинах пародонта інтактних щурів становив 1.84 ± 0.27 мкмоль/г та суттєво не змінювався у хибнотравмованих, залишаючись на рівні 2.07 ± 0.20 мкмоль/г (рис. 3.16).

Після моделювання ЧМТ концентрація гексуронових кислот у м'яких тканинах пародонта вірогідно підвищувалася до 3.20 ± 0.06

мкмоль/г. Це значення було в 1.74 раза ($P<0.01$) вищим за результат 1-ї групи та в 1.55 раза ($P<0.001$) – за результат 2-ї групи, що свідчить про зростання деполімеризації протеогліканів.

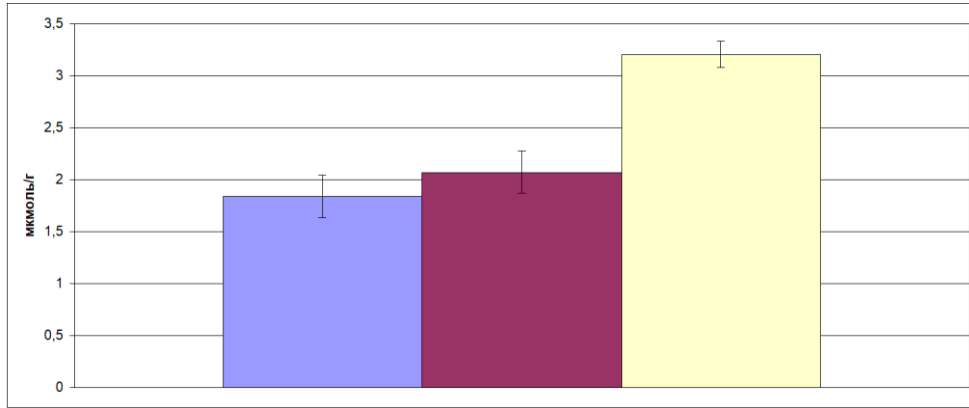


Рис. 3.16. Вміст гексуронової кислоти у м'яких тканинах пародонта інтактних щурів (1); хибно-травмованих тварин (2); після черепно-мозкової травми (3).

Вміст N-ацетилнейрамінової кислоти у м'яких тканинах пародонта інтактних щурів становив 4.70 ± 0.26 мкмоль/г та суттєво не змінювався у хибно-травмованих, залишаючись на рівні 5.62 ± 0.25 мкмоль/г (рис. 3.17).

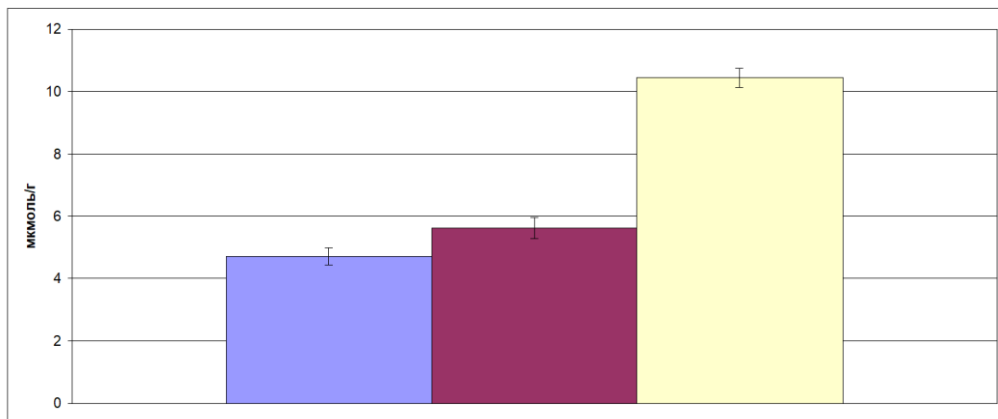


Рис. 3.17. Вміст N-ацетилнейрамінової кислоти у м'яких тканинах пародонта інтактних щурів (1); хибно-травмованих тварин (2); після черепно-мозкової травми (3).

Після відтворення ЧМТ концентрація N-ацетилнейрамінової кислоти у м'яких тканинах пародонта достовірно підвищувалася до 10.44 ± 0.28 мкмоль/г. Це значення було в 2.22 раза ($P < 0.001$) вищим за результат 1-ї групи та в 1.86 раза ($P < 0.001$) – за результат 2-ї групи, що свідчить про зростання деполімеризації сіалоглікопротеїнів.\

Висновки до п. 3.5:

1. Виконання «хибного» травмування значно не змінює на 7 добу відновлювального періоду вміст таких маркерів деструкції колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів у м'яких тканинах пародонта щурів як вміст вільного оксипроліну, гексуронової кислот і N-ацетилнейрамінової кислоти.

2. Відтворення ЧМТ супроводжується зростанням у м'яких тканинах пародонта наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) колагенолізу та деполімеризації протеогліканів і сіалоглікопротеїнів, про що свідчить збільшення у гомогенаті концентрації вільного оксипроліну, гексуронової кислот і N-ацетилнейрамінової кислоти.

3.6. Показники деполімеризації колагену, протеогліканів та глікопротеїнів твердих структур пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми

За умов функціонального спокою (у інтактних щурів) вміст вільного оксипроліну у кістковій тканині пародонта становив 3.04 ± 0.23 мкмоль/г. На 7-му добу після виконання «хибного» травмування значення цього показника було на рівні 3.50 ± 0.27 мкмоль/г, що суттєво не відрізнялося від результату, отриманому при дослідженні інтактних щурів (рис. 3.18).

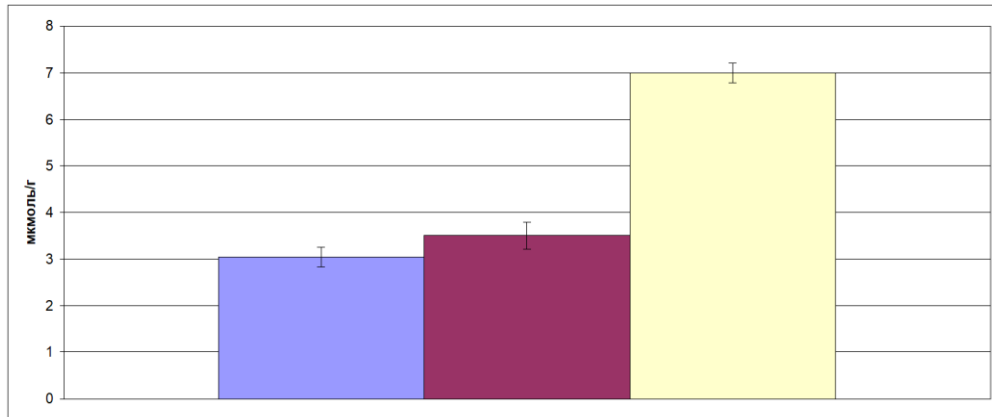


Рис. 3.18. Вміст вільного оксипроліну у кістковій тканині пародонта інтактних щурів (1); хибнотравмованих тварин (2); після черепно-мозкової травми (3).

Водночас після відтворення ЧМТ концентрація вільного оксипроліну у кістковій тканині пародонта вірогідно підвищувалася до 6.99 ± 0.08 мкмоль/г. Це значення було в 2.29 раза ($P < 0.001$) вищим за результат 1-ї групи та вдвічі ($P < 0.001$) – за результат 2-ї групи, що вказує на зростання деструкції колагенових волокон кісткової складової пародонта.

Вміст гексуронових кислот у кістковій тканині пародонта інтактних щурів становив 1.51 ± 0.20 мкмоль/г та суттєво не змінювався у хибнотравмованих, складаючи 2.18 ± 0.10 мкмоль/г (рис. 3.19).

Після відтворення ЧМТ концентрація гексуронових кислот у кістковій тканині пародонта вірогідно підвищувалася до 3.49 ± 0.08 мкмоль/г. Це значення було в 2.31 раза ($P < 0.001$) вищим за результат 1-ї групи та в 1.60 раза ($P < 0.001$) – за результат 2-ї групи, що свідчить про зростання деполімеризації протеогліканів у кістковій тканині пародонта.

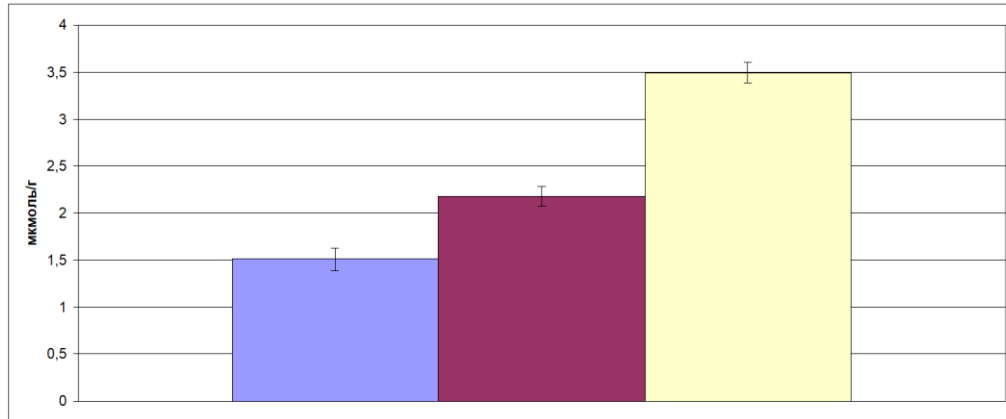


Рис. 3.19. Вміст гексуранових кислот у кістковій тканині пародонта інтактних щурів (1); хибнотравмованих тварин (2); після черепно-мозкової травми (3).

Вміст N-ацетилнейрамінової кислоти у кістковій тканині пародонта інтактних щурів становив 2.16 ± 0.39 мкмоль/г та суттєво не змінювався у хибнотравмованих, залишаючись на рівні 3.29 ± 0.60 мкмоль/г (рис. 3.20).

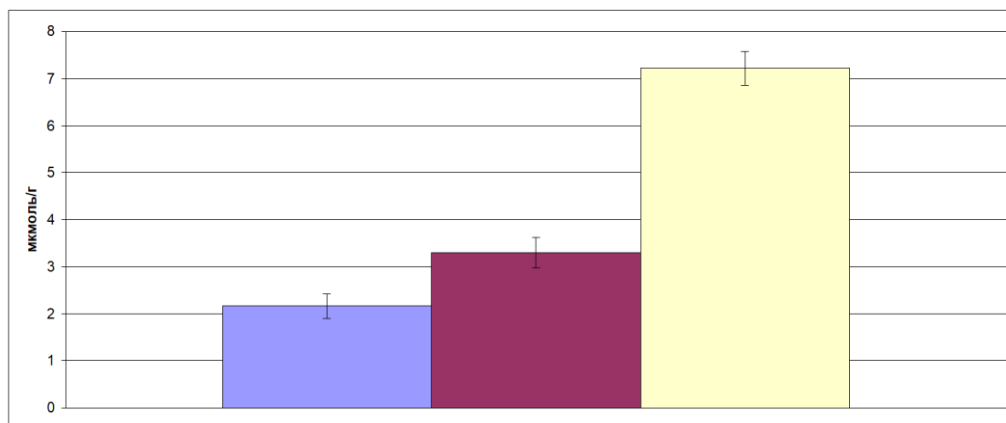


Рис. 3.20. Вміст N-ацетилнейрамінової кислоти у кістковій тканині пародонта інтактних щурів (1); хибнотравмованих тварин (2); після черепно-мозкової травми (3).

Після відтворення ЧМТ концентрація N-ацетилнейрамінової кислоти у кістковій тканині пародонта достовірно підвищувалася до 7.21 ± 0.28 мкмоль/г. Це значення було в 3.33 раза ($P < 0.001$) вищим за

результат 1-ї групи та в 2.19 раза ($P < 0.001$) – за результат 2-ї групи, що свідчить про зростання деполімеризації сіалоглікопротеїнів кісткової складової пародонта.

Висновки до п. 3.6:

1. Виконання «хибного» травмування значно не змінює на 7 добу відновлювального періоду вміст маркерів деструкції колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів у кістковій тканині пародонта щурів (вміст вільного оксипроліну, гексуронових кислот і N-ацетилнейрамінової кислоти).

2. Відтворення ЧМТ супроводжується зростанням у кістковій тканині пародонта наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) колагенолізу та деполімеризації протеогліканів і сіалоглікопротеїнів, про що свідчить збільшення у гомогенаті твердих тканин пародонта концентрації вільного оксипроліну, гексуронових кислот і N-ацетилнейрамінової кислоти.

3.7. Патоморфологічні зміни пародонта щурів після експериментальної черепно-мозкової травми

Чутливим маркером патоморфологічних змін в кістковій тканині пародонта за умов СЗВ є зростання коефіцієнту оголення коренів 3-х молярів через надмірну резорбцію альвеолярних відростків щелеп [22].

За фізіологічних умов (у інтактних щурів) значення коефіцієнту оголення коренів молярів становило 25.8 ± 0.9 . На 7-му добу після виконання «хибного» травмування значення цього показника було на рівні 26.7 ± 0.6 , що суттєво не відрізнялося від результату, отриманому при дослідженні інтактних щурів (рис. 3.21).

Водночас після моделювання ЧМТ коефіцієнт оголення коренів молярів вірогідно підвищувалася до 31.4 ± 0.7 . Ця величина була в 1.22

раза ($P < 0.01$) вищою за результат 1-ї групи та в 1.18 раза ($P < 0.01$) – за результат 2-ї групи.

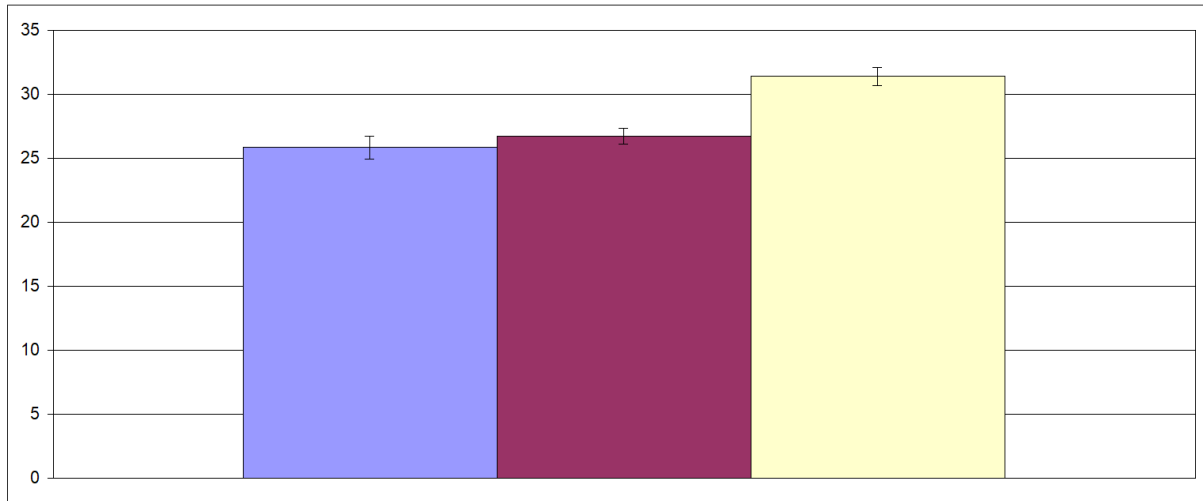


Рис. 3.21. Значення коефіцієнту оголення коренів молярів інтактних щурів інтактних щурів (1); хибнотравмованих тварин (2); після черепно-мозкової травми (3).

Висновки до п. 3.6:

1. Виконання «хибного» травмування значно не впливає на 7 добу відновлювального періоду на резорбцію альвеолярних відростків щелеп, що підтверджується відсутністю вірогідних змін коефіцієнту оголення коренів молярів.

2. Відтворення ЧМТ супроводжується суттєвим зростанням резорбції альвеолярних відростків щелеп наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу), про що свідчить вірогідне збільшення коефіцієнту оголення коренів молярів.

Результати розділу відображено у статтях [56, 57, 287] і тезах [39, 41].

РОЗДІЛ 4

РОЛЬ СПЕЦИФІЧНИХ ТРАНСКРИПЦІЙНИХ ЧИННИКІВ NF-κB і Nrf2 У МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ОКСИДАТИВНО- НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ДЕСТРУКЦІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ПАРОДОНТА ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

4.1. Вплив модуляторів активації транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на продукцію супероксидного аніон-радикала у м'яких тканинах пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми

Як специфічні модулятори активації транскрипційних чинників використовували інгібітор ядерної транслокації NF-κB піролідиндитіокарбамат амонію та індуктор Nrf2 диметилфумарат, що є електрофільною речовиною, здатною ковалентно модифікувати залишки цистеїну в складі інгібіторного білка Keap1.

Застосування піролідиндитіокарбамату амонію після ЧМТ зменшувало на 7-му добу посттравматичного періоду генерацію супероксидного радикала мікососомами (ендоплазматичним ретикулумом та NOS) у м'яких тканинах пародонта до 14.97 ± 1.06 нмоль/с·г (рис. 4.1), що в 1.32 раза ($P < 0.01$) поступалося результату 3-ї групи та істотно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

Введення диметилфумарату після ЧМТ знижувало продукцію цього радикала мікососомами у м'яких тканинах пародонта до 16.68 ± 0.88 нмоль/с·г, що в 1.18 раза ($P < 0.05$) було меншим за значення 3-ї групи. Проте цей показник все ж таки залишався в 1.29 раза ($P < 0.05$) більшим за результат 2-ї групи.

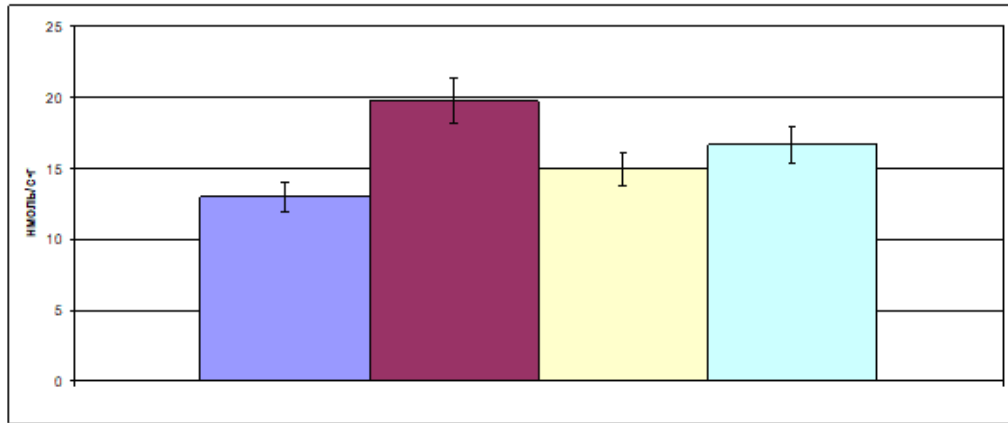


Рис. 4.1. Вироблення супероксидного радикала мікросомальною електроннотранспортною системою та cNOS у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

Призначення піролідиндитіокарбамату амонію після ЧМТ істотно впливало на швидкість продукції супероксидного радикала мітохондріальною електроннотранспортною системою у м'яких тканинах пародонта. Відмічалось зменшення цього показника до 20.05 ± 1.40 нмоль/с·г (рис. 4.2). Це в 1.6 раза ($P < 0.001$) поступалося значенню 3-ї групи та вірогідно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

Введення диметилфумарату після ЧМТ знижувало продукцію цього радикала мітохондріями у м'яких тканинах пародонта до 24.45 ± 1.44 нмоль/с·г, що в 1.31 раза ($P < 0.01$) було меншим за значення 3-ї групи. Проте цей показник все ж таки залишався в 1.48 раза ($P < 0.01$) більшим за результат 2-ї групи.

Застосування піролідиндитіокарбамату амонію після ЧМТ зменшувало на 7-му добу посттравматичного періоду генерацію супероксидного радикала NADPH-оксидазою фагоцитів у м'яких тканинах пародонта до 2.12 ± 0.16 нмоль/с·г (рис. 4.3), що в 1.41 раза

($P < 0.01$) поступалося результату 3-ї групи та істотно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

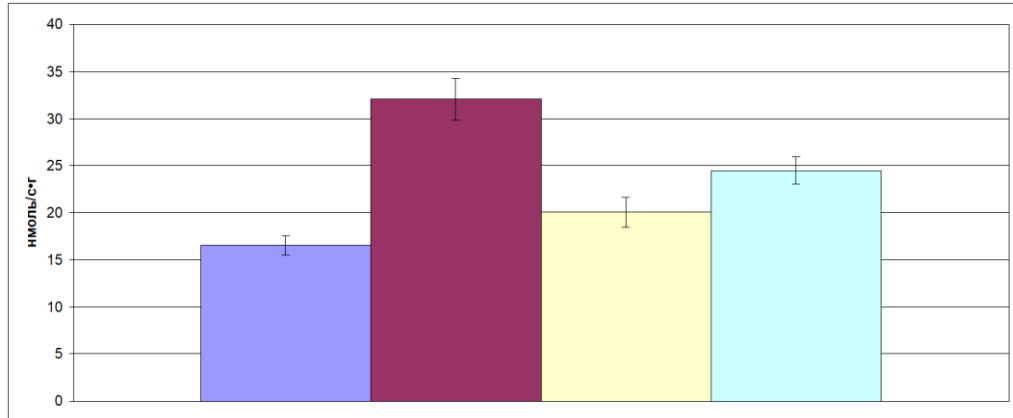


Рис. 4.2. Продукція супероксидного радикала мітохондріальною електронотранспортною системою у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

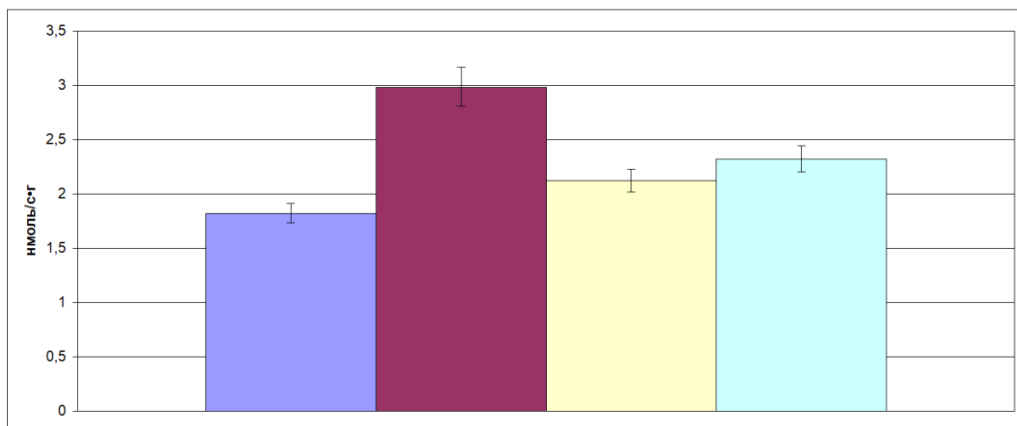


Рис. 4.3. Вироблення супероксидного радикала NADPH-оксидазою фагоцитів у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

Введення диметилфумарату після ЧМТ знижувало продукцію цього радикала NADPH-оксидазою фагоцитів у м'яких тканинах пародонта до 2.32 ± 0.17 нмоль/с·г, що в 1.28 раза ($P < 0.02$) було меншим за значення 3-ї групи та істотно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

Порівняння варіаційних рядів при застосуванні піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату не виявило різниці в швидкості генерації супероксидного радикала у м'яких тканинах пародонта різними джерелами (мікросомальною та мітохондріальною електронно-транспортними системами, NADPH-оксидазою фагоцитів).

Висновки до п. 4.1:

1. Введення специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 (піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату відповідно) після моделювання ЧМТ значно зменшує наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) продукцію супероксидного радикала усіма його головними джерелами у м'яких тканинах пародонта (мікросомами, мітохондріями та лейкоцитарною NADPH-оксидазою).

2. При порівнянні відмінностей у рядах даних при дослідженні наведених вище показників при застосуванні піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату не виявлено.

4.2. Вплив модуляторів активації транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники системи оксиду азоту в м'яких тканинах пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми

Застосування піролідіндитіокарбамату амонію після ЧМТ зменшувало на 7-му добу посттравматичного періоду загальну NO-синтазну активність у м'яких тканинах пародонта до 2.88 ± 0.43 мкмоль

$\text{NO}_2^-/\text{хв}\cdot\text{г}$ білка (рис. 4.4), що в 2.68 раза ($P<0.01$) та 1.88 раза ($P<0.02$) поступалося результату 3-ї та 2-ї групи відповідно.

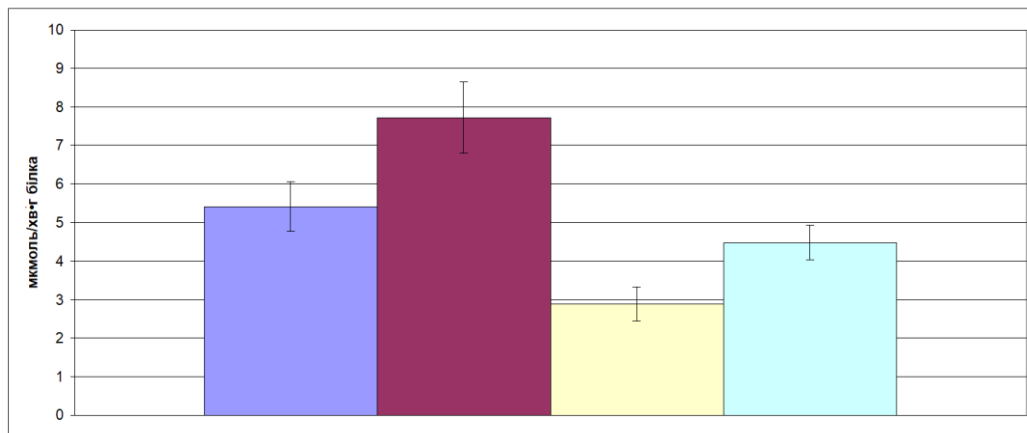


Рис. 4.4. Загальна активність синтази оксиду азоту в м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

Введення диметилфумарату після ЧМТ знижувало загальну NO -синтазну активність у м'яких тканинах пародонта до 4.48 ± 0.47 μmol $\text{NO}_2^-/\text{хв}\cdot\text{г}$ білка, що в 1.72 раза ($P<0.02$) було меншим за значення 3-ї групи та істотно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

При цьому при призначенні піролідиндитіокарбамату амонію після ЧМТ значно зростала конститутивна активність NO -синтази в м'яких тканинах пародонта, досягаючи 1.01 ± 0.07 μmol $\text{NO}_2^-/\text{хв}\cdot\text{г}$ білка (табл. 4.5). Це значення в 1.68 раза ($P<0.01$) перевищувало результат 3-ї групи та вірогідно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

Призначення диметилфумарату після ЧМТ також підвищувало конститутивну активність NO -синтази в м'яких тканинах пародонта до 1.14 ± 0.08 μmol $\text{NO}_2^-/\text{хв}\cdot\text{г}$ білка, що в 1.90 раза ($P<0.01$) перевищувало результат 3-ї групи та також не відрізнялося від значення 2-ї групи.

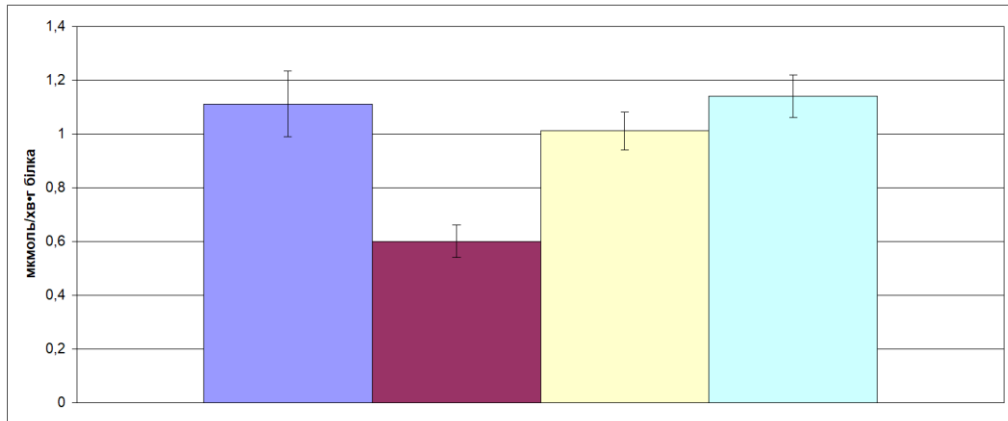


Рис. 4.5. Конститутивна активність синтази оксиду азоту в м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

Індуцибельна активність NO-синтази в м'яких тканинах пародонта при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію після ЧМТ зменшувалася на 7-му добу посттравматичного періоду до 1.87 ± 0.41 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка (рис. 4.6), що в 3.81 раза ($P < 0.001$) та 2.3 раза ($P < 0.02$) поступалося результату 3-ї та 2-ї групи відповідно.

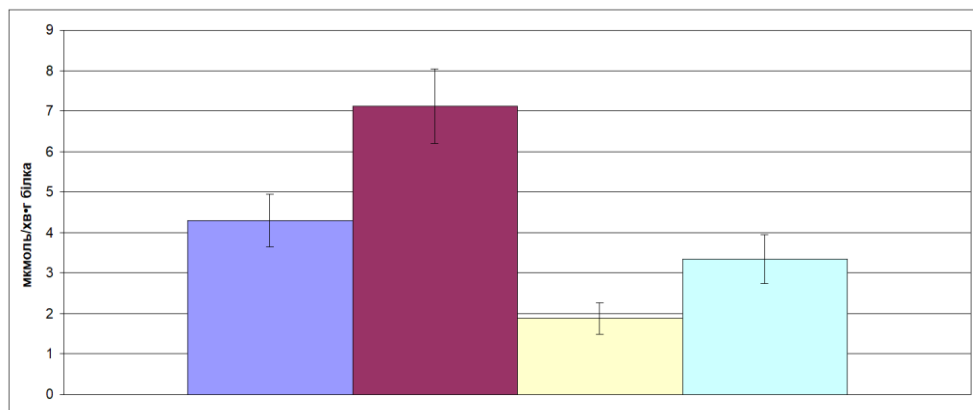


Рис. 4.6. Індуцибельна активність синтази оксиду азоту в м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

Введення диметилфумарату після ЧМТ знижувало індукцибельну активність NO-синтази в м'яких тканинах пародонта до 3.34 ± 0.55 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що в 2.13 раза ($P < 0.01$) було меншим за значення 3-ї групи та істотно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

Примітно, що поряд зі збільшенням конститутивної активності NO-синтази в м'яких тканинах пародонта при введенні специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 зростав також індекс спряження цього ізоферменту.

Застосування піролідиндитіокарбамату амонію після ЧМТ підвищувало на 7-му добу посттравматичного періоду індекс спряження cNOS до 0.070 ± 0.009 (рис. 4.7), що в 2.25 раза ($P < 0.01$) перевищувало значення 3-ї групи та суттєво не відрізнялося від даних 2-ї групи.

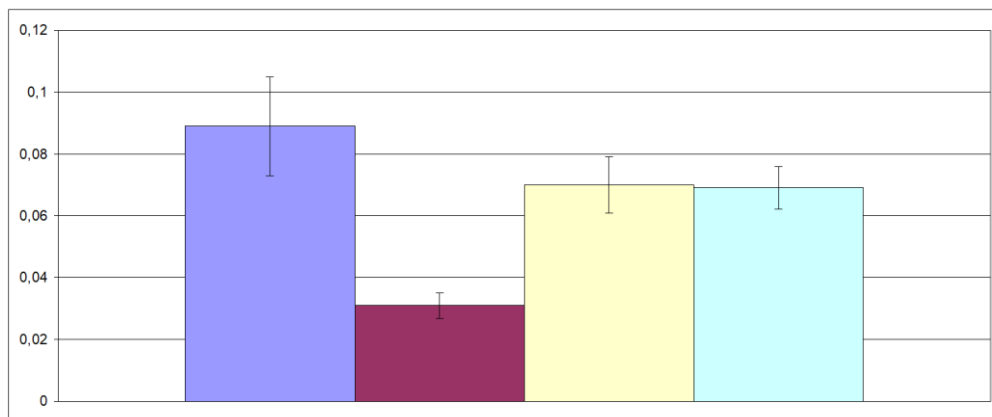


Рис. 4.7. Індекс спряження конститутивних ізоферментів синтази оксиду азоту в м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

При введенні диметилфумарату після ЧМТ індекс спряження конститутивних ізоферментів NO-синтази в м'яких тканинах пародонта

зростав до 0.069 ± 0.007 , що в 2.22 раза ($P < 0.01$) було більшим за результат 3-ї групи та істотно не відрізнялося від значення 2-ї групи.

Зменшення NO-синтазної активності у м'яких тканинах пародонта та продукції в них супероксидного радикала різними джерелами створює умови для обмеження утворення інших АФК / АФА, включаючи пероксинітриг.

Застосування піролідиндитіокарбамату амонію після ЧМТ зменшувало на 7-му добу посттравматичного періоду вміст пероксинітригів лужних та лужноземельних металів у м'яких тканинах пародонта до 1.11 ± 0.08 мкмоль/г (рис. 4.8), що в 1.41 раза ($P < 0.01$) поступалося значенню 3-ї групи та вірогідно не відрізнялося від результату 2-ї групи.

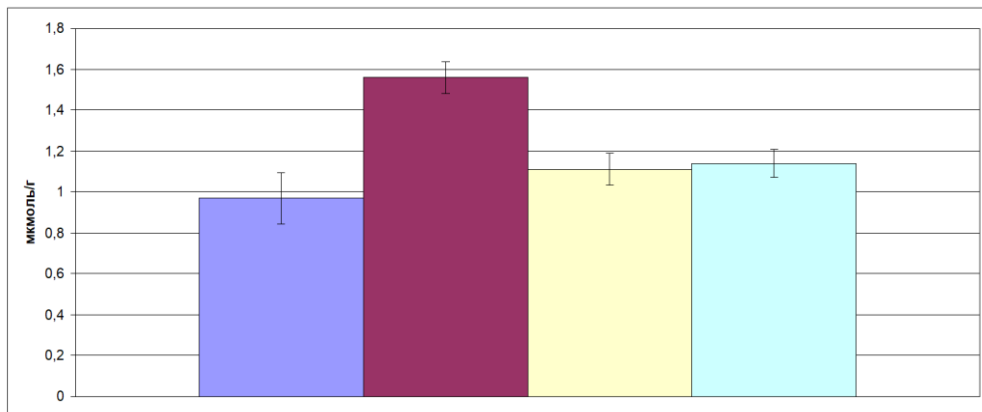


Рис. 4.8. Вміст пероксинітригів лужних та лужноземельних металів у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

При введенні диметилфумарату після ЧМТ концентрація пероксинітригів лужних та лужноземельних металів у м'яких тканинах пародонта зменшувалася до 1.14 ± 0.07 мкмоль/г, що в 1.37 раза ($P < 0.01$)

було меншим за результат 3-ї групи та істотно не відрізнялося від значення 2-ї групи.

Порівняння варіаційних рядів при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату не виявило різниці в усіх наведених вище показниках системи оксиду азоту у м'яких тканинах пародонта.

Висновки до п. 4.2:

1. Введення специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату відповідно) після моделювання ЧМТ значно зменшує наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) загальну NO-синтазну активність у м'яких тканинах пародонта за рахунок індукбельної ізоформи цього ферменту, збільшує активність та спряження cNOS, обмежує концентрацію пероксинітриду.

2. При порівнянні відмінностей у варіаційних рядах при дослідженні наведених вище показників при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату не виявлено.

4.3. Вплив модуляторів активації транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на пероксидне окиснення ліпідів та стан антиоксидантної системи в м'яких тканинах пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми

Застосування піролідиндитіокарбамату амонію після ЧМТ зменшувало на 7-му добу посттравматичного періоду концентрацію сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, у м'яких тканинах пародонта до інкубації – до 40.1 ± 1.3 мкмоль/кг (рис. 4.9), після інкубації – до 47.5 ± 1.1 мкмоль/кг (рис. 4.10). Ці значення були в 1.32 та 1.43 раза

нижчими за відповідні результати 3-ї групи. Ймовірність похибки (P) в цих випадках була меншою за 0.001.

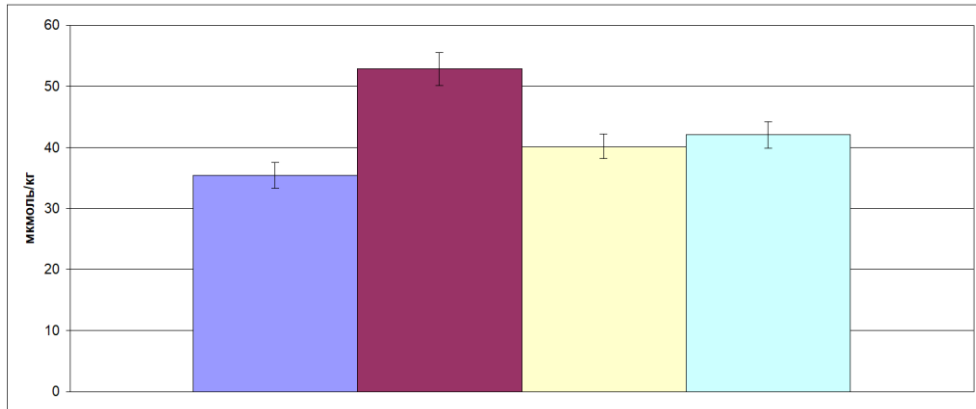


Рис. 4.9. Концентрація сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, до інкубації в прооксидантному буферному розчині м'яких тканин пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідидитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

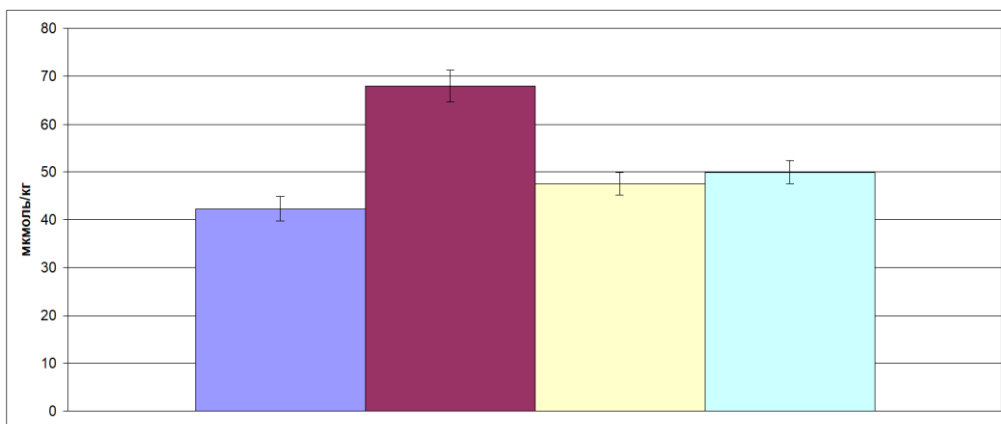


Рис. 4.10. Концентрація сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, після 1.5-годинної інкубації в прооксидантному буферному розчині м'яких тканин пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідидитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

Введення диметилфумарату після ЧМТ знижувало концентрацію сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, у м'яких тканинах пародонта до інкубації – до 42.0 ± 1.2 мкмоль/кг (див. рис. 4.9), після інкубації – до 49.9 ± 1.1 мкмоль/кг (див. рис. 4.10), що поступалося в 1.26 та 1.36 раза відповідним значенням 3-ї групи. Ймовірність похибки (P) в цих випадках була меншою за 0.001. Проте ці показники все ж таки залишалися в 1.19 та 1.12 раза ($P < 0.05$) більшими за відповідні результати 2-ї групи.

Піролідиндитіокарбамат амонію після ЧМТ за умов експерименту виявився спроможним зменшувати приріст концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, впродовж інкубації м'яких тканин пародонта в прооксидантному буферному розчині до 7.4 ± 0.6 мкмоль/кг (рис. 4.11), що було в 2.05 раза ($P < 0.001$) меншим за результат 3-ї групи та істотно не відрізнялося від значення 2-ї групи.

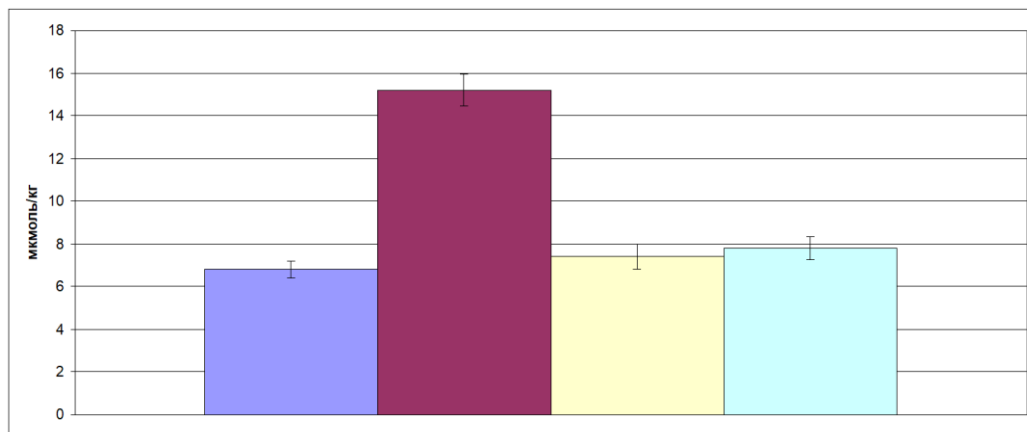


Рис. 4.11. Приріст концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, впродовж інкубації в прооксидантному буферному розчині м'яких тканин пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

Застосування диметилфумарату після ЧМТ знижувало приріст концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, впродовж інкубації в прооксидантному буферному розчині м'яких тканин пародонта до 7.8 ± 0.5 мкмоль/кг, що було нижчим в 1.95 раза ($P < 0.001$) за значення 3-ї групи та вірогідно не відрізнялося від результату 2-ї групи.

Одержані дані вказують, що обидва модулятора транскрипційних чинників збільшували антиоксидантний потенціал у тканинах пародонта. Це підтверджували також результати дослідження антиоксидантних ферментів.

Так, призначення піролідидитіокарбамату амонію після ЧМТ підвищувало на 7-му добу посттравматичного періоду активність супероксиддисмутази у м'яких тканинах пародонта до 0.19 ± 0.01 од. акт. (рис. 4.12), що в 2.11 раза ($P < 0.001$) перевищувало значення 3-ї групи, але залишалося в 1.37 раза ($P < 0.01$) меншим за результат 2-ї групи.

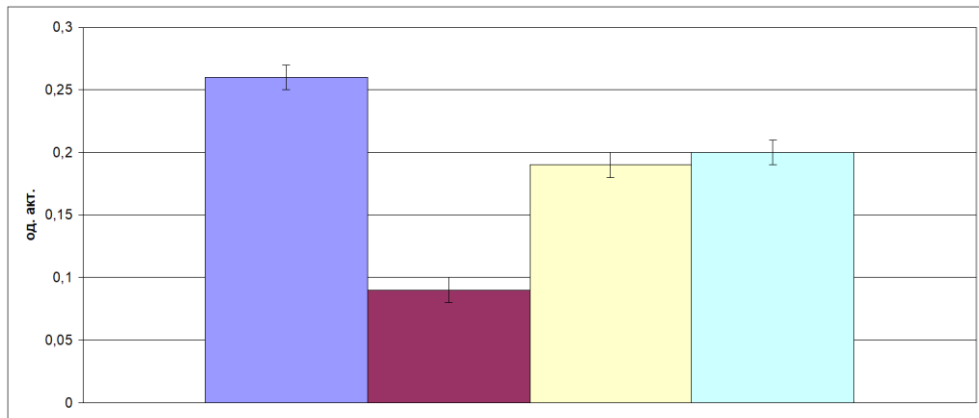


Рис. 4.12. Активність супероксиддисмутази у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідидитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

Застосування диметилфумарату після ЧМТ збільшувало активність супероксиддисмутази у м'яких тканинах пародонта до 0.20 ± 0.01 од. акт., що в 2.22 раза ($P < 0.001$) перевищувало значення 3-ї групи, але все ще було в 1.3 раза ($P < 0.01$) меншим за результат 2-ї групи.

При введенні піролідіндитіокарбамату амонію за умов досліду до 0.25 ± 0.02 мккат/г зростала каталазна активність у м'яких тканинах пародонта (рис. 4.13), що в 1.92 раза ($P < 0.01$) було вищим за значення 3-ї групи та істотно не відрізнялося від результату 2-ї групи.

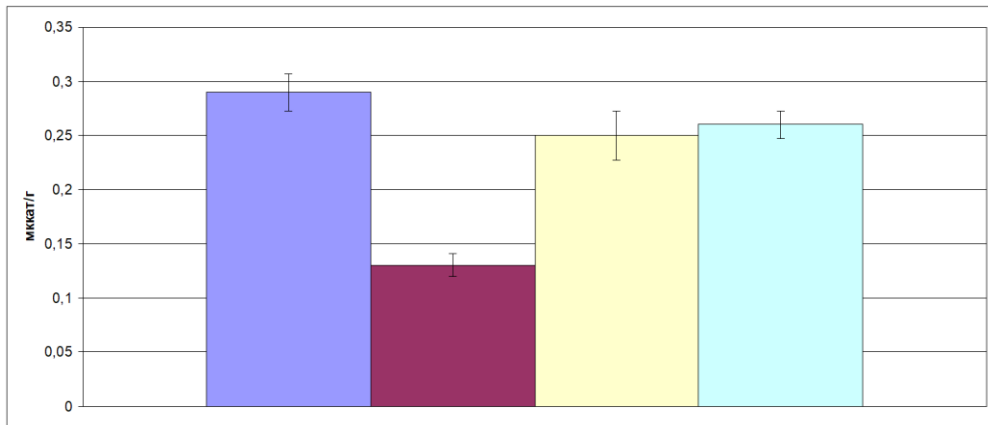


Рис. 4.13. Активність каталази у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідіндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

При застосуванні диметилфумарату після ЧМТ активність цього ферменту у м'яких тканинах пародонта збільшувалася до 0.26 ± 0.01 мккат/г, що вдвічі ($P < 0.001$) перевищувало показник 3-ї групи та вірогідно не відрізнялося від результату 2-ї групи.

Порівняння варіаційних рядів при застосуванні піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату не виявило відмінностей у показниках ПОЛ та антиоксидантної системи в м'яких тканинах пародонта після експериментальної ЧМТ.

Висновки до п. 4.3:

1. Введення специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату відповідно) після моделювання ЧМТ значно зменшує наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) концентрацію вторинних продуктів ПОЛ (сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою) у м'яких тканинах пародонта, підвищує у них загальний антиоксидантний потенціал, супероксиддисмутазу та каталазу активність.

2. При порівнянні відмінностей у варіаційних рядах при дослідженні показників ПОЛ та антиоксидантної системи в м'яких тканинах пародонта при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов відтворення ЧМТ не виявлено.

4.4. Вплив модуляторів активації транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники системної запальної відповіді після експериментальної черепно-мозкової травми

При застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію після ЧМТ зменшувався на 7-му добу посттравматичного періоду вміст церулоплазміну в сироватці крові до 286.5 ± 4.7 мг/л (рис. 4.14), що в 1.23 раза ($P < 0.001$) поступалося показнику 3-ї групи, проте в 1.27 раза ($P < 0.01$) було вищим за результат 2-ї групи.

Введення диметилфумарату після ЧМТ призводило до зниження концентрації церулоплазміну в сироватці крові до 293.3 ± 4.4 мг/л, що в 1.2 раза ($P < 0.001$) поступалося величині 3-ї групи, проте в 1.3 раза ($P < 0.01$) перевищувало результат 2-ї групи.

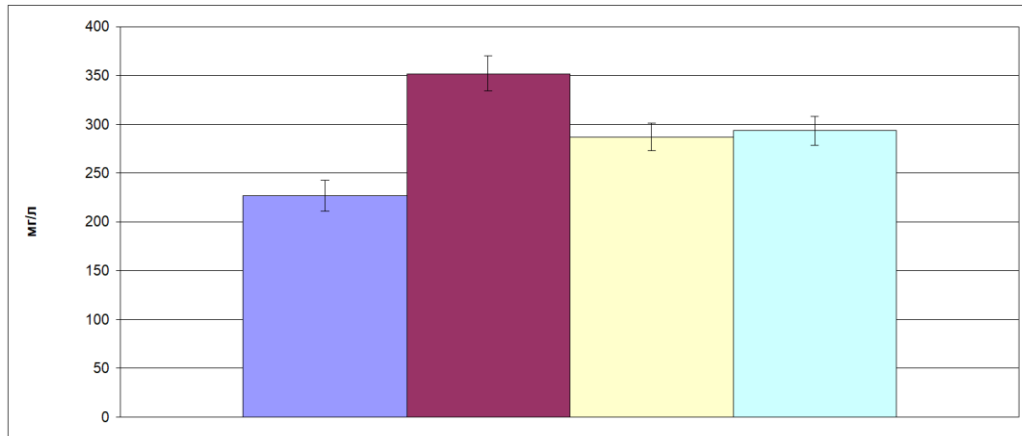


Рис. 4.14. Вміст церулоплазміну в сироватці крові хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

Застосування піролідиндитіокарбамату амонію після ЧМТ зменшувало на 7-му добу посттравматичного періоду концентрацію сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, у крові щурів до інкубації – до 13.61 ± 1.22 мкмоль/л (рис. 4.15), після інкубації – до 35.24 ± 2.16 мкмоль/л (рис. 4.16). Ці значення були в 1.76 та 1.75 раза нижчими за відповідні результати 3-ї групи. Ймовірність похибки (P) в цих випадках була меншою за 0.001. Наведені дані вірогідно не відрізнялися від відповідних результатів 2-ї групи.

Введення диметилфумарату після ЧМТ знижувало вміст сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, у крові до інкубації – до 14.04 ± 0.45 мкмоль/л (див. рис. 4.15), після інкубації – до 34.90 ± 0.90 мкмоль/л (див. рис. 4.16), що поступалося в 1.7 та 1.77 раза відповідним значенням 3-ї групи. Ймовірність похибки (P) в цих випадках була меншою за 0.001. Наведені показники суттєво не відрізнялися від відповідних результатів 2-ї групи.

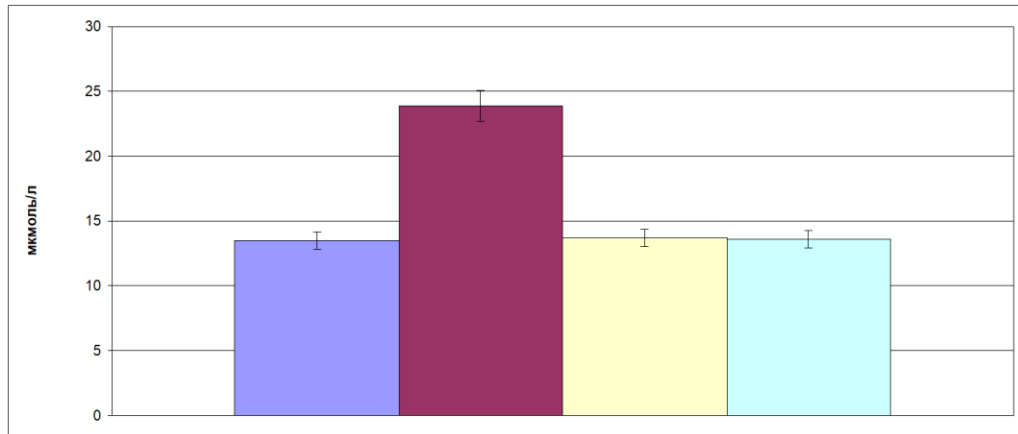


Рис. 4.15. Концентрація сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, до інкубації в прооксидантному буферному розчині крові хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

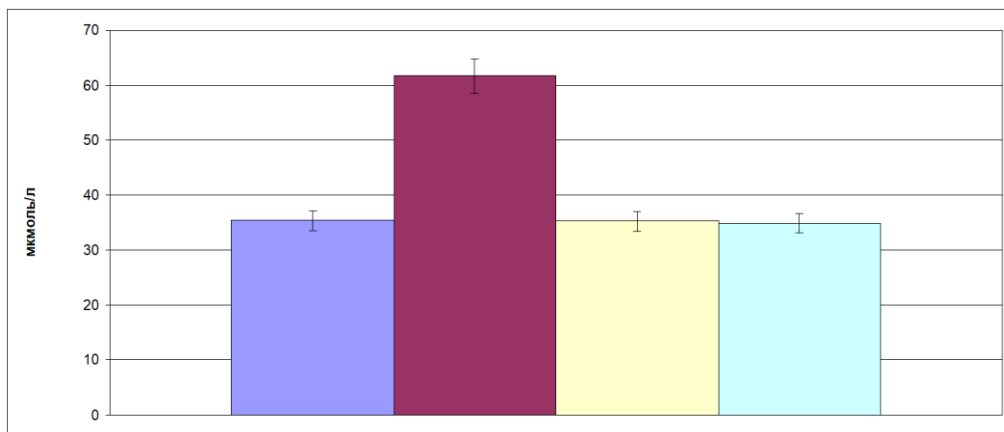


Рис. 4.16. Концентрація сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, після 1.5-годинної інкубації в прооксидантному буферному розчині крові хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

Піролідиндитіокарбамат амонію та диметилфумарат за умов експерименту значно зменшували приріст концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, впродовж інкубації крові щурів у прооксидантному буферному розчині до 21.63 ± 1.14 та 20.87 ± 0.84

мкмоль/л відповідно (рис. 4.17), що було в 1.74 та 1.81 раза ($P < 0.001$) меншим за відповідні результати 3-ї групи та істотно не відрізнялося від значень 2-ї групи.

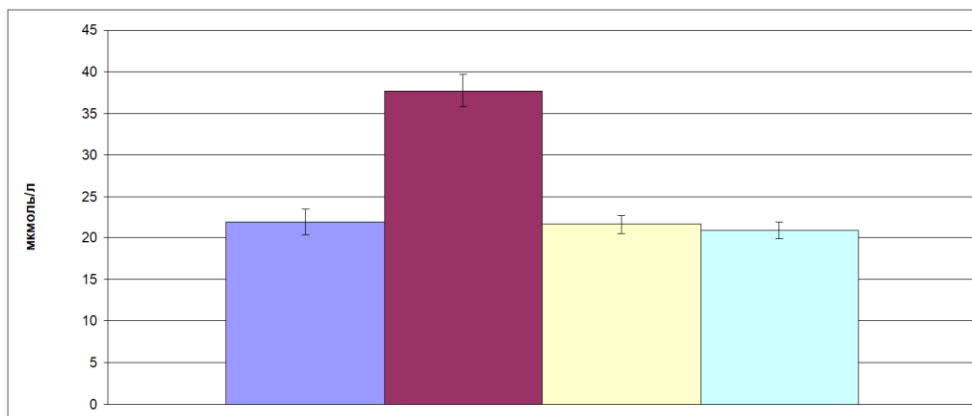


Рис. 4.17. Приріст концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, впродовж інкубації крові в прооксидантному буферному розчині у хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідіндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

Порівняння варіаційних рядів при застосуванні піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату не виявило відмінностей у показниках системної запальної відповіді після експериментальної ЧМТ.

Висновки до п. 4.4:

1. Введення специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 (піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату відповідно) після моделювання ЧМТ істотно впливає на маркери системної запальної відповіді в організмі щурів, знижуючи вміст церулоплазміну в сироватці крові та концентрацію вторинних продуктів ПОЛ у крові (сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою).

2. При порівнянні відмінностей у варіаційних рядах при дослідженні маркерів системної запальної відповіді при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов відтворення ЧМТ не виявлено.

4.5. Вплив модуляторів активації транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники деполімеризації колагену, протеогліканів та глікопротеїнів м'яких структур пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми

Застосування піролідиндитіокарбамату амонію після ЧМТ зменшувало на 7-му добу посттравматичного періоду вміст вільного оксипроліну у м'яких тканинах пародонта до 4.34 ± 0.21 мкмоль/г (рис. 4.18), що в 1.93 раза ($P < 0.001$) поступалося результату 3-ї групи та істотно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

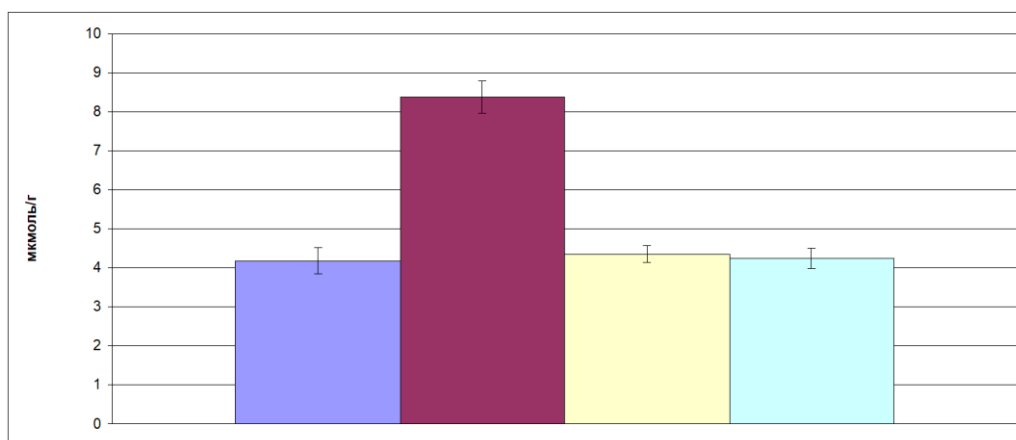


Рис. 4.18. Вміст вільного оксипроліну у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

Введення диметилфумарату після ЧМТ знижувало концентрацію цієї сполуки у м'яких тканинах пародонта до 4.23 ± 0.27 мкмоль/г, що в

1.98 раза ($P<0.001$) було меншим за значення 3-ї групи та вірогідно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

Призначення піролідіндитіокарбамату амонію після ЧМТ істотно впливало на вміст гексуронових кислот у м'яких тканинах пародонта. Відмічалось зменшення цього показника до 2.38 ± 0.18 мкмоль/г (рис. 4.19). Це в 1.34 раза ($P<0.01$) поступалося значенню 3-ї групи та суттєво не відрізнялося від даних 2-ї групи.

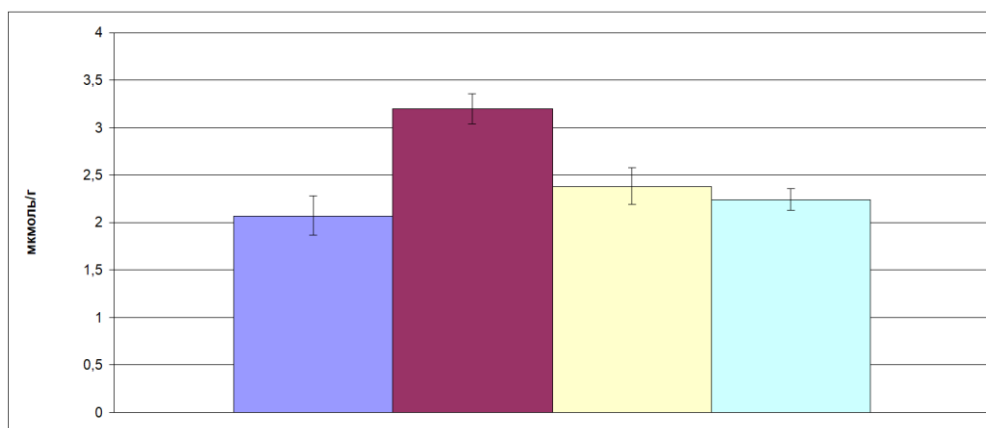


Рис. 4.19. Вміст гексуронових кислот у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідіндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

Введення диметилфумарату після ЧМТ знижувало концентрацію гексуронових кислот у м'яких тканинах пародонта до 2.24 ± 0.09 мкмоль/г, що в 1.43 раза ($P<0.001$) було меншим за значення 3-ї групи та не виявляло статистичних відмінностей від результату 2-ї групи.

Застосування піролідіндитіокарбамату амонію після ЧМТ зменшувало на 7-му добу посттравматичного періоду вміст N-ацетилнейрамінової кислоти у м'яких тканинах пародонта до 5.83 ± 0.37 мкмоль/г (рис. 4.20), що в 1.79 раза ($P<0.001$) поступалося результату 3-ї групи та істотно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

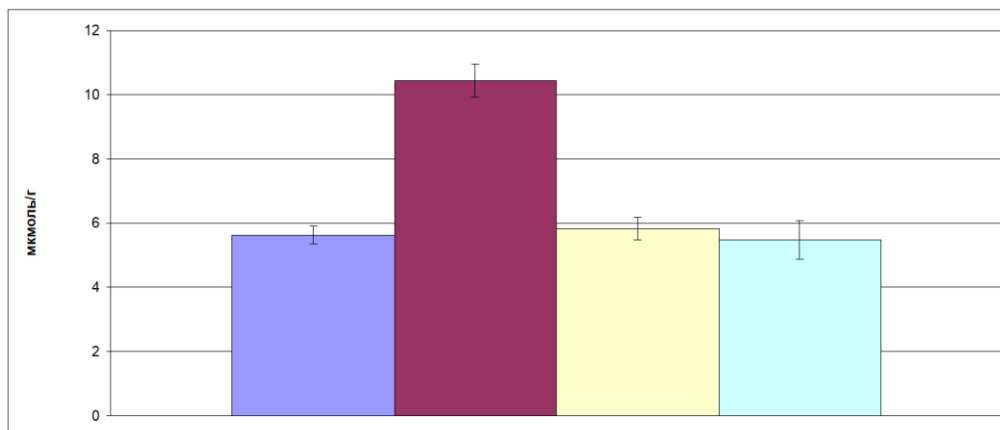


Рис. 4.20. Вміст N-ацетилнейрамінової кислоти у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідиндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

Введення диметилфумарату після ЧМТ знижувало концентрацію N-ацетилнейрамінової кислоти у м'яких тканинах пародонта до 5.47 ± 0.64 мкмоль/г, що в 1.91 раза ($P < 0.001$) було меншим за значення 3-ї групи та не виявляло статистичних відмінностей від результату 2-ї групи.

Порівняння варіаційних рядів при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату не виявило відмінностей у показниках деполімеризації колагену, протеогліканів та глікопротеїнів м'яких структур пародонта після експериментальної ЧМТ.

Висновки до п. 4.5:

1. Введення специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату відповідно) після моделювання ЧМТ істотно обмежує процеси деполімеризації макромолекул сполучної тканини м'яких структур пародонта (колагену, протеогліканів, глікопротеїнів) з вивільненням і

збільшенням концентрації їхніх мономерів (оксипроліну, гексуронових і N-ацетилнейрамінової кислот).

2. При порівнянні відмінностей у варіаційних рядах при дослідженні продуктів деполімеризації колагену, протеогліканів та глікопротеїнів м'яких структур пародонта при застосуванні піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов відтворення ЧМТ не виявлено.

4.6. Вплив модуляторів активації транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на показники деполімеризації колагену, протеогліканів та глікопротеїнів твердих структур пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми

Застосування піролідіндитіокарбамату амонію після ЧМТ зменшувало на 7-му добу посттравматичного періоду вміст вільного оксипроліну у кістковій тканині пародонта до 3.38 ± 0.26 мкмоль/г (рис. 4.21), що в 2.07 раза ($P < 0.001$) поступалося результату 3-ї групи та істотно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

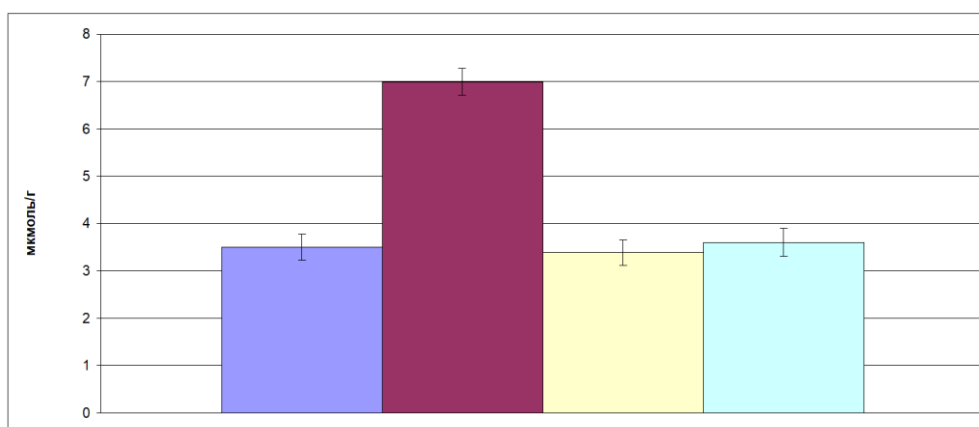


Рис. 4.21. Вміст вільного оксипроліну у кістковій тканині пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідіндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

Введення диметилфумарату після ЧМТ знижувало концентрацію цієї сполуки у кістковій тканині до 3.60 ± 0.27 мкмоль/г, що в 1.94 раза ($P < 0.001$) було меншим за значення 3-ї групи та вірогідно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

Призначення піролідіндитіокарбамату амонію після ЧМТ істотно впливало на вміст гексуронових кислот у кістковій тканині. Відмічалось зменшення цього показника до 2.07 ± 0.09 мкмоль/г (рис. 4.22). Це в 1.69 раза ($P < 0.01$) поступалося значенню 3-ї групи та суттєво не відрізнялося від даних 2-ї групи.

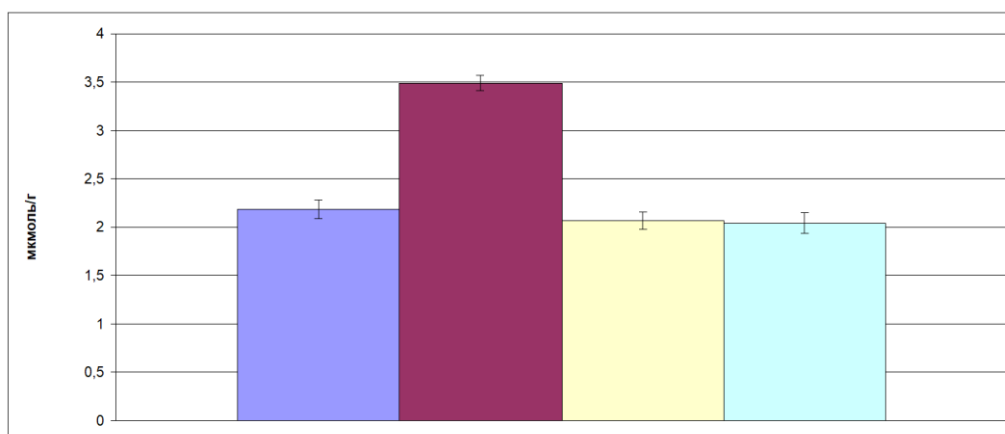


Рис. 4.22. Вміст гексуронових кислот у кістковій тканині пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідіндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

Введення диметилфумарату після ЧМТ знижувало концентрацію гексуронових кислот у кістковій тканині пародонта до 2.04 ± 0.11 мкмоль/г, що в 1.71 раза ($P < 0.001$) було меншим за значення 3-ї групи та не виявляло статистичних відмінностей від результату 2-ї групи.

Застосування піролідіндитіокарбамату амонію після ЧМТ зменшувало на 7-му добу посттравматичного періоду вміст N-ацетилнейрамінової кислоти у кістковій тканині пародонта до

3.36±0.37 мкмоль/г (рис. 4.23), що в 2.15 раза ($P<0.001$) поступалося результату 3-ї групи та істотно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

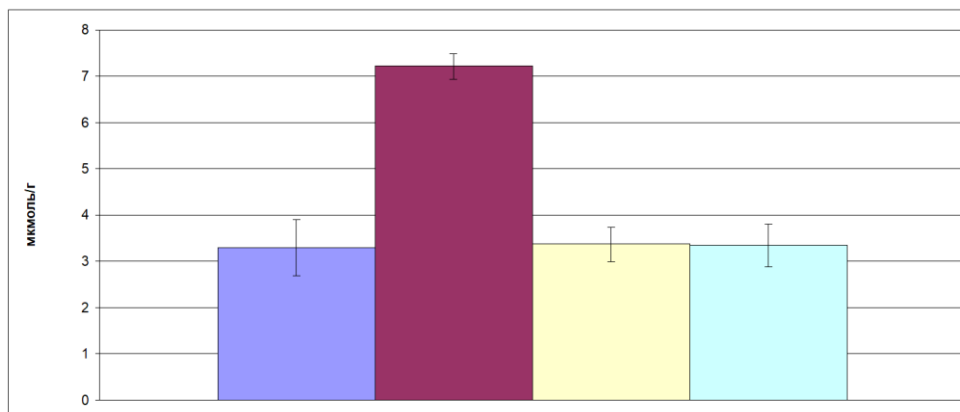


Рис. 4.23. Вміст N-ацетилнейрамінової кислоти у кістковій тканині пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідіндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

Введення диметилфумарату після ЧМТ знижувало концентрацію N-ацетилнейрамінової кислоти у кістковій тканині пародонта до 3.35±0.46 мкмоль/г, що в 2.15 раза ($P<0.001$) було меншим за значення 3-ї групи та не виявляло статистичних відмінностей від результату 2-ї групи.

Порівняння варіаційних рядів при застосуванні піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату не виявило відмінностей у показниках деполімеризації колагену, протеогліканів та глікопротеїнів твердих структур пародонта після експериментальної ЧМТ.

Висновки до п. 4.6:

1. Введення специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 (піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату відповідно) після моделювання ЧМТ істотно обмежує процеси

деполімеризації біополімерів сполучної тканини твердих структур пародонта (колагену, протеогліканів, глікопротеїнів альвеолярної кістки) з вивільненням і збільшенням концентрації їхніх мономерів (оксипроліну, гексуронових і N-ацетилнейрамінової кислот).

2. При порівнянні відмінностей у варіаційних рядах при дослідженні продуктів деполімеризації колагену, протеогліканів та глікопротеїнів твердих структур пародонта при застосуванні піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов відтворення ЧМТ не виявлено.

4.7. Вплив модуляторів активації транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 на патоморфологічні зміни пародонта щурів після експериментальної черепно-мозкової травми

Застосування піролідіндитіокарбамату амонію після ЧМТ суттєво позначалося на 7-му добу посттравматичного періоду на морфофункціональному стані пародонта. Так, коефіцієнт оголення коренів молярів вірогідно зменшувався до 27.2 ± 0.8 (рис. 4.24). Ця величина була в 1.15 раза ($P < 0.01$) меншою за результат 3-ї групи та вірогідно не відрізнялася від результату 2-ї групи.

Введення диметилфумарату після ЧМТ знижувало коефіцієнт оголення коренів молярів до 25.4 ± 0.5 , що було в 1.23 раза ($P < 0.001$) меншим порівняно зі значенням 3-ї групи. При цьому цей показник не виявляв статистичних відмінностей від результату 2-ї групи.

Порівняння варіаційних рядів при застосуванні піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату не виявило відмінностей у значеннях коефіцієнту оголення коренів молярів після експериментальної ЧМТ.

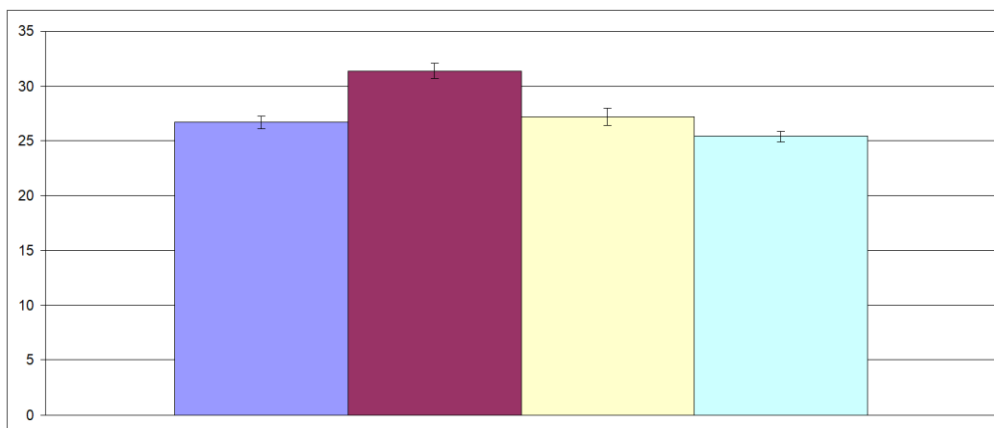


Рис. 4.24. Значення коефіцієнту оголення коренів молярів хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення піролідіндитіокарбамату амонію (3), диметилфумарату (4).

Висновки до п. 4.7:

1. Введення специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 (піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату відповідно) після моделювання ЧМТ вже наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) обмежує резорбцію альвеолярних відростків щелеп, що підтверджується вірогідним зменшенням коефіцієнту оголення коренів молярів.

2. При порівнянні відмінностей у варіаційних рядах при дослідженні коефіцієнту оголення коренів молярів при застосуванні піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату за умов відтворення ЧМТ не виявлено.

Результати розділу відображено у статтях [56, 57] і тезах [42, 43, 45, 64].

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ БІОФЛАВОНОЇДІВ ПОКАЗНИКИ ОКСИДАТИВНОГО ТА НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ В М'ЯКИХ ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ПІСЛЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО- МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

5.1. Вплив біофлавоноїдів на продукцію супероксидного аніон-радикала у м'яких тканинах пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми

В останні роки показано, що деякі поліфеноли можуть вважатися ефективними модуляторами активації специфічних транскрипційних чинників, що впливають на експресію генів, продукти яких пов'язані з регуляцією запалення, гострофазової відповіді, прооксидантно-антиоксидантних процесів [31, 32, 55, 71].

Така активність, зокрема, притаманна біофлавоноїдам, що належать до групи катехінів, зокрема, епігалокатехіну-3-галату (компоненту зеленого чаю *Camellia sinensis*), та флавонолів, зокрема, кверцетину. Епігалокатехін-3-галат, перш за все, здатний стимулювати сигнальний шлях Nrf2 / ARE [133, 170, 260], а також пригнічувати активацію NF-κB через інгібування 26S протеасоми [286], гальмування ІККβ [285] та протеоліз такої субодиниці NF-κB, як p65 [145]. Кверцетин, зі свого боку, також гальмує NF-κB через інгібування 26S протеасоми [168] та порушення синтезу p65 [190]. Нещодавно виявлено здатність цього біофлавоноїду індукувати Nrf2 та збільшувати експресію гемоксигенази-1 [181].

Проте ефективність застосування рослинних біофлавоноїдів не завжди відповідала активності специфічних модуляторів транскрипційних чинників. Так, призначення епігалокатехіну-3-галату

вірогідно не позначалося на 7-му добу посттравматичного періоду на генерації супероксидного радикала мікросомами (ендоплазматичним ретикулумом та NOS) у м'яких тканинах пародонта, що становила 17.13 ± 0.83 нмоль/с·г (рис. 5.1) та істотно не відрізнялася від даних 3-ї групи.

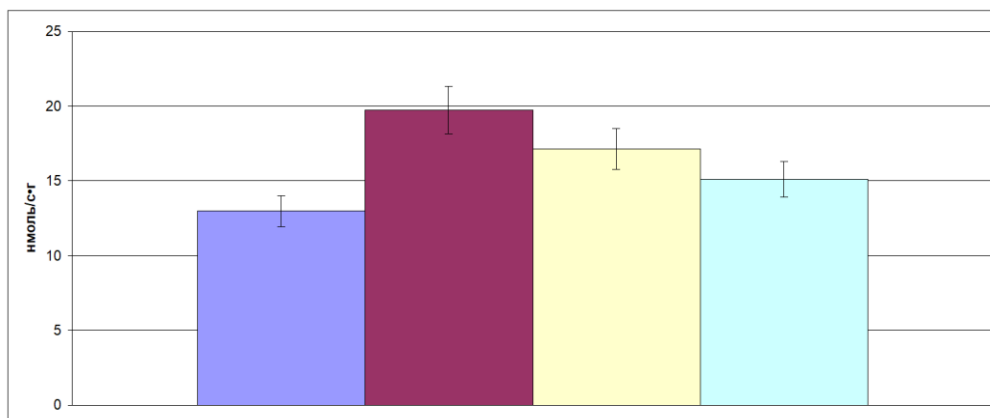


Рис. 5.1. Вироблення супероксидного радикала мікросомальною електроннотранспортною системою та cNOS у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Водночас введення кверцетину після ЧМТ знижувало продукцію цього радикала мікросомами у м'яких тканинах пародонта до 15.11 ± 0.93 нмоль/с·г, що в 1.31 раза ($P < 0.01$) було меншим за значення 3-ї групи та вірогідно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

Множинне порівняння варіаційних рядів при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину між собою та з результатами використання специфічних модуляторів активації транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату) не виявило різниці в швидкості генерації супероксидного радикала у м'яких тканинах пародонта мікросомальною електронно-транспортною системою.

Застосування епігалокатехіну-3-галату після ЧМТ істотно впливало на швидкість продукції супероксидного радикала мітохондріальною електроннотранспортною системою у м'яких тканинах пародонта. Відмічалось зменшення цього показника до 25.03 ± 1.38 нмоль/с·г (рис. 5.2). Це в 1.28 раза ($P < 0.02$) поступалося значенню 3-ї групи. Проте цей показник все ж таки залишався в 1.52 раза ($P < 0.01$) більшим за результат 2-ї групи.

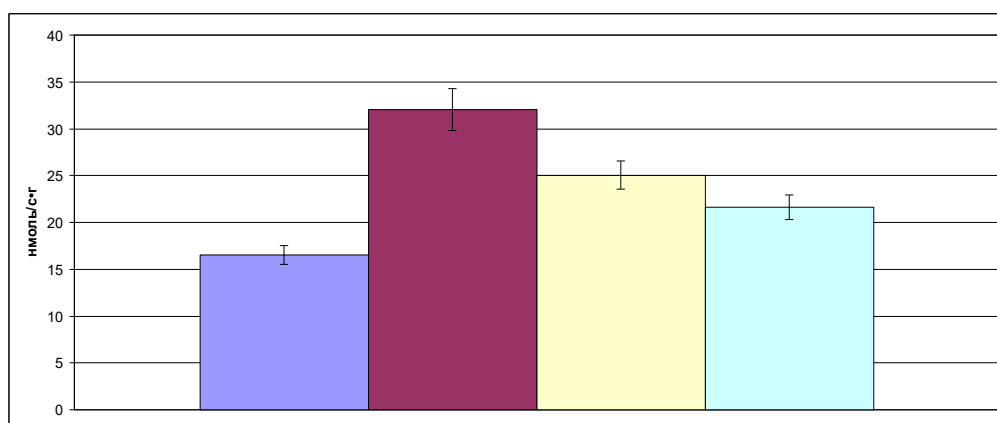


Рис. 5.2. Продукція супероксидного радикала мітохондріальною електроннотранспортною системою у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Введення кверцетину після ЧМТ знижувало продукцію цього радикала мітохондріями у м'яких тканинах пародонта до 21.63 ± 1.30 нмоль/с·г, що в 1.48 раза ($P < 0.001$) було меншим за значення 3-ї групи. Проте цей показник все ж таки залишався в 1.31 раза ($P < 0.02$) більшим за результат 2-ї групи.

Порівняння варіаційних рядів при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину між собою не виявило різниці в швидкості генерації супероксидного радикала у м'яких тканинах пародонта мітохондріальною електронно-транспортною системою. Проте, за

даними статистичного аналізу, при застосуванні епігалокатехіну-3-галату за умов експерименту вироблення супероксидного радикала у м'яких тканинах пародонта мітохондріями в 1.25 раза ($P < 0.05$) перевищувало результат групи з введенням піролідіндитіокарбамату амонію.

Застосування епігалокатехіну-3-галату після ЧМТ зменшувало на 7-му добу посттравматичного періоду генерацію супероксидного радикала NADPH-оксидазою фагоцитів у м'яких тканинах пародонта до 2.38 ± 0.18 нмоль/с·г (рис. 5.3), що в 1.25 раза ($P < 0.05$) поступалося результату 3-ї групи та істотно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

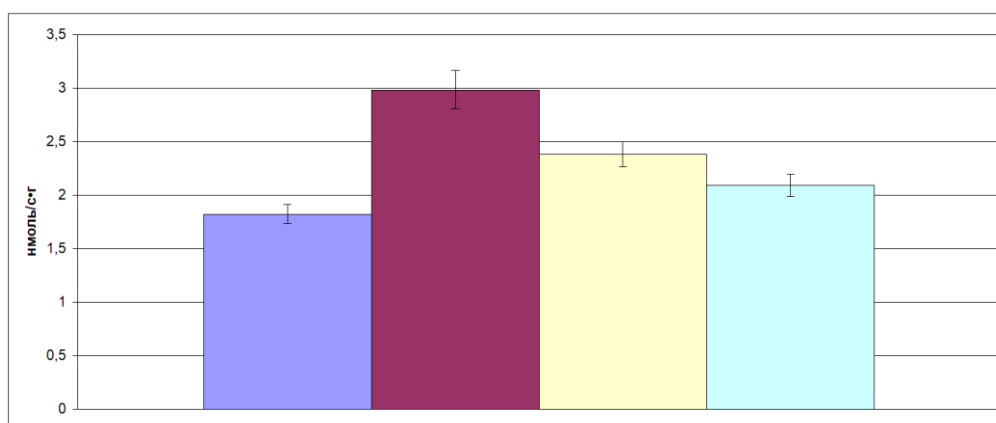


Рис. 5.3. Вироблення супероксидного радикала NADPH-оксидазою фагоцитів у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Введення кверцетину після ЧМТ знижувало продукцію цього радикала NADPH-оксидазою фагоцитів у м'яких тканинах пародонта до 2.09 ± 0.14 нмоль/с·г, що в 1.43 раза ($P < 0.01$) було меншим за значення 3-ї групи та істотно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

Множинне порівняння варіаційних рядів при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину між собою та з результатами

використання специфічних модуляторів активації транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату) не виявило різниці в швидкості генерації супероксидного радикала у м'яких тканинах пародонта NADPH-оксидазою фагоцитів.

Висновки до п. 5.1:

1. Введення рослинних біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину після моделювання ЧМТ значно зменшує наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) продукцію супероксидного радикала мітохондріями та лейкоцитарною NADPH-оксидазою.

2. Застосування кверцетину за умов експерименту, на відміну від епігалокатехіну-3-галату, також знижує наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) вироблення супероксидного радикала ендоплазматичним ретикулумом та NO-синтазою.

3. При множинному порівнянні відмінностей у рядах даних при дослідженні продукцію супероксидного радикала мікросомами та лейкоцитарною NADPH-оксидазою при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину, а також специфічних модуляторів транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату), не виявлено.

4. При застосуванні епігалокатехіну-3-галату за умов експерименту вироблення супероксидного радикала у м'яких тканинах пародонта мітохондріями вірогідно перевищує результат групи з введенням піролідиндитіокарбамату амонію.

5.2. Вплив біофлавоноїдів на показники системи оксиду азоту в м'яких тканинах пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми

Застосування епігалокатехіну-3-галату вірогідно не позначалося на 7-му добу посттравматичного періоду на загальній NO-синтазній активності у м'яких тканинах пародонта, що становила 5.13 ± 0.73 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка (рис. 5.4) та істотно не відрізнялася від даних 3-ї та 2-ї груп.

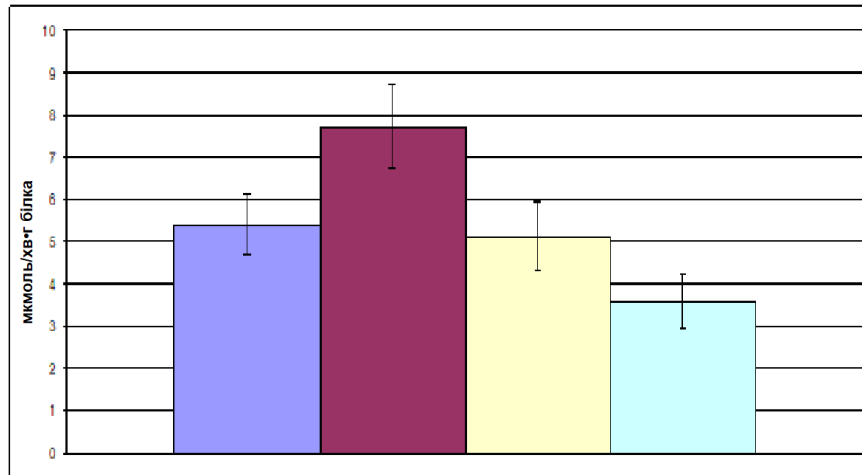


Рис. 5.4. Загальна активність синтази оксиду азоту в м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Введення кверцетину після ЧМТ знижувало загальну NO-синтазну активність у м'яких тканинах пародонта до 3.59 ± 0.61 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що в 2.15 раза ($P < 0.01$) було меншим за значення 3-ї групи та істотно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

Проте при призначенні епігалокатехіну-3-галату після ЧМТ вірогідно зростала конститутивна активність NO-синтази в м'яких тканинах пародонта, досягаючи 0.97 ± 0.09 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка (табл. 4.5). Це значення в 1.62 раза ($P < 0.01$) перевищувало результат 3-ї групи та вірогідно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

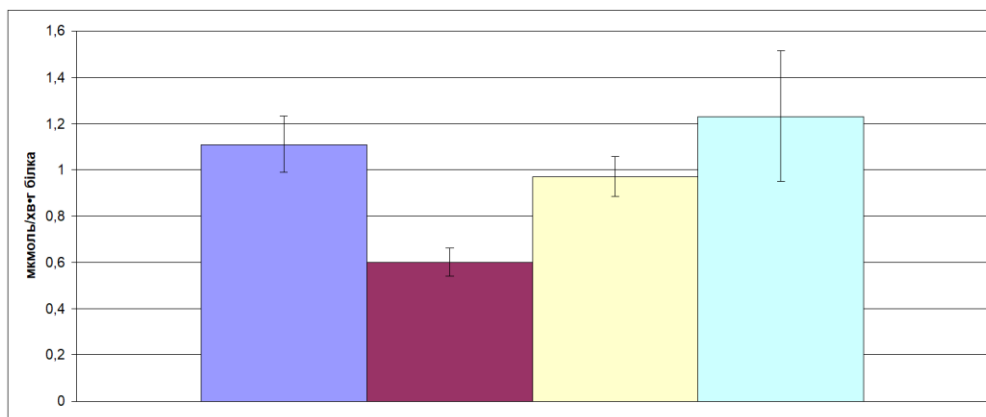


Рис. 5.5. Конститутивна активність синтази оксиду азоту в м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Призначення кверцетину після ЧМТ також підвищувало конститутивну активність NO-синтази в м'яких тканинах пародонта до 1.23 ± 0.35 мкмоль NO_2^- /хв•г білка, що в 2.05 раза ($P < 0.05$) перевищувало результат 3-ї групи та також не відрізнялося від значення 2-ї групи.

Індуцибельна активність NO-синтази в м'яких тканинах пародонта при застосуванні епігалокатехіну-3-галату після ЧМТ зменшувалася на 7-му добу посттравматичного періоду до 4.16 ± 0.71 мкмоль NO_2^- /хв•г білка (рис. 5.6), що в 1.71 раза ($P < 0.05$) поступалося результату 3-ї та суттєво не відрізнялося від значення 2-ї групи.

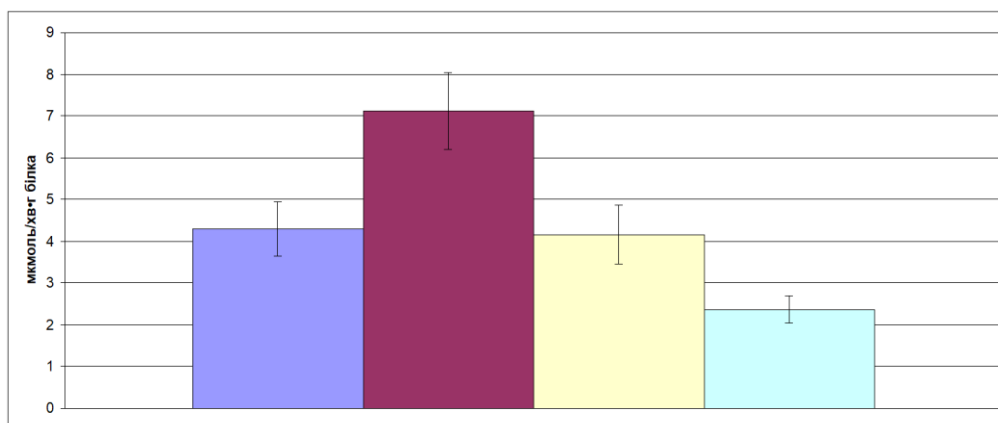


Рис. 5.6. Індуцибельна активність синтази оксиду азоту в м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Введення кверцетину після ЧМТ знижувало індуцибельну активність NO-синтази в м'яких тканинах пародонта до 2.36 ± 0.33 мкмоль $\text{NO}_2^-/\text{хв} \cdot \text{г}$ білка, що в 3.02 раза ($P < 0.01$) та 1.82 раза ($P < 0.05$) було меншим за значення 3-ї та 2-ї груп відповідно.

Застосування біофлавоноїдів, що виявили здатність збільшувати конститутивну NO-синтазну активність у м'яких тканинах пародонта, потенційно має сприяти зростанню індексу спряження cNOS. Дійсно, призначення епігалокатехіну-3-галату після ЧМТ підвищувало на 7-му добу посттравматичного періоду індекс спряження cNOS до 0.057 ± 0.005 (рис. 5.7), що в 1.84 раза ($P < 0.01$) перевищувало значення 3-ї групи та суттєво не відрізнялося від даних 2-ї групи.

При введенні кверцетину після ЧМТ індекс спряження конститутивних ізоферментів NO-синтази в м'яких тканинах пародонта зростав до 0.087 ± 0.029 , що в 2.8 раза ($P < 0.05$) було більшим за результат 3-ї групи та істотно не відрізнялося від значення 2-ї групи.

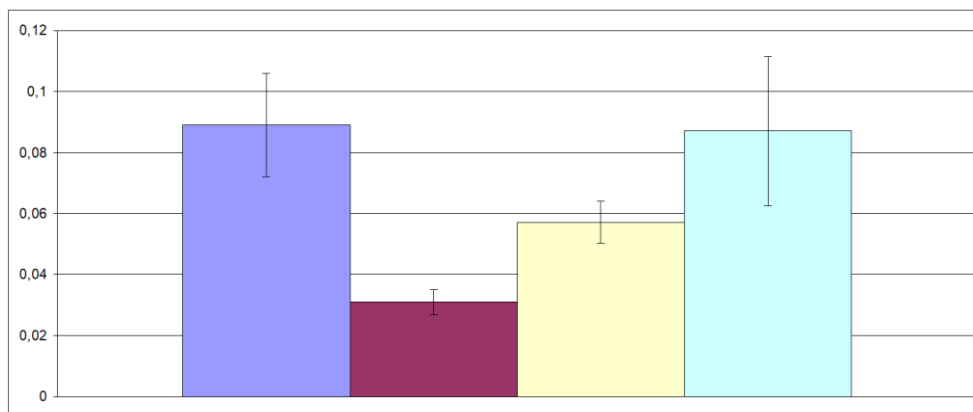


Рис. 5.7. Індекс спряження конститутивних ізоферментів синтази оксиду азоту в м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Біофлавоноїди, що виявляють властивість зменшувати індукцибельну NO-синтазну активність у м'яких тканинах пародонта та продукцію в них АФК, закономірно здатні обмежувати утворення найбільш небезпечної АФА – пероксинітриту.

Застосування епігалокатехіну-3-галату після ЧМТ зменшувало на 7-му добу посттравматичного періоду вміст пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у м'яких тканинах пародонта до 1.21 ± 0.07 мкмоль/г (рис. 5.8), що в 1.29 раза ($P < 0.02$) поступалося значенню 3-ї групи та вірогідно не відрізнялося від результату 2-ї групи.

При введенні кверцетину після ЧМТ концентрація пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у м'яких тканинах пародонта зменшувалася до 1.06 ± 0.11 мкмоль/г, що в 1.47 раза ($P < 0.01$) було меншим за результат 3-ї групи та істотно не відрізнялося від значення 2-ї групи.

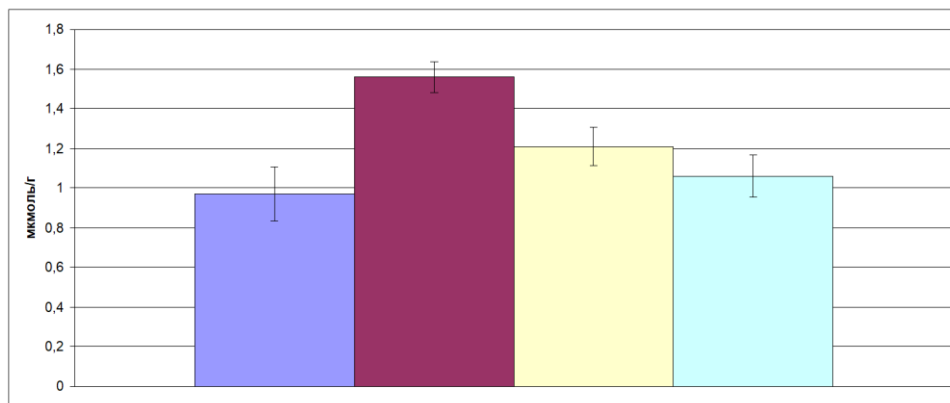


Рис. 5.8. Вміст пероксинітритів лужних та лужноземельних металів у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Множинне порівняння варіаційних рядів при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину між собою та з результатами використання специфічних модуляторів активації транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату) не виявило відмінностей усіх наведених показників за винятком активності iNOS.

За даними статистичного аналізу, при застосуванні епігалокатехіну-3-галату за умов експерименту індуцибельна NO-синтазна активність у м'яких тканинах пародонта в 2.22 раза ($P < 0.05$) перевищувала результат групи з введенням піролідиндитіокарбамату амонію.

Висновки до п. 5.2:

1. Введення рослинних біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину після моделювання ЧМТ значно зменшує у м'яких тканинах пародонта наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу)

індуцибельну NO-синтазну активність, збільшує у них активність та спряження cNOS, знижує концентрацію пероксинітриту.

2. При проведенні множинного порівняння відмінностей у рядах даних при дослідженні показників системи оксиду азоту при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину, а також специфічних модуляторів транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату), не виявлено (за винятком активності iNOS).

3. При застосуванні епігалокатехіну-3-галату за умов експерименту індуцибельна NO-синтазна активність у м'яких тканинах пародонта вірогідно перевищує результат групи з введенням піролідиндитіокарбамату амонію.

5.3. Вплив біофлавоноїдів на пероксидне окиснення ліпідів та стан антиоксидантної системи в м'яких тканинах пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми

Застосування епігалокатехіну-3-галату після ЧМТ зменшувало на 7-му добу посттравматичного періоду концентрацію сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, у м'яких тканин пародонта до інкубації – до 43.2 ± 0.7 мкмоль/кг (рис. 5.9), після інкубації – до 51.6 ± 0.9 мкмоль/кг (рис. 5.10). Ці значення були в 1.22 та 1.31 раза нижчими за відповідні результати 3-ї групи. Ймовірність похибки (P) в цих випадках була меншою за 0.001. Проте обидва з цих показників все ж таки залишалися в 1.22 раза ($P < 0.01$) більшими за відповідні результати 2-ї групи.

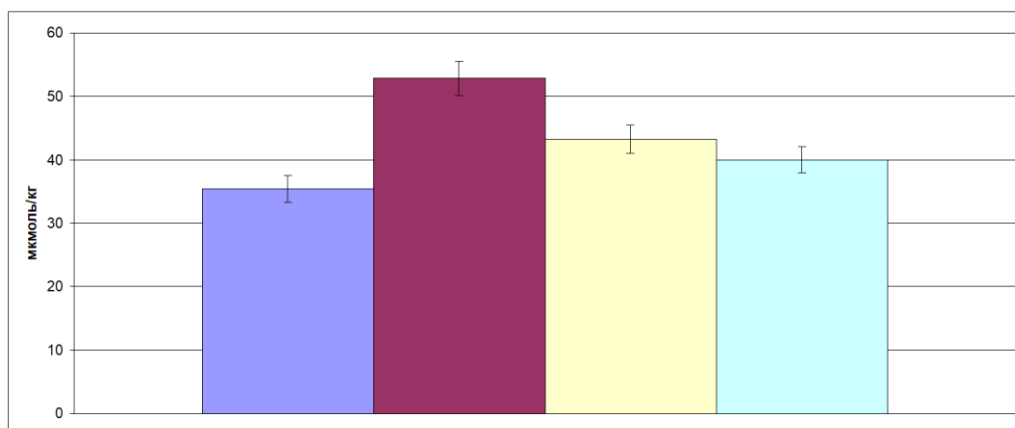


Рис. 5.9. Концентрація сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, до інкубації в прооксидантному буферному розчині м'яких тканин пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

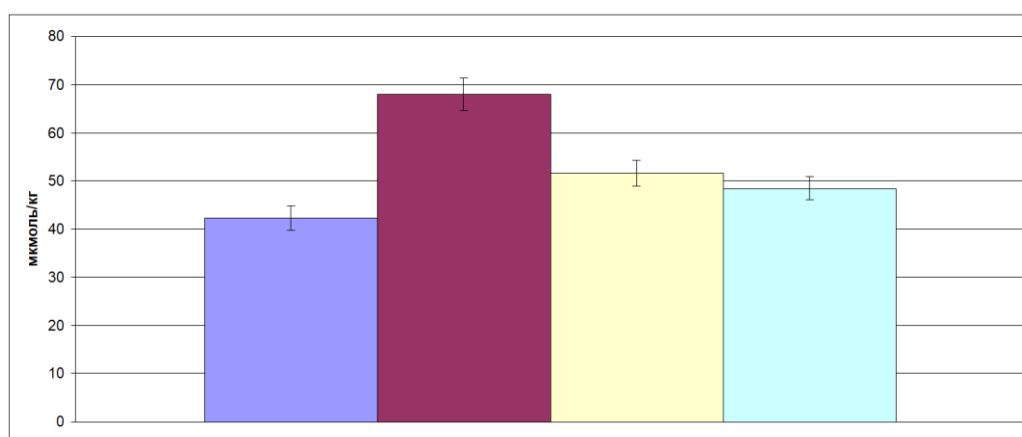


Рис. 5.10. Концентрація сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, після 1.5-годинної інкубації в прооксидантному буферному розчині м'яких тканин пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Введення кверцетину після ЧМТ знижувало концентрацію сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, у м'яких тканин пародонта до інкубації – до 40.0 ± 0.9 мкмоль/кг (див. рис. 5.9), після інкубації – до 48.4 ± 1.1 мкмоль/кг (див. рис. 5.10), що поступалося в 1.32 та 1.4 раза відповідним значенням 3-ї групи. Ймовірність похибки (P) в цих випадках була меншою за 0.001.

Епігалокатехін-3-галат після ЧМТ за умов експерименту виявився спроможним зменшувати приріст концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, впродовж інкубації м'яких тканин пародонта в прооксидантному буферному розчині до 8.4 ± 0.4 мкмоль/кг (рис. 5.11). Це значення було в 1.81 раза ($P < 0.001$) меншим за результат 3-ї групи. Проте цей показник залишився в 1.24 раза ($P < 0.05$) більшим за результат 2-ї групи.

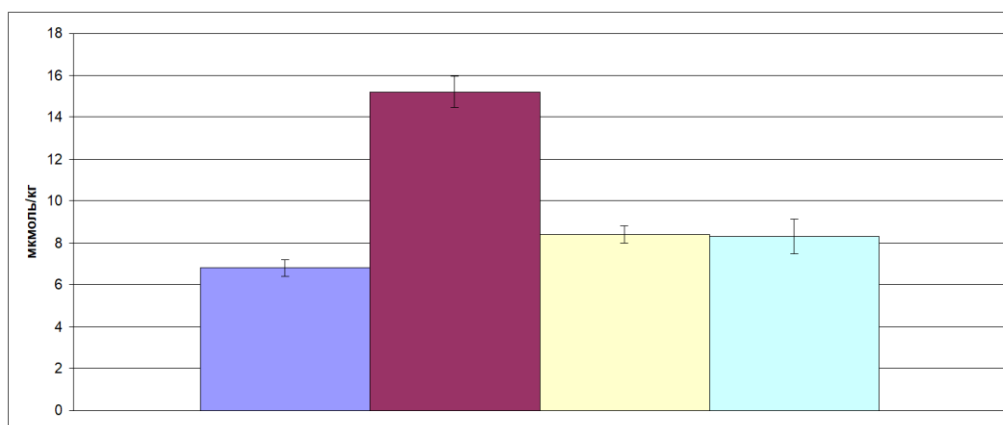


Рис. 5.11. Приріст концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, впродовж інкубації в прооксидантному буферному розчині м'яких тканин пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Застосування кверцетину після ЧМТ знижувало приріст концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою,

впродовж інкубації в прооксидантному буферному розчині м'яких тканин пародонта до 8.3 ± 0.8 мкмоль/кг, що було нижчим в 1.83 раза ($P < 0.001$) за значення 3-ї групи та вірогідно не відрізнялося від результату 2-ї групи.

Множинне порівняння варіаційних рядів при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину між собою та з результатами використання специфічних модуляторів активації транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату) не виявило відмінностей у концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, у гомогенаті м'яких тканин пародонта.

Звертає на себе увагу, що призначення епігалокатехіну-3-галату після ЧМТ підвищувало на 7-му добу посттравматичного періоду активність супероксиддисмутази у м'яких тканинах пародонта до 0.17 ± 0.01 од. акт. (рис. 5.12), що в 1.89 раза ($P < 0.001$) перевищувало значення 3-ї групи, але залишалось в 1.53 раза ($P < 0.001$) меншим за результат 2-ї групи.

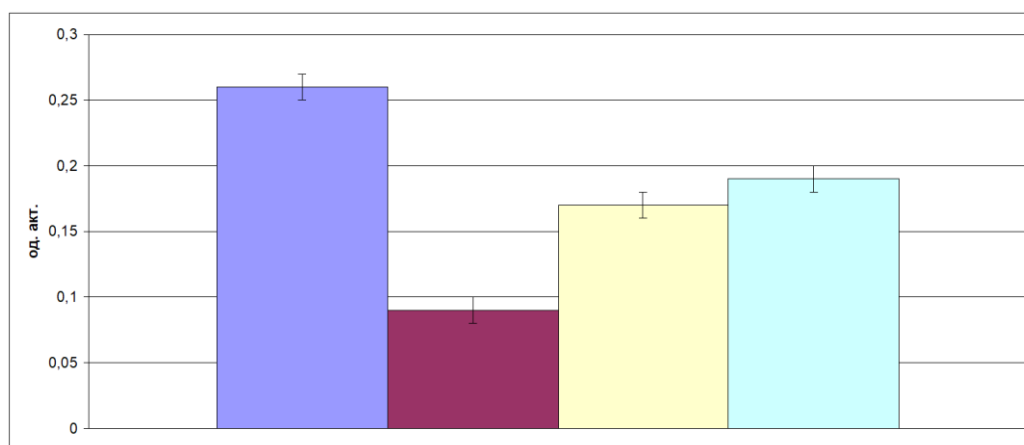


Рис. 5.12. Активність супероксиддисмутази у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Застосування кверцетину після ЧМТ збільшувало активність супероксиддисмутази у м'яких тканинах пародонта до 0.19 ± 0.01 од. акт., що в 2.11 раза ($P < 0.001$) перевищувало значення 3-ї групи, але все ще було в 1.37 раза ($P < 0.01$) меншим за результат 2-ї групи.

При введенні епігалокатехіну-3-галату за умов дослідження до 0.20 ± 0.01 мккат/г зростала каталазна активність у м'яких тканинах пародонта (рис. 5.13), що в 1.54 раза ($P < 0.02$) було вищим за значення 3-ї групи, але було в 1.45 раза ($P < 0.001$) меншим за результат 2-ї групи.

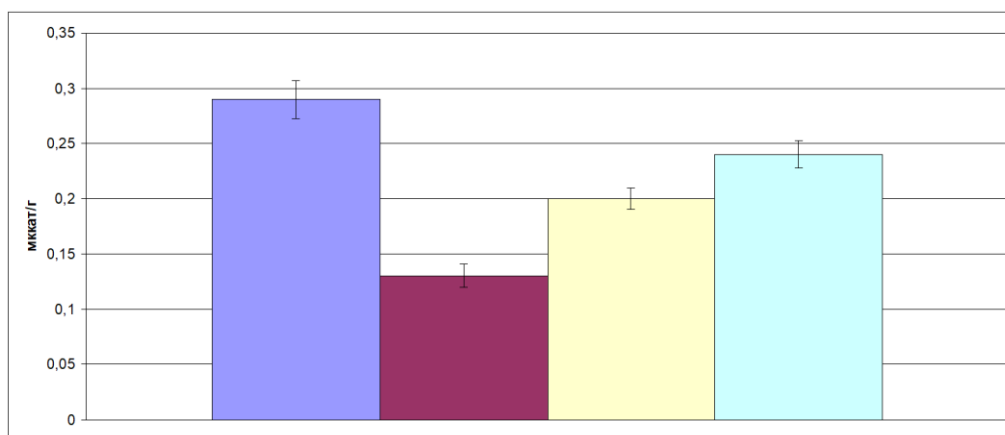


Рис. 5.13. Активність каталази у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

При застосуванні кверцетину після ЧМТ активність цього ферменту у м'яких тканинах пародонта збільшувалася до 0.24 ± 0.01 мккат/г, що в 1.85 раза ($P < 0.01$) було вищим за значення 3-ї групи, але було в 1.21 раза ($P < 0.01$) меншим за результат 2-ї групи.

Множинне порівняння варіаційних рядів при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину між собою та з результатами використання специфічних модуляторів активації транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату) не

виявило відмінностей у активності супероксиддисмутази, але не каталази.

За даними статистичного аналізу, при застосуванні епігалокатехіну-3-галату за умов експерименту каталазна активність у м'яких тканинах пародонта в 1.25 раза ($P < 0.05$) та 1.3 раза ($P < 0.01$) поступалася результатам груп з введенням піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату відповідно.

Висновки до п. 5.3:

1. Введення рослинних біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину після моделювання ЧМТ значно зменшує у м'яких тканинах пародонта наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) концентрацію сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою у м'яких тканинах пародонта, підвищує у них загальний антиоксидантний потенціал, супероксиддисмутазну та каталазну активність.

2. При множинному порівнянні відмінностей у рядах даних при дослідженні концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, у м'яких тканин, при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину, а також специфічних модуляторів транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату), не виявлено.

3. При застосуванні епігалокатехіну-3-галату за умов експерименту каталазна активність у м'яких тканинах пародонта вірогідно поступається результатам груп з введенням піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату відповідно.

5.4. Вплив біофлавоноїдів на показники системної запальної відповіді після експериментальної черепно-мозкової травми

При застосуванні епігалокатехіну-3-галату після ЧМТ зменшувався на 7-му добу посттравматичного періоду вміст церулоплазміну в сироватці крові до 306.4 ± 5.1 мг/л (рис. 5.14), що в 1.15 раза ($P < 0.01$) поступалося показнику 3-ї групи, проте в 1.35 раза ($P < 0.001$) було вищим за результат 2-ї групи.

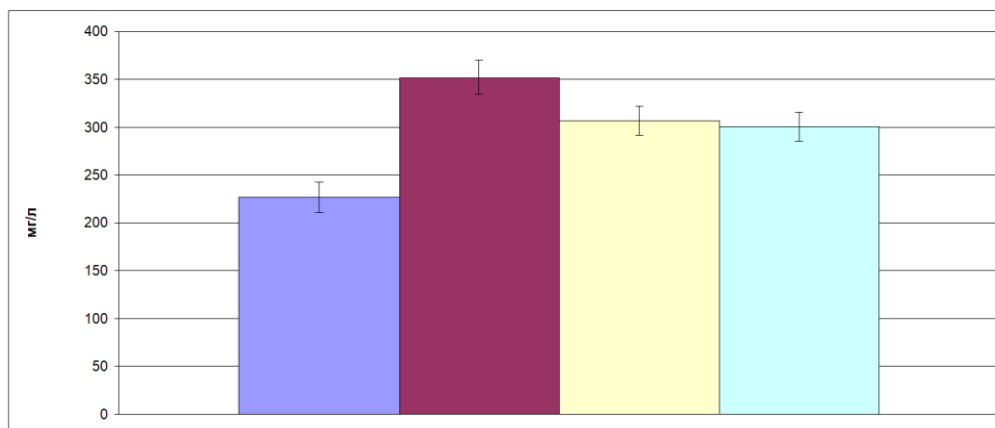


Рис. 5.14. Вміст церулоплазміну в сироватці крові хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Введення кверцетину після ЧМТ призводило до зниження концентрації церулоплазміну в сироватці крові до 300.6 ± 7.9 мг/л, що в 1.17 раза ($P < 0.01$) поступалося величині 3-ї групи, проте в 1.33 раза ($P < 0.01$) перевищувало результат 2-ї групи.

Множинне порівняння варіаційних рядів при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину між собою та з результатами використання специфічних модуляторів активації транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату) не виявило відмінностей у вмісті церулоплазміну в сироватці крові в м'яких тканинах пародонта після експериментальної ЧМТ.

Застосування епігалокатехіну-3-галату після ЧМТ зменшувало на 7-му добу посттравматичного періоду концентрацію сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, у крові щурів до інкубації – до 16.73 ± 0.83 мкмоль/л (рис. 5.15), після інкубації – до 41.73 ± 1.44 мкмоль/л (рис. 5.16). Ці значення були в 1.42 та 1.48 раза ($P < 0.01$) нижчими за відповідні результати 3-ї групи. Ймовірність похибки (P) в цих випадках була меншою за 0.001. Проте наведені дані в 1.24 та 1.18 раза перевищували відповідні результати 2-ї групи.

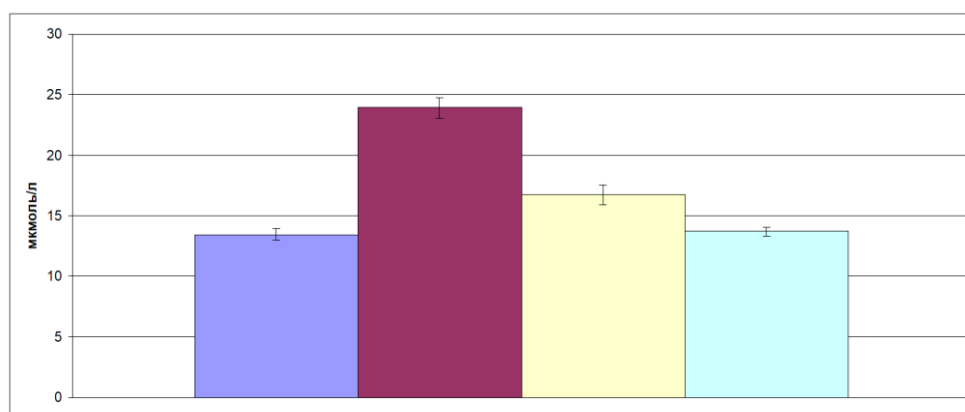


Рис. 5.15. Концентрація сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, до інкубації в прооксидантному буферному розчині крові хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Введення кверцетину після ЧМТ знижувало вміст сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, у крові до інкубації – до 13.70 ± 0.40 мкмоль/л (див. рис. 5.15), після інкубації – до 36.11 ± 2.12 мкмоль/л (див. рис. 5.16), що поступалося в 1.74 та 1.71 раза відповідним значенням 3-ї групи. Ймовірність похибки (P) в цих випадках була меншою за 0.001. Наведені показники суттєво не відрізнялися від відповідних результатів 2-ї групи.

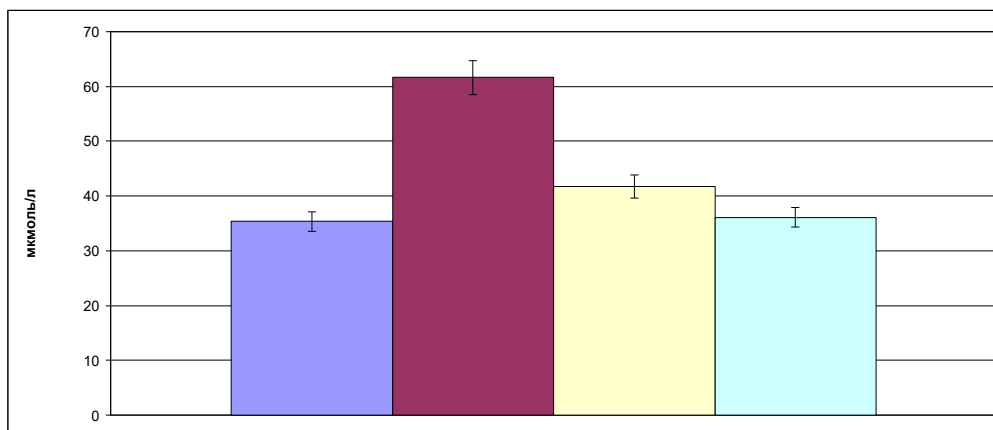


Рис. 5.16. Концентрація сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, після 1.5-годинної інкубації в прооксидантному буферному розчині крові хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Множинне порівняння варіаційних рядів при застосуванні та кверцетину з результатами використання специфічних модуляторів активації транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату) не виявило різниці в концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, у крові щурів. Проте, за даними статистичного аналізу, при застосуванні епігалокатехіну-3-галату за умов експерименту концентрація цих вторинних продуктів ПОЛ у крові щурів (до її інкубації) в 1.22 раза ($P < 0.05$) перевищувала результат групи з введенням кверцетину.

Епігалокатехін-3-галат та кверцетин за умов експерименту значно зменшували приріст концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, впродовж інкубації крові щурів у прооксидантному буферному розчині до 25.00 ± 1.35 та 22.40 ± 1.79 мкмоль/л відповідно (рис. 5.17), що було в 1.51 та 1.68 раза ($P < 0.001$) меншим за відповідні результати 3-ї групи та істотно не відрізнялося від значень 2-ї групи.

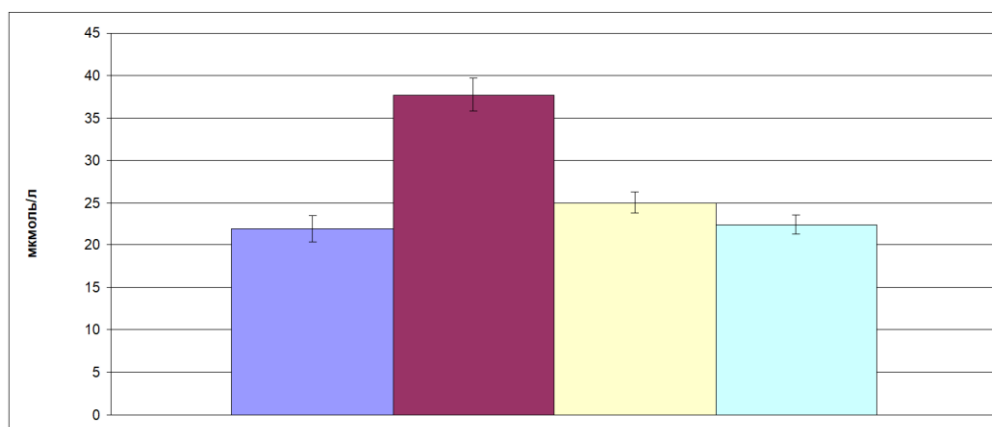


Рис. 5.17. Приріст концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, впродовж інкубації крові в прооксидантному буферному розчині у хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Множинне порівняння варіаційних рядів при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину між собою та з результатами використання специфічних модуляторів активації транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату) не виявило різниці в прирості концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, впродовж інкубації крові в прооксидантному буферному розчині.

Висновки до п. 5.4:

1. Введення рослинних біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину після моделювання ЧМТ істотно впливає на маркери системної запальної відповіді в організмі щурів, знижуючи вміст церулоплазміну в сироватці крові та концентрацію вторинних продуктів ПОЛ у крові (сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою).

2. Множинне порівняння варіаційних рядів при застосуванні та кверцетину з результатами використання специфічних модуляторів активації транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату) не виявляє вірогідні відмінності в концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, у крові щурів.

3. При застосуванні епігалокатехіну-3-галату за умов експерименту концентрація вторинних продуктів ПОЛ у крові вірогідно перевищує результат групи з введенням кверцетину.

4. При множинному порівнянні відмінностей у рядах даних при дослідженні вмісту церулоплазміну в сироватці крові та показника антиоксидантного потенціалу крові (приросту в ній концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою) при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину, а також специфічних модуляторів транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату), не виявлено.

5.5. Вплив біофлавоноїдів на показники деполімеризації колагену, протеогліканів та глікопротеїнів м'яких структур пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми

Застосування епігалокатехіну-3-галату після ЧМТ зменшувало на 7-му добу посттравматичного періоду вміст вільного оксипроліну у м'яких тканинах пародонта до 5.29 ± 0.40 мкмоль/г (рис. 5.18), що в 1.58 раза ($P < 0.001$) поступалося результату 3-ї групи та істотно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

Введення кверцетину після ЧМТ знижувало концентрацію цієї сполуки у м'яких тканинах пародонта до 5.47 ± 0.21 мкмоль/г, що в 1.53 раза ($P < 0.001$) було меншим за значення 3-ї групи та вірогідно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

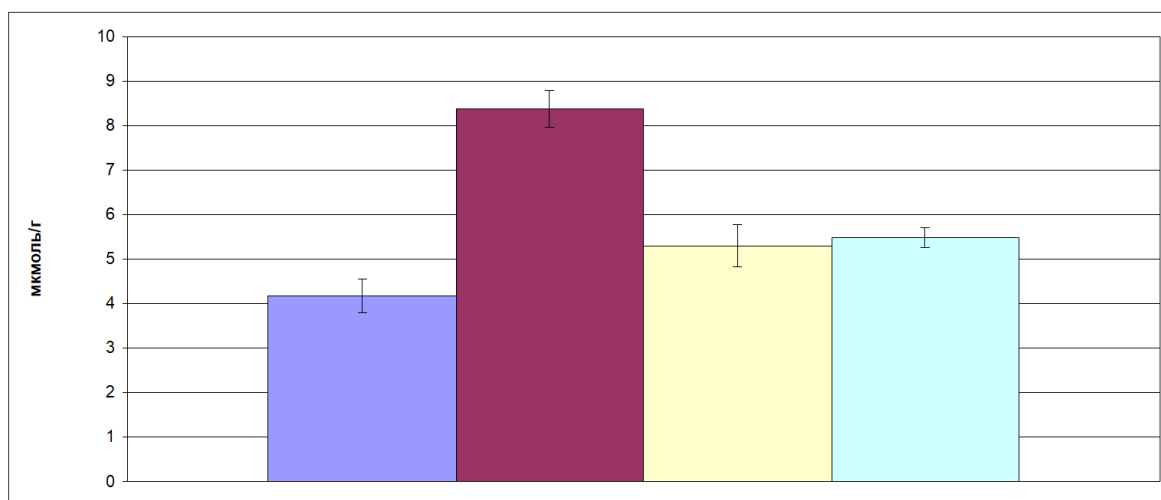


Рис. 5.18. Вміст вільного оксипроліну у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Порівняння варіаційних рядів при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину між собою не виявило різниці в концентрації оксипроліну в м'яких тканинах пародонта. Проте значення цього показника при введенні біофлавоноїдів істотно відрізнялося від даних при застосуванні специфічних модуляторів активації транскрипційних чинників. Так, при призначенні епігалокатехіну-3-галату за умов експерименту вміст вільного оксипроліну у м'яких тканинах пародонта перевищував результат групи з введенням диметилфумарату в 1.25 раза ($P < 0.05$), а при застосуванні кверцетину – в 1.26 раза ($P < 0.01$) значення групи з використанням піролідиндитіокарбамату амонію та в 1.29 раза ($P < 0.01$) – результат групи з використанням диметилфумарату.

Призначення епігалокатехіну-3-галату після ЧМТ істотно впливало на вміст гексуронових кислот у м'яких тканинах пародонта. Відмічалось зменшення цього показника до 2.78 ± 0.08 мкмоль/г (рис. 5.19). Це в 1.15 раза ($P < 0.001$) поступалося значенню 3-ї групи, проте в 1.34 раза ($P < 0.01$) перевищувало відповідний результат 2-ї групи.

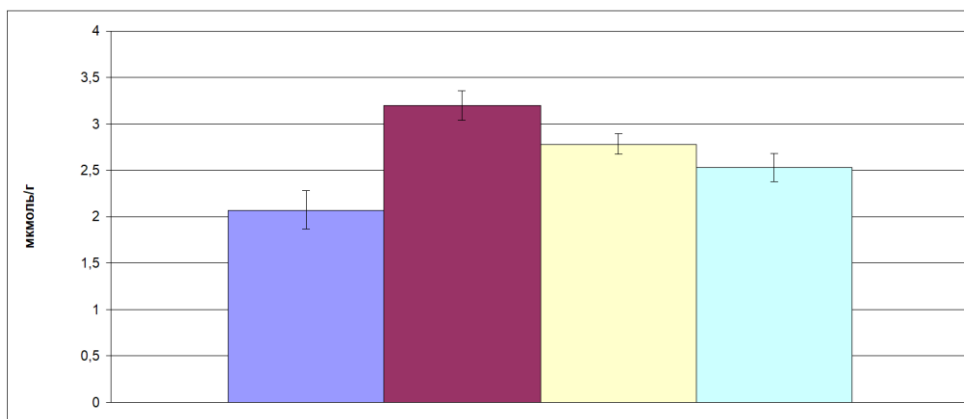


Рис. 5.19. Вміст гексуринових кислот у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Введення кверцетину після ЧМТ знижувало концентрацію гексуринових кислот у м'яких тканинах пародонта до 2.53 ± 0.15 мкмоль/г, що в 1.26 раза ($P < 0.01$) було меншим за значення 3-ї групи та не виявляло статистичних відмінностей від результату 2-ї групи.

Порівняння варіаційних рядів при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину між собою не виявило різниці в концентрації гексуринових кислот в м'яких тканинах пародонта. Проте при призначенні епігалокатехіну-3-галату за умов експерименту вміст гексуринових кислот у м'яких тканинах пародонта в 1.24 раза ($P < 0.01$) перевищував результат групи з введенням диметилфумарату.

Застосування епігалокатехіну-3-галату після ЧМТ зменшувало на 7-му добу посттравматичного періоду вміст N-ацетилнейрамінової кислоти у м'яких тканинах пародонта до 7.26 ± 0.57 мкмоль/г (рис. 5.20), що в 1.44 раза ($P < 0.01$) поступалося результату 3-ї групи, проте в 1.29 раза ($P < 0.05$) перевищувало відповідний результат 2-ї групи.

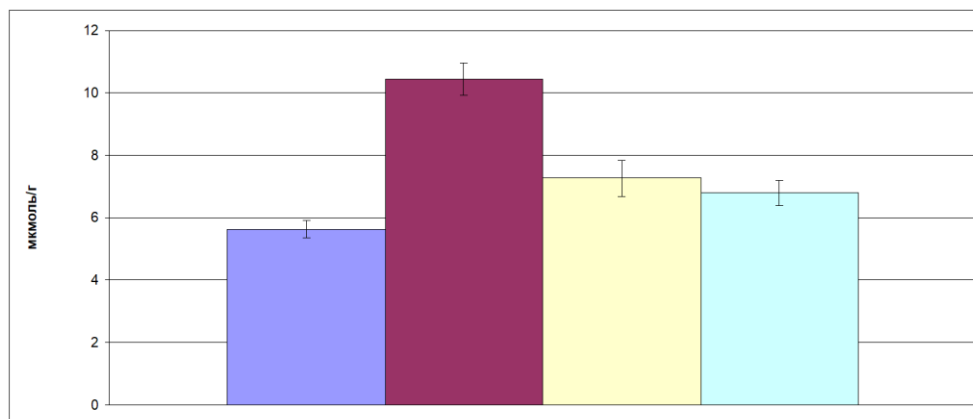


Рис. 5.20. Вміст N-ацетилнейрамінової кислоти у м'яких тканинах пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Введення кверцетину після ЧМТ знижувало концентрацію N-ацетилнейрамінової кислоти у м'яких тканинах пародонта до 6.80 ± 0.40 мкмоль/г, що в 1.54 раза ($P < 0.001$) поступалося результату 3-ї групи, проте в 1.21 раза ($P < 0.05$) перевищувало відповідний результат 2-ї групи.

Множинне порівняння варіаційних рядів при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину між собою та з результатами використання специфічних модуляторів активації транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату) не виявило різниці в концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти у м'яких тканинах пародонта.

Висновки до п. 5.5:

1. Введення рослинних біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину після моделювання ЧМТ значно обмежує процеси деполімеризації макромолекул сполучної тканини м'яких структур пародонта (колагену, протеогліканів, глікопротеїнів) з вивільненням і

збільшенням концентрації їхніх мономерів (оксипроліну, гексуронових і N-ацетилнейрамінової кислот).

2. Порівняння варіаційних рядів при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину між собою не виявило різниці в концентрації вільного оксипроліну, гексуронових і N-ацетилнейрамінової кислот у м'яких тканинах пародонта.

3. Введення біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину менш ефективно пригнічує деполімеризацію макромолекул сполучної тканини м'яких структур пародонта за умов експерименту, ніж застосування специфічних модуляторів активації транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату).

5.6. Вплив біофлавоноїдів на показники деполімеризації колагену, протеогліканів та глікопротеїнів твердих структур пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми

Застосування епігалокатехіну-3-галату після ЧМТ зменшувало на 7-му добу посттравматичного періоду вміст вільного оксипроліну у кістковій тканині пародонта до 4.60 ± 0.28 мкмоль/г (рис. 5.21), що в 1.52 раза ($P < 0.001$) поступалося результату 3-ї групи, проте в 1.31 раза ($P < 0.05$) перевищувало відповідний результат 2-ї групи.

Введення кверцетину після ЧМТ знижувало концентрацію цієї сполуки у кістковій тканині пародонта до 4.60 ± 0.22 мкмоль/г, що в 1.52 раза ($P < 0.001$) було меншим за значення 3-ї групи, але в 1.32 раза ($P < 0.05$) перевищувало відповідний результат 2-ї групи.

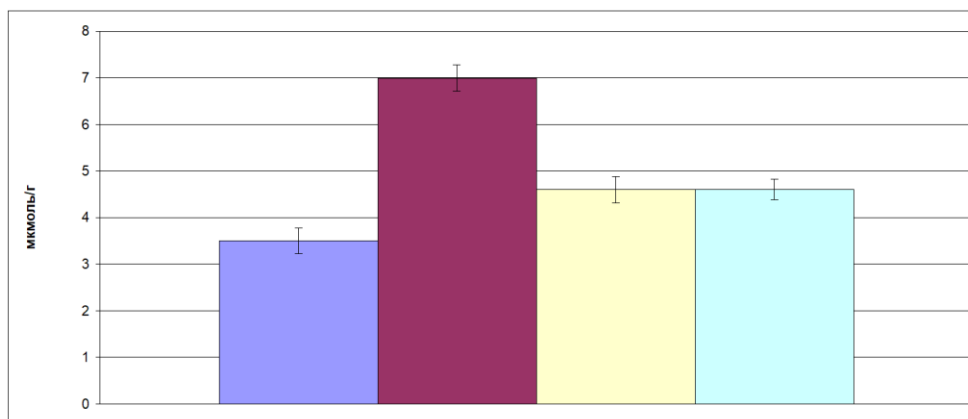


Рис. 5.21. Вміст вільного оксипроліну у кістковій тканині пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Порівняння варіаційних рядів при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину між собою не виявило різниці в концентрації оксипроліну в кістковій тканині пародонта. Проте значення цього показника при введенні біофлавоноїдів, як і при дослідження м'яких тканин пародонта, суттєво відрізнялося від даних при застосуванні специфічних модуляторів активації транскрипційних чинників. Так, при призначенні епігалокатехіну-3-галату за умов експерименту вміст вільного оксипроліну в альвеолярній кістці перевищував результат групи з введенням піролідиндитіокарбамату амонію в 1.36 раза ($P < 0.01$) та з введенням диметилфумарату – в 1.28 раза ($P < 0.05$).

При застосуванні кверцетину концентрація оксипроліну в кістковій тканині пародонта була вищою в 1.36 раза ($P < 0.01$) за значення групи з використанням піролідиндитіокарбамату амонію та в 1.28 раза ($P < 0.02$) – за результат групи з використанням диметилфумарату.

Призначення епігалокатехіну-3-галату після ЧМТ істотно впливало на вміст гексуранових кислот у кістковій тканині пародонта. Відмічалось зменшення цього показника до 2.46 ± 0.17 мкмоль/г (рис.

5.22). Це в 1.42 раза ($P<0.001$) поступалося значенню 3-ї групи та вірогідно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

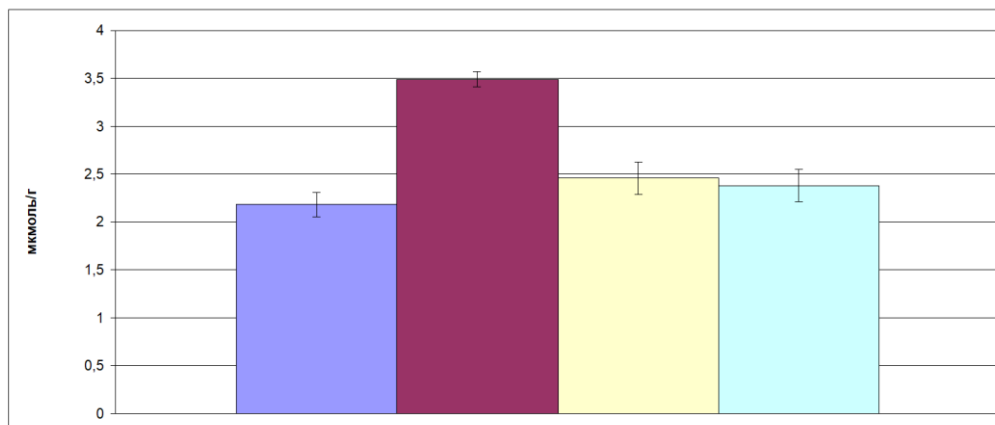


Рис. 5.22. Вміст гексуринових кислот у кістковій тканині пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Введення кверцетину після ЧМТ знижувало концентрацію гексуринових кислот у кістковій тканині пародонта до 2.38 ± 0.17 мкмоль/г, що в 1.47 раза ($P<0.001$) було меншим за значення 3-ї групи та достовірно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

Множинне порівняння варіаційних рядів при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину між собою та з результатами використання специфічних модуляторів активації транскрипційних чинників (піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату) не виявило різниці в концентрації гексуринових кислот у кістковій тканині пародонта за умов експерименту.

Застосування епігалокатехіну-3-галату після ЧМТ зменшувало на 7-му добу посттравматичного періоду вміст N-ацетилнейрамінової кислоти у кістковій тканині пародонта до 4.54 ± 0.32 мкмоль/г (рис. 5.23), що в 1.59 раза ($P<0.001$) поступалося результату 3-ї групи та вірогідно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

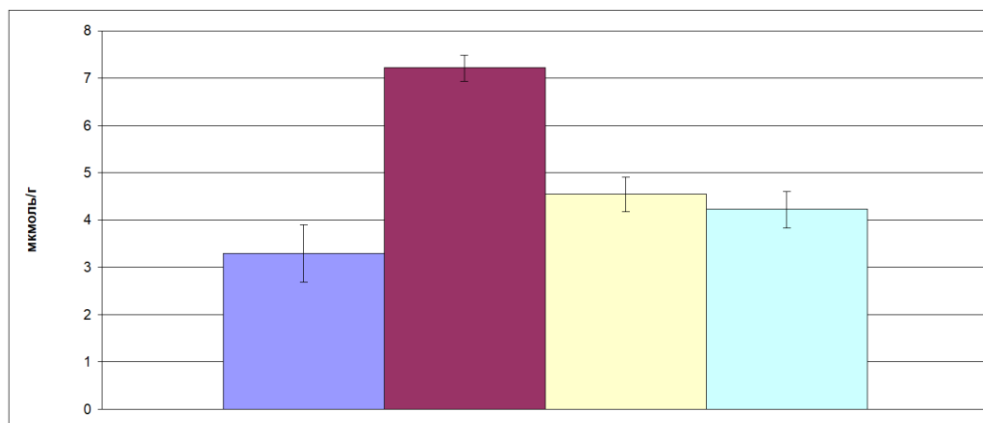


Рис. 5.23. Вміст N-ацетилнейрамінової кислоти у кістковій тканині пародонта хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Введення кверцетину після ЧМТ знижувало концентрацію N-ацетилнейрамінової кислоти у кістковій тканині пародонта до 4.22 ± 0.33 мкмоль/г, що в 1.71 раза ($P < 0.001$) поступалося результату 3-ї групи та достовірно не відрізнялося від даних 2-ї групи.

Множинне порівняння варіаційних рядів при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину між собою та з результатами використання специфічних модуляторів активації транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату) не виявило різниці в концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти у кістковій тканині пародонта за умов експерименту.

Висновки до п. 5.6:

1. Введення рослинних біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину після моделювання ЧМТ значно обмежує процеси деполімеризації макромолекул кісткової тканини пародонта (колагену, протеогліканів, глікопротеїнів) з вивільненням і збільшенням

концентрації їхніх мономерів (оксипроліну, гексуронових і N-ацетилнейрамінової кислот).

2. Порівняння варіаційних рядів при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину між собою не виявило різниці в концентрації вільного оксипроліну, гексуронових і N-ацетилнейрамінової кислот в м'яких тканинах пародонта.

3. Введення біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину менш ефективно пригнічує колагеноліз у кістковій тканині пародонта за умов експерименту, ніж застосування специфічних модуляторів активації транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату).

4. Дія біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину на процеси деполімеризації протеогліканів та сіалоглікопротеїнів у кістковій тканині пародонта за умов експерименту істотно не відрізняється від такої при застосуванні специфічних модуляторів активації транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату).

5.7. Вплив біофлавоноїдів на патоморфологічні зміни пародонта щурів після експериментальної черепно-мозкової травми

При застосуванні епігалокатехіну-3-галату після ЧМТ на 7-му добу посттравматичного періоду вірогідно зменшувався коефіцієнт оголення коренів молярів до 28.3 ± 0.8 (рис. 5.24). Ця величина була в 1.11 раза ($P < 0.02$) меншою за результат 3-ї групи та вірогідно не відрізнялася від результату 2-ї групи.

Введення кверцетину після ЧМТ знижувало коефіцієнт оголення коренів молярів до 27.0 ± 0.8 , що було в 1.16 раза ($P < 0.01$) меншим порівняно зі значенням 3-ї групи. При цьому цей показник не виявляв статистичних відмінностей від результату 2-ї групи.

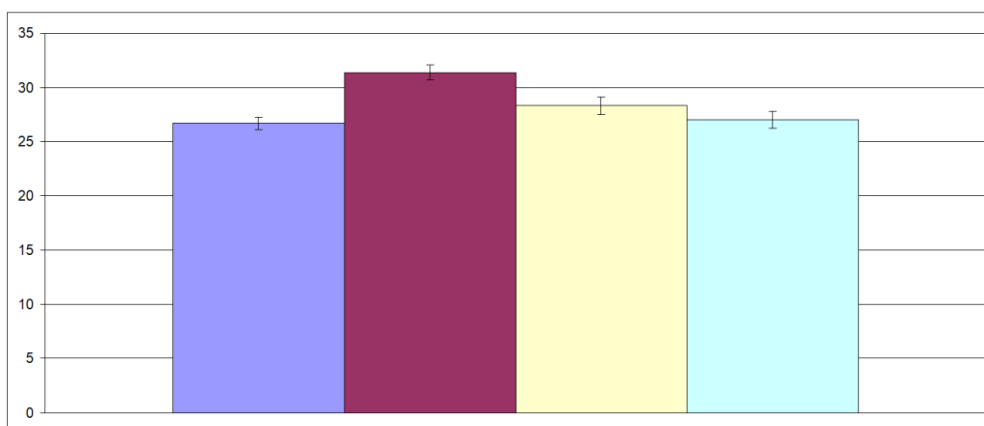


Рис. 5.24. Значення коефіцієнту оголення коренів молярів хибнотравмованих тварин (контроль 1) (1); після черепно-мозкової травми (контроль 2) (2) та при введенні після її відтворення епігалокатехіну-3-галату (3), водорозчинної форми кверцетину (4).

Порівняння варіаційних рядів при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину між собою не виявило різниці в значеннях коефіцієнту оголення коренів молярів за умов експерименту. Проте, за даними статистичного аналізу, при застосуванні епігалокатехіну-3-галату величина коефіцієнту оголення коренів молярів у 1.11 раза ($P < 0.01$) перевищувала результат групи з введенням диметилфумарату.

Висновки до п. 5.7:

1. Введення рослинних біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину після моделювання ЧМТ вже наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) обмежує резорбцію альвеолярних відростків щелеп, що підтверджується вірогідним зменшенням коефіцієнту оголення коренів молярів.

2. Порівняння варіаційних рядів при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину між собою не виявляє різниці в значеннях коефіцієнту оголення коренів молярів за умов експерименту.

3. При застосуванні епігалокатехіну-3-галату величина коефіцієнту оголення коренів молярів вірогідно перевищує результат групи з введенням специфічного індуктора транскрипційного чинника Nrf2 диметилфумарату.

Результати розділу відображено у статтях [24, 56, 287], тезах [40, 46, 67, 69, 84], патенті на корисну модель [44] та нововведеннях у сферу охорони здоров'я [2, 4].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відомо, що ушкодження головного мозку, основного інтегративного та регулювального органу, супроводжується порушенням трофіки тканин, обміну речовин, терморегуляції, регуляції системної та регіонарної гемодинаміки, секреції слини та ін., що створює передумови для розвитку патології пародонта [17, 18, 33, 37, 100].

Одним з головних механізмів руйнування пародонта є продукція АФК / АФА особливо за умов антиоксидантної недостатності [125]. Це викликає розвиток у тканинах пародонта оксидативно-нітративного стресу [293]. Найважливішу роль в ініціації останнього відіграє утворення супероксидного аніон-радикала, головними джерелами якого є мікосомальні та мітохондріальні електронно-транспортними системами, а також NADPH-оксидаза (Nox) лейкоцитів [288, 293].

За нашими даними, виконання «хибного» травмування суттєво не змінює на 7 добу відновлювального періоду вироблення у м'яких тканинах пародонта супероксидного радикала всіма перерахованими джерелами. Водночас моделювання ЧМТ супроводжується збільшенням наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) продукцію супероксидного радикала у м'яких тканинах пародонта мікосомами, мітохондріями та лейкоцитарною Nox.

Відомо, що клітини можуть генерувати АФК конститутивно та використовувати їх для внутрішньоклітинної сигналізації та для стимуляції окисно-відновних сигнальних шляхів для зміни клітинного вмісту цитопротекторних регуляторних білків [299, 132]. Таким чином, АФК контролюють прозапальну сигналізацію, клітинної проліферацію, апоптоз та низку інших біологічних процесів без пошкодження

макромолекулярних клітин. Проте за умов розладів регуляції системної та регіонарної гемодинаміки, трофіки тканин та обміну речовин, викликаних ЧМТ, створюються умови для надмірної продукції АФК.

Нами показана роль мікосом у гіперпродукції супероксидного радикала. Відомо, що ендоплазматичний ретикулум має унікальне окисне середовище, і за умов стресу медіатори окисно-відновної сигналізації відіграють ключову роль у виробленні АФК [298]. Мікосомальна цитохром Р450-залежна монооксигеназна система, відповідальна за окиснювальний метаболізм ксенобіотиків є одним із основних продуцентів АФК у клітинах пародонта [9, 293].

Проте найбільший рівень генерації супероксидного радикала у ранньому посттравматичному періоді після ЧМТ є характерним для дихального ланцюга мітохондрій.

Відомо, що на долю мітохондрій припадає понад 90% утилізації кисню [191]. За фізіологічних умов більша частина кисню піддається повному відновленню до води на рівні цитохромоксидази, але за умов саме гіпоксії наростає часткове відновлення, що супроводжується утворенням АФК [217]. Найпоширенішим АФК є саме супероксидний радикал, який далі перетворюється мітохондріальною супероксиддисмутазою на пероксид водню, який, у свою чергу, метаболізує до таких потужних окиснювачів, як гідроксильний радикал. Це відбувається в основному через реакцію Фентона, яка може окиснювати велику кількість важливих біомолекул.

Основним джерелом АФК у плазматичній мембрані лейкоцитів є генерація супероксидного радикала Nox за умов дихального вибуху [237]. Білки Nox складають єдине сімейство ферментів, єдиною функцією яких є генерація АФК [192].

Відомо, що окиснювальний стрес лежить в основі пошкодження пародонтальної тканини, яке є як результатом взаємодії хазяїн-

мікроорганізм, так і прямим наслідком надлишкової активності АФК особливо при дефіциті антиоксидантів [125]. Окрім того, надмірному утворенню АФК може сприяти активація окисно-відновних факторів транскрипції з розвитком СЗВ [3, 112].

Дійсно, за нашими даними, на 7 добу після відтворення ЧМТ у крові щурів значно збільшується концентрація маркера СЗВ – церулоплазміну, а також вторинних продуктів ПОЛ (сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою), зменшується антиоксидантний потенціал.

Нині доведено, що між окисним статусом організму і станом пародонта існують значні зв'язки, і що оксидативний стрес може відігравати важливу роль у патології пародонтиту та пов'язаному з ним пошкодженні тканин [125].

Окрім надмірної продукції АФК після ЧМТ у тканинах пародонта створюються умови для утворення значної кількості АФА.

За нашими даними, виконання «хибного» травмування суттєво не змінює на 7 добу відновлювального періоду NO-синтазну активність у м'яких тканинах пародонта та концентрацію у них найбільш агресивної АФА – пероксинітриту. Проте моделювання ЧМТ викликає збільшення наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) у м'яких тканинах пародонта NO-синтазної активності за рахунок індукцйбельного ізоферменту, що супроводжується зростанням утворення пероксинітриту.

Надмірна продукція NO та його активних метаболітів, особливо пероксинітриту, може викликати цитотоксичність по відношенню до тканин пародонта, що призводить до їхнього руйнування через реакції окиснення та нітрозилування, пригнічення мітохондріальних ферментів і порушення ДНК [265]. Таку дію виявляють деякі мікроорганізми. Показано, що бактеріальний ліпополісахарид пародонтопатогенних

бактерій призводить до апоптозу клітин пародонта шляхом активації iNOS, з подальшою локалізованою мікроваскулопатією, ішемією та стійким пошкодженням ендотелію та інших клітин пародонта [227]. Крім того, показано, що NO відіграє роль у виникненні та розвитку захворювань пародонта шляхом підвищення вироблення прозапальних цитокінів [274, 276].

Для оцінки здатності cNOS у неспряженому стані (при гіпоксії та дефіциті субстратів і коферментів, зокрема, L-аргініну та тетрагідробіоптерину) виробляти супероксидний радикал [179] нами було розраховано індекс спряження cNOS. Після відтворення ЧМТ цей показник значно зменшується. Це свідчить, що cNOS за умов ЧМТ може є важливим джерелом супероксидного радикала у м'яких тканинах пародонта та, враховуючи збільшення індукцйбельного синтезу NO, створює передумови для ще більшого утворення високотоксичного пероксинітриду. Останній, у свою чергу, ще може ще більше порушувати спряження cNOS [107, 116].

Наслідком надмірної продукції АФК / АФА в тканинах пародонта є активація в них ПОЛ. Так, моделювання ЧМТ, за нашими даними, супроводжується збільшенням у м'яких тканинах пародонта наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, зменшує антиоксидантний потенціал, активність супероксиддисмутазно-каталазної системи.

Тобто, оксидативно-нітрозативний стрес, що викликає пероксидну модифікацію біополімерів, може розглядатися як ланка патогенезу, що реалізує взаємозв'язок між загальними розладами метаболізму та локальним ушкодженням пародонта. Зокрема, розвиток ПОЛ у тканинах пародонта, як правило, супроводжується деструкцією в них сполучної тканини через де полімеризацію макромолекул [22] та пригнічення їх синтезу [65].

Зазначимо, що виконання «хибного» травмування значно не змінює на 7 добу відновлювального періоду вміст таких маркерів деструкції колагену, протеогліканів і сіалоглікопротеїнів у м'яких тканинах пародонта щурів як вміст вільного оксипроліну, гексуронових кислот і N-ацетилнейрамінової кислоти. Водночас відтворення ЧМТ супроводжується зростанням у м'яких і кістковій тканині пародонта колагенолізу та деполімеризації протеогліканів і сіалоглікопротеїнів, про що свідчить збільшення у тканинах пародонта концентрації вільного оксипроліну, гексуронових кислот і N-ацетилнейрамінової кислоти.

Інтерстиціальні колагени, як відомо, складаються з трьох α -ланцюгів із приблизно 1000 залишками та повторюваними триплетами Gly-X-Y, у яких X і Y найчастіше є проліном і гідроксипроліном. Ця композиція потрібної спіралі робить молекули колагену стійкими до більшості протеїназ, хоча колагенази та катепсин К можуть розщеплювати спіраль структури [271]. Проте до того, як колагенази зможуть підійти до місця розщеплення на молекулі колагену їхні С-телопептиди повинні бути видалені телопептидазами (матриксними металопротеїназами 2 і 9). Це полегшує розкручування потрібної спіралі та уможлиблює розщеплення справжніми колагеназами [211, 231]. Після колагену молекули розщеплюються на фрагменти довжиною $3/4$ і $1/4$, денатурують при температурі тіла і піддаються деградації неспецифічними тканинними протеїназами та желатиназами [122, 194].

Раніше було показано, що ліпополісахарид-індукована СЗВ збільшує у м'яких тканинах пародонта вміст як інтерстиційної колагенази та колагенази фібробластів (ММР-1), так і колагенази нейтрофілів (ММР-8) [28], що вважається маркером переходу гострого запалення в хронічне [113].

Проте біополімери сполучної тканини пародонта (особливо протеоглікани та глікопротеїни) виконують не тільки структурні

функцію, але і регулюють водно-сольовий обмін, міжклітинну сигналізацію, активність ростових факторів, наприклад, фактора росту фібробластів [50, 63, 234]. Це стосується також продуктів деградації колагену.

У численних досліджах показано зв'язок між рівнем деполімеризації біополімерів сполучної тканини пародонта та морфологічними ознаками його хронічного запалення [22, 51, 59, 144].

Так, за нашими даними, відтворення ЧМТ супроводжується суттєвим зростанням резорбції альвеолярних відростків щелеп наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу), про що свідчить вірогідне збільшення коефіцієнту оголення коренів молярів. У той же час виконання «хибного» травмування значно не впливає на резорбцію альвеолярних відростків щелеп, що підтверджується відсутністю вірогідних змін коефіцієнту оголення коренів молярів.

Нещодавно показано роль специфічних транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 у механізмах розвитку СЗВ та окисно-нітрозативного стресу та деструкції сполучної тканини пародонта щурів за умов мозку щурів після експериментальної ЧМТ [80-82]. В цих випадках було виявлено функціональний антагонізм NF-κB і Nrf2 щодо впливу на показники окисно-нітрозативного стресу, деструкції сполучної тканини пародонта, неврологічний дефіцит та поведінкові реакції.

Проте механізм ініціації NF-κB-сигналіngu за умов дії бактеріального ліпополісахариду, пов'язаного із взаємодією PAMPs (від англ. Pathogen-Associated Molecular Patterns) – молекулярних структур, пов'язаних з патогенами, до яких зокрема належать ліпополісахариди [123, 124], відрізняється від такого при дії чинників ЧМТ, які відносяться головним чином до DAMPs (від англ. Damage-Associated Molecular Patterns) – молекулярних патернів, що асоційовані з ушкодженням [272].

У першому випадку NF- κ B-асоційований сигнальний шлях активується внаслідок взаємодії ліпополісахариду з PRRs (від англ. Pattern Recognition Receptors) – патерн-розпізнавальними рецепторами, якими є Toll-подібні рецептори 4-го типу [252, 269].

Нещодавно було показано, що і деякі DAMPs, що утворюються за умов ЧМТ, наприклад, нуклеїнові кислоти, білки теплового шоку, HMGB1 і протеїн S100, також можуть розпізнаватися Toll-подібними рецепторами [272]. Останні зв'язуються з адаптерними білками, зокрема, MyD88, що активують кіназу IRAK (від англ. IL-1 Receptor-Associated Kinase). IRAK включає NF- κ B-сигналінг, що викликає експресію генів низки прозапальних цитокінів та прооксидантних білків [216, 175].

Зростання продукції АФК посилює шляхи передачі сигналу для активації NF- κ B у цитоплазмі та транслокації його димерів в ядро. Тому, рання фаза окисного стресу пов'язана з активацією шляху NF- κ B [165, 201]. На зміну редокс-потенціалу також реагує інший транскрипційний фактор – Nrf2, активація якого призводить до включення експресії ARE-підконтрольних генів [266].

За нашими даними, введення специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату відповідно) після моделювання ЧМТ значно зменшує наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) продукцію супероксидного радикала усіма його головними джерелами у м'яких тканинах пародонта (мікросомами, мітохондріями та лейкоцитарною NADPH-оксидазою). При цьому при порівнянні відмінностей у рядах даних при дослідженні наведених вище показників при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату не виявлено.

Крім обмеження окисного стресу введення після моделювання ЧМТ специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату) значно зменшує наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) загальної NO-синтазної активності у м'яких тканинах пародонта, що, за нашими даними, відбувається за рахунок індукбельної ізоформи цього ферменту. Водночас збільшується активність та спряження cNOS та обмежується концентрація пероксинітриду.

Найбільш потужним джерелом АФК у м'яких тканинах пародонта є мітохондріальна електронно-транспортна система, яка дійсно у певній мірі контролюється NF-κB [268]. Цей транскрипційний чинник навіть може локалізуватися в мітохондріях, регулюючи мітохондріальні білки [94]. TRAF6-убіквітинування Toll-асоційованих сигнальних шляхів у мітохондріях збільшує генерацію АФК мітохондріальним ферментним комплексом I. Дефіцит роз'єднувального білка UCP2 підвищує NF-κB-залежну продукцію АФК мітохондріями та утворення прозапальних цитокінів [104]. Окрім того активація NF-κB закономірно збільшує функціонування NADPH-залежних електронно-транспортних ланцюгів мікосом і лейкоцитів через позитивну регуляцію прооксидантних білків Cyp7b, Cyp2C11, Cyp2E1 та gp91 phox [201, 268].

Закономірно введення піролідиндитіокарбамату амонію після моделювання ЧМТ значно зменшує наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) концентрацію вторинних продуктів ПОЛ у м'яких тканинах пародонта.

Здатність диметилфумарату зменшувати продукцію супероксидного радикала усіма його головними джерелами та пригнічувати NO-синтазну активність у м'яких тканинах пародонта вочевидь пов'язано з його здатністю знижувати NF-κB-залежну генерацію АФК / АФА, чому сприяють складні транскрипційні та

посттранскрипційні механізми, що супроводжують активацію Nrf2 [277]. Зменшення вироблення АФК / АФА разом з викликаного через Nrf2 / ARE-залежну індукцію біосинтезу низки антиоксидантних білків (гемоксигенази-1, глутатіонредуктази, супероксиддисмутази, каталази та ін.) [139, 171, 138] сприяє суттєвому зростанню антиоксидантного потенціалу та зменшенню ПОЛ в тканинах пародонта при застосуванні диметилфумарату за умов експерименту.

Відомо, що деструкція біополімерів сполучної тканини є NF-κB-залежним процесом, оскільки саме з цим транскрипційним чинником пов'язана активація матриксних металопротеїназ, зокрема, колагенази 1 і 3, желатинази В та стромелізину.

Сайти NF-κB розміщуються у промоторній ділянці матриксних металопротеїназ 1, 7, 9, 13, що продукуються моноцитами / макрофагами, а також фібробластами [248, 270]. Тобто, NF-κB-залежний біосинтез і активація колагеназ 1 і 3 та желатинази В викликає колагеноліз, а матрилізину – деполімеризацію протеогліканів.

Остеопротективну дію піролідіндитіокарбамату амонію також пов'язують зі зниженням активності кислої фосфатази та її кісткової ізоформи, що вважаються маркерами кісткової резорбції. Водночас зменшується деполімеризація колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів у кістках зі збільшенням їхньої щільності та міцності [36].

Здатність піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату обмежувати окисно-нітрозативний стрес та деструкцію сполучної тканини пародонта обмежується суттєвою побічною дією цих ксенобіотиків. Зокрема, піролідіндитіокарбамат амонію виявляє гено-, канцеро-, тератогенну та нейротоксичну дію [110, 118, 239], а диметилфумарат обумовлює розвиток тяжких імунopatологічних процесів та розладів з боку шлунково-кишкового тракту [221, 232, 280].

Тому інтерес викликає ефективність застосування нетоксичних рослинних біофлавоноїдів, що позитивно впливають на транскрипційні чинники NF-κB і Nrf2. З цих позицій перспективними засобами корекції окисно-нітрозативного стресу та деструкції сполучної тканини пародонта можуть бути катехін – епігалокатехін-3-галат, а також флавоном – кверцетин, які модулюють обидва фактора, що ми досліджували.

При цьому епігалокатехін-3-галат у більшій мірі активує сигнальний шлях Nrf2 / ARE [133, 170, 260], але здатний ефективно пригнічувати активацію NF-κB через інгібування 26S протеасоми [286], гальмування ІККβ [285] та протеоліз деяких компонентів NF-κB (зокрема, білка p65) [145].

Кверцетин у більшій мірі гальмує NF-κB унаслідок інгібування 26S протеасоми [168] та порушення синтезу p65 [190]. Нещодавно виявлено здатність цього біофлавоноїду індукувати Nrf2 та збільшувати експресію гемоксигенази-1 [181].

Саме ці біофлавоноїди виявили потужну антирадикальну активність у м'яких тканинах пародонта при відтворенні ліпополісахарид-індукованої СЗВ [24, 26, 292]. Вони ефективно зменшували у м'яких і кістковій тканинах пародонта деполімеризацію біополімерів сполучної тканини, обмежували утворенню гнійного ексудату, зменшували резорбцію цементу і альвеолярної кістки, прискорювали дозрівання грануляційної тканини в стінках пародонтальної кишені [25, 291, 294].

Проведений нами статистичний аналіз виявив, що відмінностей у рядах даних при дослідженні продукцію супероксидного радикала мітросомами та лейкоцитарною NADPH-оксидазою при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину, а також специфічних модуляторів транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату), не виявлено. Проте застосування

епігалокатехіну-3-галату за умов експерименту у меншій мірі обмежує вироблення супероксидного радикала мітохондріями у м'яких тканинах пародонта, ніж це забезпечує специфічний інгібітор активації NF- κ B – піролідіндитіокарбамат амонію.

При проведенні множинного порівняння відмінностей у рядах даних при дослідженні показників системи NO) при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину, а також специфічних модуляторів транскрипційних чинників (піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату), не виявлено (за винятком активності iNOS). У цьому випадку епігалокатехін-3-галат також був менш ефективним за піролідіндитіокарбамат амонію як засіб корекції гіперактивації iNOS у м'яких тканинах пародонта у ранньому періоді після ЧМТ. При його застосуванні вірогідно поступається результатам груп з введенням піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату відповідно також активність антиоксидантних ферментів, зокрема каталазна активність.

Застосування епігалокатехіну-3-галату та кверцетину після моделювання ЧМТ, за нашими даними, значно обмежує процеси деполімеризації макромолекул сполучної тканини м'яких і кісткових структур пародонта (колагену, протеогліканів, глікопротеїнів), що підтверджується вірогідним збільшенням концентрації їхніх мономерів (оксипроліну, гексуронових і N-ацетилнейрамінової кислот). При цьому порівняння варіаційних рядів при застосуванні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину між собою не виявило різниці в концентрації вільного оксипроліну, гексуронових і N-ацетилнейрамінової кислот у тканинах пародонта.

Водночас введення епігалокатехіну-3-галату та кверцетину менш ефективно пригнічує деполімеризацію макромолекул сполучної тканини м'яких структур пародонта за умов експерименту, ніж застосування

специфічних модуляторів активації транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату). Проте вплив цих біофлавоноїдів на процеси деполімеризації протеогліканів та сіалоглікопротеїнів у кістковій тканині пародонта за умов експерименту істотно не відрізняється від такого при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату.

Раніше здатність кверцетину захищати тканини пародонта вже обговорювалася в літературі: при дії різних патогенних чинників в експерименті (на моделі бактеріально-імунного пародонтиту) [126] та при місцевій аплікації ліпополісахариду *S. typhi* [72]), а також у клінічній практиці [258].

На рис. 6.1 ми наводимо концептуальну схему розвитку окисно-нітрозативного стресу та деструкції сполучної тканини пародонта, пов'язаних з участю NF-κB і Nrf2-залежних сигнальних систем, у ранньому посттравматичному періоді після ЧМТ (за результатами нашого дослідження та даними літературних джерел).

Таким чином, наше дослідження свідчить, що такі важливі ланки патогенезу пошкодження пародонта після відтворення експериментальної ЧМТ, як розвиток окисно-нітрозативного стресу та деструкція біополімерів сполучної тканини пародонта, пов'язані з участю факторів транскрипції NF-κB і Nrf2. Специфічні модулятори цих чинників – інгібітор активації NF-κB піролідиндитіокарбамат амонію та індуктор сигнальної системи Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент диметилфумарат виявилися ефективними засобами обмеження наведених патогенетичних механізмів ушкодження тканин пародонта.

Водночас дещо менш інтенсивний вплив епігалокатехіну-3-галату та кверцетину на деякі показники окисно-нітрозативного процесу та деструкції сполучної тканини пародонта порівняно зі специфічними модуляторами активації транскрипційних чинників

піролідиндитіокарбаматом амонію та диметилфумаратом може компенсуватися більш виграним профілем безпеки рослинних біофлавоноїдів.

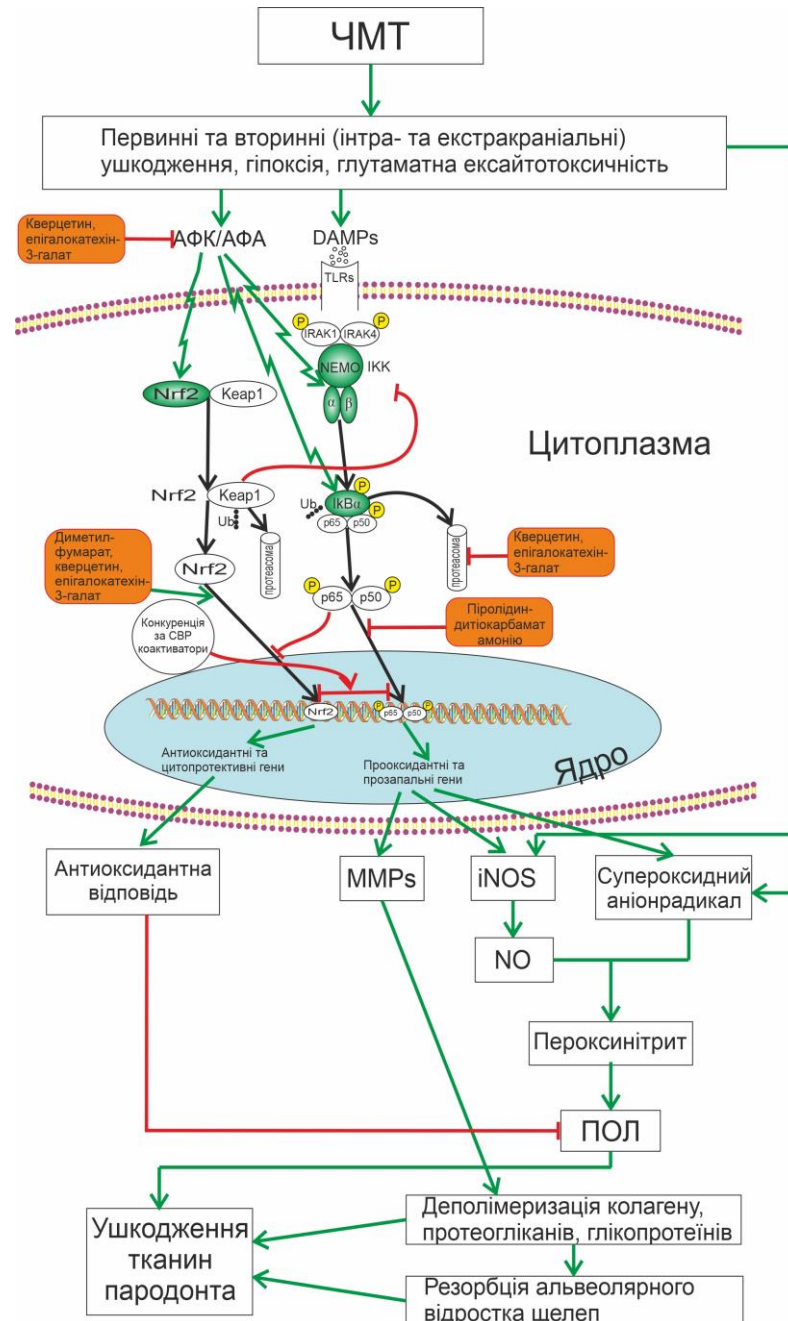


Рис. 6.1. Концептуальна схема розвитку окисно-нітративного стресу та деструкції сполучної тканини пародонта, пов'язаних з участю NF-κB і Nrf2-залежних сигнальних систем, у ранньому посттравматичному періоді після ЧМТ

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і розв'язання наукового завдання, що полягає у з'ясуванні ролі редокс-чутливих факторів транскрипції NF-κB та Nrf2 у механізмах розвитку окисно-нітрозативного стресу в тканинах пародонта та деструкції біополімерів його позаклітинного матриксу в ранньому посттравматичного періоду після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми середнього ступеня тяжкості.

1. Моделювання черепно-мозкової травми середнього ступеня тяжкості на відміну від «хибного» травмування викликає наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) системні прозапальні та прооксидантні зміни (збільшення у крові концентрації гострофазового білка – церулоплазмину – в 1.56 рази, $P < 0.001$, а також вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів – сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою – в 1.78 рази, $P < 0.001$) та локальні порушення окисного метаболізму в м'яких тканинах пародонта (зростання продукції супероксидного радикала всіма його головними джерелами – мікросомами в 1.52 рази, $P < 0.01$, мітохондріями в 1.94 рази, $P < 0.01$, та лейкоцитарною NADPH-оксидазою в 1.64 рази, $P < 0.01$; NO-синтазної активності за рахунок індукцйбельного ізоферменту в 1.66 рази, $P < 0.05$, при зменшенні активності конститутивних ізоформ в 1.85 рази, $P < 0.01$, з переходом її у неспряжений стан, що супроводжується зростанням концентрації пероксинітриду в 1.61 рази, $P < 0.01$, та концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, в 1.49 рази, $P < 0.001$, зменшенням антиоксидантного потенціалу та активності супероксиддисмутазно-каталазної системи).

2. Відтворення черепно-мозкової травми супроводжується зростанням наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) резорбції альвеолярних відростків щелеп (коефіцієнт оголення коренів молярів збільшується в 1.18 раза, $P < 0.01$), підвищенням процесів колагенолізу та деполімеризації протеогліканів і сіалоглікопротеїнів у м'яких і кістковій тканинах пародонта (відповідні значення концентрації вільного оксипроліну зростали вдвічі, $P < 0.001$, гексуранових кислот – у 1.55 та 1.60 раза, $P < 0.001$, N-ацетилнейрамінової кислоти – в 1.86 та 2.19 раза, $P < 0.001$).

3. Введення специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату відповідно) після моделювання черепно-мозкової травми значно зменшує наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) показники системної запальної відповіді в крові щурів (вміст церулоплазміну в 1.23 раза та 1.2 раза, $P < 0.001$, та концентрацію сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, в 1.76 та 1.7 раза, $P < 0.001$) та локальні порушення окисного метаболізму в м'яких тканинах пародонта (знижує продукцію супероксидного радикала мітросомами в 1.32 раза, $P < 0.01$, та 1.18 раза, $P < 0.05$, мітохондріями в 1.6 раза, $P < 0.001$, та 1.31 раза, $P < 0.01$, та лейкоцитарною NADPH-оксидазою в 1.41 раза, $P < 0.01$, та 1.28 раза, $P < 0.02$, NO-синтазну активність за рахунок індукцибельної ізоформи цього ферменту в 3.81 раза, $P < 0.001$, та 2.13 раза, $P < 0.01$, збільшує активність та спряження конститутивних NO-синтаз, обмежує концентрацію пероксинітриду в 1.41 та 1.37 раза, $P < 0.01$, та сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, в 1.32 та 1.26 раза, $P < 0.001$, підвищує загальний антиоксидантний потенціал, супероксиддисмутазну та каталазну активність).

4. Застосування специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF- κ B і Nrf2 (піролідиндитіокарбамату амонію та

диметилфумарату відповідно) після моделювання черепно-мозкової травми обмежує резорбцію альвеолярних відростків щелеп (зі зменшенням коефіцієнту оголення коренів молярів у 1.15 раза, $P < 0.01$, та 1.23 раза відповідно, $P < 0.001$), а також процеси деполімеризації макромолекул сполучної тканини пародонта (колагену, протеогліканів, глікопротеїнів), що супроводжується зменшенням у м'яких тканинах пародонта концентрації оксипроліну в 1.93 та 1.98 раза, $P < 0.001$, гексуронових кислот в 1.34 раза, $P < 0.01$, та 1.43 раза, $P < 0.001$, N-ацетилнейрамінової кислоти в 1.79 та 1.91 раза, $P < 0.001$, а у кістковій тканині пародонта – вмісту оксипроліну в 2.07 та 1.94 раза, $P < 0.001$, гексуронових кислот в 1.69 раза, $P < 0.01$, та 1.71 раза, $P < 0.001$, відповідно, N-ацетилнейрамінової кислоти в 2.15 раза обидва, $P < 0.001$.

5. Введення рослинних біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину після моделювання ЧМТ значно зменшує наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) показники системної запальної відповіді в крові щурів (вміст церулоплазміну в 1.15 та 1.17 раза, $P < 0.01$, та концентрацію сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, в 1.42 раза, $P < 0.01$, та 1.74 раза, $P < 0.001$) та локальні порушення окисного метаболізму в м'яких тканинах пародонта (знижує продукцію супероксидного радикала мітохондріями в 1.28 раза, $P < 0.02$, та 1.48 раза, $P < 0.001$, та лейкоцитарною NADPH-оксидазою в 1.25 раза, $P < 0.05$, та 1.43 раза, $P < 0.01$, індукцибельну NO-синтазну активність в 1.71 раза, $P < 0.05$, та 3.02 раза, $P < 0.01$, збільшує у них активність та спряження cNOS, знижує концентрацію пероксинітриду в 1.29 раза, $P < 0.02$, та 1.47 раза, $P < 0.01$, та концентрацію сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, в 1.22 та 1.32 раза, $P < 0.001$, підвищує загальний антиоксидантний потенціал, супероксиддисмутазну та каталазну активність). Застосування кверцетину за умов експерименту (на відміну від епігалокатехіну-3-галату) також знижує в 1.31 раза,

$P < 0.01$, вироблення супероксидного радикала мітросомами (ендоплазматичним ретикулумом та NO-синтазою).

6. Застосування рослинних біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину після моделювання черепно-мозкової травми обмежує резорбцію альвеолярних відростків щелеп (зі зменшенням коефіцієнту оголення коренів молярів в 1.11 раза, $P < 0.02$, та 1.16 раза, $P < 0.01$), а також процеси деполімеризації макромолекул сполучної тканини пародонта (колагену, протеогліканів, глікопротеїнів), що супроводжується зменшенням у м'яких тканинах пародонта концентрації оксипроліну в 1.58 та 1.53 раза, $P < 0.001$, гексуронової кислоти в 1.15 раза, $P < 0.001$, та 1.26 раза, $P < 0.01$, N-ацетилнейрамінової кислоти в 1.44 раза, $P < 0.01$, та 1.54 раза, $P < 0.001$, а у кістковій тканині пародонта – вмісту оксипроліну в 1.52 раза обидві групи, $P < 0.001$, гексуронової кислоти в 1.42 та 1.47 раза, $P < 0.001$, N-ацетилнейрамінової кислоти в 1.59 та 1.71 раза відповідно, $P < 0.001$.

7. Використання епігалокатехіну-3-галату за умов експерименту у меншій мірі обмежує вироблення супероксидного радикала мітохондріями та активність індукцибельної NO-синтази у м'яких тканинах пародонта, ніж це забезпечує специфічний інгібітор активації NF- κ B – піролідиндитіокарбамат амонію. При введенні епігалокатехіну-3-галату каталазна активність у м'яких тканинах пародонта вірогідно поступається показнику груп з використанням піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату, а концентрація вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів у крові вірогідно перевищує результат групи з введенням кверцетину.

8. Введення епігалокатехіну-3-галату та кверцетину за умов експерименту менш ефективно пригнічує деполімеризацію макромолекул сполучної тканини м'яких структур пародонта, ніж застосування специфічних модуляторів активації транскрипційних

чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату). Проте вплив цих біофлавоноїдів на процеси деполімеризації протеогліканів та сіалоглікопротеїнів у кістковій тканині пародонта суттєво не відрізняється від такого при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аветисян АА. Клиника и терапия хронического генерализованного пародонтита у пациентов пожилого возраста [автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук]. Москва, Институт повышения квалификации Федерального Медико-Биологического агентства; 2008. 24 с.

2. Акімов ОЄ, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Міщенко АВ, Соловійова НВ, Катрушов ОВ, Костенко ВО. Спосіб експериментальної терапії хронічного пародонтиту за умов системної запальної відповіді. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Вип. № 8. 2022. Реєстр. № 120/8/22. С.150

3. Акімов ОЄ, Костенко ВО. Оксидативно-нітрозативний стрес і методи його дослідження. Львів: Магнолія; 2022. 152 с.

4. Акімов ОЄ, Назаренко СМ, Таран ОВ, Костенко ВО, Катрушов ОВ, Соловійова НВ, Міщенко АВ, Гришко ЮМ, Денисенко СВ. Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, Вип. № 8. 2022. Реєстр. № 155/8/22. С.185-186.

5. Аль-Алавни СВ, Деньга ОВ. Влияние растительных полифенолов на иммунологические и биохимические показатели слюны при черепно-мозговой и лицевой травмах. Вісник стоматології. 2005;(5):39-41.

6. Аль-Алавни СВ. Использование биохимических показателей слюны и сыворотки крови для оценки эффективности лечения заболеваний пародонта у больных с сочетанной лицевой и легкой

закритої черепно-мозгової травмою. Современная стоматология. 2006;(1):71-73.

7. Аль-Алавни СВ. Лікування супутньої патології органів порожнини рота в хворих із щелепно-черепно-мозковою травмою [автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук]. Одеса, ДУ «Інститут стоматології АМН України»; 2008. 20 с.

8. Бауман СС, Шешукова ОВ. Вплив запальних захворювань шлунково-кишкового тракту на стан пародонту у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2019;19(4):118-122.

9. Богданов ОВ, Костенко ВО. Вплив інгібітора ядерної транслокації транскрипційного фактора κВ на окисний метаболізм у тканинах пародонта щурів за умов поєданого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2017;17(1):217-219.

10. Ван Дер Бийль П. Взаимосвязь заболеваний пародонта и сердечно-сосудистой системы. Пробл. стоматол. 2014;(6):4-8.

11. Вастьянов РС, Стоянов ОМ, Антоненко СА та ін. Патогенетичне значення порушення нейромедіаторної передачі при черепно-мозкової травми. Вісник морської медицини. 2016;(3):113-121.

12. Весніна ЛЕ, Шликова ОЛ, Ізмайлова ОВ та ін. Особливості NF-κВ-опосередкованої сигнальної трансдукції та розвиток системного запалення у пацієнтів із захворюваннями внутрішніх органів визначаються мікробним фактором та індивідуальною реактивністю організму (огляд власних досліджень). Пробл. екол. і мед. 2015;19(3-4):23-30.

13. Гасюк НВ, Єрошенко ГА. Характеристика поліморфних варіантів ядерного фактора транскрипції NF-κВ1 як предикторів

розвитку генералізованого пародонтиту. Галицьк. лік. вісн. 2015;(3, ч. 1):13-16.

14. Гоженко АІ, Гришко ЮМ. Функціонально-метаболический континуум: фізіологія і патологія. Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс»; 2020. 200 с.

15. Елинская АН, Костенко ВА. Роль транскрипционного фактора STAT-3 в деструкции белков соединительной ткани пародонта крыс в условиях липополисахарид-индуцированного системного воспалительного ответа. Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. ст. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т». Гродно: ГрГМУ; 2018;(8):24-33.

16. Ельский ВН, Зяблицев СВ. Моделирование черепно-мозговой травмы. Донецк: Новый мир; 2008. 140 с.

17. Ельский ВН. Патопфизиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы. Донецк: Новый мир; 2004. 200 с.

18. Ельский ВН. Нейрогормональные регуляторные механизмы при черепно-мозговой травме. Донецк: Новый мир; 2008. 240 с.

19. Єлінська АМ, Костенко ВО. Вплив інгібітора транскрипційного фактора STAT-3 на показники окисно-нітрозативного стресу в тканинах пародонта щурів за умов системного введення ліпополісахариду. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2018;18(4):102-106.

20. Єлінська АМ, Костенко ВО. Вплив інгібітора транскрипційного чинника AP-1 на вільнорадикальне окиснення та антиоксидантний захист у тканинах пародонта щурів за умов системного введення ліпополісахариду *Salmonella typhi*. Актуальні проблеми

сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2018;18(3):175-179.

21. Єлінська АМ, Костенко ВО. Вплив інгібітора фактора транскрипції AP-1 на деполімеризацію білків сполучної тканини пародонта щурів за умов системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2018;18(2):335-339.

22. Єлінська АМ, Костенко ВО. Механізми дезорганізації сполучної тканини пародонта щурів за умов системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2018;18(1):175–177.

23. Єлінська АМ, Костенко ВО. 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*. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2020;20(1):13-18.

24. Єлінська АМ, Назаренко СМ, Костенко ВО. Кверцетин обмежує розвиток окисно-нітрозативного стресу в тканинах пародонта за умов відтворення різних моделей системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2019;19(4):83-87.

25. Єлінська АМ, Старченко П, Костенко ВО. Вплив модуляторів редоксчутливих транскрипційних чинників на патоморфологічні зміни пародонта щурів за умов системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2019;19(3): 127-132.

26. Єлінська АМ, Швайковська ОО, Костенко ВО. Вплив епігалокатехіну-3-галату на продукцію активних форм кисню і азоту в

тканинах пародонта та слинних залоз щурів за умов системної запальної відповіді. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2018;(1):32-38.

27. Єлінська АМ, Швайковська ОО, Костенко ВО. Вплив піролідиндитіокарбамату амонію на продукцію активних форм кисню і азоту в тканинах пародонта та слинних залоз щурів за умов системного введення ліпополісахариду *Salmonella typhi*. Фізіол. журн. 2018;64(5):63-69.

28. Єлінська АМ. Роль редоксчутливих факторів транскрипції у розвитку дизрегуляторної патології пародонта та шляхи її експериментальної терапії [автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук]. Харків, Харківський національний медичний університет; 2021. 44 с.

29. Жилияєв СО. Експериментальне обґрунтування використання препаратів кверцетину в різних лікарських формах при черенно-мозковій травмі [автореф. дис. на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук]. Харків, Національний фармацевтичний університет, 2014. 21 с.

30. Забенько ЄЮ. Морфофункціональні зміни в головному мозку мишей після повторюваної легкої черепно-мозкової травми та їх корекція корвітином [дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук]. Київ, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України; 2020. 123 с.

31. Залесский ВН, Великая НВ, Омельчук СТ. Детоксикационное питание: молекулярные основы редокс-зависимой регуляции функционального состояния мезенхимальных и раковых стволовых клеток ингредиентами пицци: монография. Винница: Нова книга; 2021. 544 с.

32. Залесский ВН, Великая НВ, Омельчук СТ. Противовоспалительное питание в профилактике и лечении

хронических неинфекционных (в том числе опухолевых) заболеваний человека. Молекулярные защитные механизмы биоактивных компонентов пищи: монография. Винница: Нова книга; 2014. 736 с.

33. Зябліцев СВ, Єльський ВМ. Синдроми травматичної хвороби при черепно-мозковій травмі. Краматорськ: Каштан; 2020. 264 с.

34. Зябліцев СВ, Юзьків ЯС. Механізми запальних та автоімунних реакцій при черепно-мозковій травмі. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2016;(3):34-38.

35. Кайдашев ПІ, редактор. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині. Полтава; 2003. 320 с.

36. Ковальова Ю, Костенко ВО. Вплив інгібіторів транскрипційного чинника каппа В на метаболічні та структурні порушення кісткової тканини за умов поєданого надлишкового надходження фториду та нітрату натрію. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2019;19(1):65-70.

37. Кондаков ЕН, Кривецкий ВВ. Черепно-мозговая травма: руководство. СПб.: СпецЛит.; 2002. 380 с.

38. Королюк МА, Иванова ЛИ, Майорова ИГ. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело.1988;(1):16-19.

39. Костенко ВО, Акімов ОС, Рябушко РМ, Гутнік ОМ, Волкова ОА, Назаренко СМ, Нестуля КІ, Таран ОВ, Романцева ТО, Моргун ЄО. Низько- та високоступеневі фенотипи системної запальної відповіді: спільні механізми та відмінності. Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19: матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р.). Тернопіль: ТНМУ; 2022. С. 42-43.

40. Костенко ВО, Акімов ОС, Рябушко РМ, Гутнік ОМ, Назаренко СМ, Нестуля КІ, Таран ОВ, Романцева ТО, Моргун ЄО. Модуляція редокс-чутливих транскрипційних факторів поліфенолами як засіб

патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р.). Тернопіль; 2022. С. 33.

41. Костенко ВО, Єлінська АМ, Ковальова Ю, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Дизрегуляторні механізми окисно-нітрозативного стресу в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доп. VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (13-15 травня 2020 р.). Одеса; 2020. Т.1. С. 255-256.

42. Костенко ВО, Єлінська АМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Редоксчутливі транскрипційні фактори як детермінанти патологічного системогенезу. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: II Науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю (Харків, 21 листопада 2019 р.): тези доп. – Харків: Вид-во НФаУ; 2019. С. 149-150.

43. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Модулятори редоксчутливих транскрипційних чинників як засоби контролю формування патологічної системи на молекулярному рівні. Бюл. XVIII читань ім. В.В. Підвисоцького (м. Одеса, 21–22 травня 2019 р.). Одеса; 2019. С. 100-101.

44. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, заявник і патентовласник. Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу. Патент України 131230; заявл. 25.06.2018; опубл. 10.01.2019, бюл. № 1/2019.

45. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Роль редоксчутливих чинників транскрипції в патогенезі дизрегуляторної патології. Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми»: науково-практична конференція з міжнародною участю (м. Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р.). Івано-Франківськ; 2019. С. 28-29.

46. Костенко ВО, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Поліфенол епігалокатехін-3-галат як засіб корекції метаболічних наслідків системної запальної відповіді. Перші читання, присвячені Д.О. Альперну «Актуальні питання патологічної фізіології» (Харків, 26 березня 2021 р.): матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (до 150-річчя кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д.О. Альперна). Харків: ХНМУ; 2021. С. 74.

47. Костенко ВО, Цебржинський ОІ. Продукція супероксидного аніон-радикала та оксиду азоту у тканині нирок після хірургічного втручання. Фізіол. журн. 2000; 46(5):56-62.

48. Кузенко ЄВ, Романюк АМ. Запальні захворювання пародонта: патогенез та морфогенез: монографія. Суми: Сумський державний університет; 2016. 137 с.

49. Куценко ЛА, Кайдашев ИП. Место церулоплазмينا среди белков острой фазы как маркера системного воспаления. Лабораторна діагностика. 2011;(3):59-68.

50. Ларионов ЕВ, Глыбина ТА. Роль сульфатированных гликозаминогликанов (сГАГ) в физиологии и патофизиологии тканей пародонта. Стоматол. сегодня. 2007;(2):52-53.

51. Ляшенко ЛІ, Денисенко СВ, Костенко ВО. Роль транскрипційного ядерного фактора κВ у механізмах порушень

вільнорадикальних процесів і дезорганізації сполучної тканини пародонта за умов експериментального метаболічного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2014;14,(1):97-100.

52. Ляшенко ЛІ, Костенко ВО. Роль NF-κB-опосередкованої дії NO-синтаз у дезорганізації сполучної тканини пародонта за умов експериментального метаболічного синдрому. Заг. патол. та патол. фізіол. 2013;8(3):53-57.

53. Максютіна НІ, Мойбенко АА, Мохорт НА и др. Биофлавоноиды как органопротекторы (кверцетин, корвитин, квертин). К.: Наукова думка; 2012. 274 с.

54. Матрос-Таранец ІН, Никаноров ЮА, Альваамлех АІ и др. Инфраструктура, предпосылки возникновения, лечение осложненных травм челюстно-лицевой области. Вісн. стоматології. 2003;1(спец. вип.):98-103.

55. Меньщикова ЕБ, Ланкин ВЗ, Кандалинцева НВ. Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине: монография. Saarbrücken: Lap Lambert Academic Publ.; 2012. 496 с.

56. Назаренко СМ, Костенко ВО. Модулятори факторів транскрипції NF-капа В та Nrf2 як засоби обмеження деструкції позаклітинного матриксу пародонта щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2022;22(2):71-75.

57. Назаренко СМ, Костенко ВО. Роль специфічних транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 у механізмах розвитку оксидативно-нітрозативного стресу після експериментальної черепно-мозкової травми. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2022;22(3-4):156-160.

58. Непорада КС, Берегова ТВ, Сухомлин АА та ін. Розвиток оксидативного стресу органів порожнини рота за різних умов. Південноукр. мед. наук. журн. 2017;(18);81-84.

59. Непорада КС, Берегова ТВ, Сухомлин АА та ін. Розвиток протеолітичного дисбалансу в тканинах органів порожнини рота. Мед. форум. 2017;(12):103-106.

60. Непорада КС, Берегова ТВ, Сухомлин АА та ін. Роль NO-ергічної системи в регуляції органів порожнини рота. Південноукр. мед. наук. журн. 2016;(15):63-67.

61. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера; 2002. 312 с.

62. Скикевич МГ, Аветиков ДС, Анмар Халаф, Саадат Ахмад Самир. Челюстно-лицевая травма и состояние ЛОР-органов у больных с черепно-мозговой травмой. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2012;12(4):48-50.

63. Сукманський ОІ, Горохівський ВН. Глікозаміноглікани (ГАГ) і кісткова тканина. Вісн. стоматол. 2009;(3):113-118.

64. Таран ОВ, Назаренко СМ, Гутнік ОМ, Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Роль редоксчутливих транскрипційних чинників у патогенезі метаболічних розладів за умов травматичного процесу та системної запальної відповіді. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: тези доповідей IV Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю (Харків, 18 листопада 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 265- 266.

65. Теблоева ЛМ, Гуревич КГ. Остеоиммунология и пародонтит. Патол. физиол. и эксперим. тер. 2014;(3):67-72.

66. Тетянец СС. Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови. Лабор. дело. 1985;(1):61-62.

67. Френкель ЮД, Гутнік ОМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС, Костенко ВО. Поліфеноли як засоби корекції системної запальної відповіді в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.). Одеса; 2021. Т.2. С. 207-208.

68. Френкель ЮД, Зюзін ВО, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив епігалокатехін-3-галату та кверцетину на утворення активних форм кисню та азоту в печінці щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті. Фізіол. журн. 2022; 68(1):20-27.

69. Френкель ЮД, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС. Перспективи застосування біофлавоноїдів – модуляторів транскрипційних факторів як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: III науково-практичної конференції з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 12 травня 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 168-169.

70. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Вплив біофлавоноїдів на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу в головному мозку щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2021;15(6):406-413.

71. Френкель ЮД, Черно ВС, Костенко ВО. Поліфеноли як засоби корекції оксидативно-нітрозативного стресу в скелетних м'язах щурів за умов експериментального метаболічного синдрому. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;21(4):164-168.

72. Хлисту́н НЛ. Лікувальний ефект кверцетину і гіалуронової кислоти при дії на ясна ліпополісахариду. Вісн стоматол. 2014;(1):8-13.

73. Хміль ДО, Костенко ВО. Вплив L-аргініну та корвітину на окисно-нітрозативний стрес у шкірі щурів за умов підвищеного вмісту нітрату натрію. Фізіол. журн. 2017;63(6):53-59.

74. Худик АК. Аналіз особливостей травматичних ушкоджень середньої зони обличчя. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(5):240–247.

75. Худик АК, Кочина МЛ, Фірсов ОГ. Система підтримки прийняття рішень лікарем щодо вибору методу лікування переломів середньої зони обличчя. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(3):238–249.

76. Чайка АВ, Забенько ЕЮ, Лабунец ИФ, Пивнева ТА. Черепно-мозговая травма: патогенез, экспериментальные модели, перспективы клеточной терапии. Клітинна та органна трансплантологія. 2017;5(2):200-216.

77. Шабанов ПД, Зарубина ИВ. Гипоксия и антигипоксантаы, в фокусе черепно-мозговая травма. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019;(1):7-16.

78. Шаблій ВФ, Аль-Алавни СВ. Лечебно-профилактические свойства фитоадаптогенов в комплексном лечении больных с сочетанной черепно-мозговой и лицевой травмой. Вісник стоматології. 2007;(5):34-37.

79. Шараев ПН, Пишков ВН, Соловьева НИ и др. Метод определения гликозаминогликанов в биологических жидкостях. Лаб. дело. 1987;(5):330-332.

80. Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Вплив індукторів транскрипційного чинника NRF2 на вільнорадикальні процеси у щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020; 5(4):117-123.

81. Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Вплив модуляторів редоксчутливих транскрипційних чинників на неврологічний дефіцит у щурів після відтворення черепно-мозкової травми. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2020; 20(2):198-202.

82. Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Пригнічення транскрипційних чинників NF карра В та AP-1 обмежує розвиток окисно-нітрозативного стресу в тканині великих півкуль головного мозку щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2020;20(1):80-85.

83. Явтушенко ІВ, Левков АА, Костенко ВО. Зміни поведінкових реакцій щурів після відтворення черепно-мозкової травми та їхня корекція модуляторами транскрипційних чинників. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2020; 20(4):157-162.

84. Явтушенко ІВ, Назаренко СМ, Таран ОВ. Вплив кверцетину на вільнорадикальні процеси в організмі щурів при відтворенні різних моделей травматичної хвороби. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: тези доповідей II Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (15 травня 2020 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 232-233.

85. Явтушенко ІВ. Роль транскрипційних чинників у патогенезі вільнорадикальних розладів у головному мозку при експериментальній черепно-мозковій травмі [дисертація на здобуття ступеня доктора філософії зі спеціальності 222 «Медицина»]. Полтава, Полтавський державний медичний університет; 2021. 217 с.

86. Aboodi GM. Oxidative stress – a key player in periodontal disease [thesis for Doctor of Philosophy Degree in Speciality Dentistry (Periodontics)]. Toronto, Faculty of Dentistry, University of Toronto; 2015. 159 p.
87. Abu-Amer Y. NF- κ B signaling and bone resorption. *Osteoporos Int.* 2013;24(9):2377-2386.
88. Adelaja A, Hoffmann A. Signaling Crosstalk Mechanisms That May Fine-Tune Pathogen-Responsive NF κ B. *Front Immunol.* 2019 Jul 2;10:433.
89. Akimov OYe, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J.* 2016;88(6):70-75.
90. Ambili R, Janam P, Saneesh Babu PS et al. Differential expression of transcription factors NF- κ B and STAT3 in periodontal ligament fibroblasts and gingiva of healthy and diseased individuals. *Arch Oral Biol.* 2017 Oct;82:19-26.
91. 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;21(5):350-356.
92. Ambili R, Santhi WS, Janam P et al. Expression of activated transcription factor nuclear factor-kappaB in periodontally diseased tissues. *J Periodontol.* 2005;76:1148–1153.
93. Arabaci T, Cicek Y, Canakci V et al. Immunohistochemical and Stereologic Analysis of NF- κ B Activation in Chronic Periodontitis. *Eur J Dent.* 2010 Oct;4(4):454-461.
94. Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Aparicio-Trejo OE, Pedraza-Chaverri J. Mitochondrial Redox Signaling and Oxidative Stress in Kidney Diseases. *Biomolecules.* 2021;11(8):1144.

95. Arigbede AO, Babatope BO, Bamidele MK. Periodontitis and systemic diseases: A literature review. *J Indian Soc Periodontol*. 2012; 16(4):487-491.
96. Baird L, Yamamoto M. The Molecular Mechanisms Regulating the KEAP1-NRF2 Pathway. *Mol Cell Biol*. 2020 Jun 15;40(13):e00099-20.
97. Bathaie SZ, Tamanoi F, editors. *Natural Products and Cancer Signaling: Isoprenoids, Polyphenols and Flavonoids*. Academic Press / Elsevier; 2014. 282 p.
98. Bhattarai G, Poudel SB, Kook SH, Lee JC. Resveratrol prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis. *Acta Biomater*. 2016 Jan; 29:398-408.
99. 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.
100. Blennow K, Brody DL, Kochanek PM et al. Traumatic brain injuries. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Nov 17;2:16084.
101. Boone DR, Weisz HA, Willey HE et al. Traumatic brain injury induces long-lasting changes in immune and regenerative signaling. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214741.
102. Bottex-Gauthier C, Pollet S, Favier A, Vidal DR. The Rel/NF-kappa-B transcription factors: complex role in cell regulation. *Pathol Biol (Paris)*. 2002 Apr;50(3):204-211.
103. Bui FQ, Almeida-da-Silva CLC, Huynh B et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomed J*. 2019 Feb;42(1):27-35.
104. Bulua AC, Simon A, Maddipati R et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS). *J Exp Med*. 2011 Mar 14;208(3):519-33.

105. 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.

106. Carrizales-Sepúlveda EF, Ordaz-Farías A, Vera-Pineda R, Flores-Ramírez R. Periodontal Disease, Systemic Inflammation and the Risk of Cardiovascular Disease. *Heart Lung Circ.* 2018 Nov;27(11):1327-1334.

107. Cassuto J, Dou H, Czikora I et al. Peroxynitrite disrupts endothelial caveolae leading to eNOS uncoupling and diminished flow-mediated dilation in coronary arterioles of diabetic patients. *Diabetes.* 2014 Apr;63(4):1381-1393.

108. Cavrini F, Sambri V, Moter A et al. Molecular detection of *Treponema denticola* and *Porphyromonas gingivalis* in carotid and aortic atheromatous plaques by FISH: report of two cases. *J Med Microbiol.* 2005;54:93–96.

109. Chabicovsky M, Prieschl-Grassauer E, Seipelt J et al. Pre-clinical safety evaluation of pyrrolidine dithiocarbamate. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010 Sep;107(3):758-767.

110. Chabicovsky M, Prieschl-Grassauer E, Seipelt J et al. Pre-clinical safety evaluation of pyrrolidine dithiocarbamate. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;107(3):758-767.

111. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol* 2000. 2007;43:160-232.

112. Checa J, Aran JM. Reactive Oxygen Species: Drivers of Physiological and Pathological Processes. *J Inflamm Res.* 2020;13:1057-1073.

113. Checchi V, Maravic T, Bellini P et al. The Role of Matrix Metalloproteinases in Periodontal Disease. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(14):4923.

114. Chen CK, Wu YT, Chang YC. Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study. *Alzheimers Res Ther.* 2017 Aug 8;9(1):56.

115. Chen L, Zhang H-Y. Cancer Preventive Mechanisms of the Green Tea Polyphenol (-)-Epigallocatechin-3-gallate. *Molecules.* 2007; 12(5):946-957.

116. Chen W, Druhan LJ, Chen CA et al. Peroxynitrite induces destruction of the tetrahydrobiopterin and heme in endothelial nitric oxide synthase: transition from reversible to irreversible enzyme inhibition. *Biochemistry.* 2010;49(14):3129-3137.

117. Chen X, Hu C, Wang G et al. Nuclear factor- κ B modulates osteogenesis of periodontal ligament stem cells through competition with β -catenin signaling in inflammatory microenvironments. *Cell Death Dis.* 2013;4:e510.

118. Chen YW, Chen KL, Chen CH et al. Pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC)/Cu complex induces lung epithelial cell apoptosis through mitochondria and ER-stress pathways. *Toxicol Lett.* 2010 Dec 15;199(3):333-340.

119. 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.

120. Chiu AV, Saigh MA, McCulloch CA, Glogauer M. The Role of Nrf2 in the Regulation of Periodontal Health and Disease. *J Dent Res.* 2017 Aug; 96(9):975-983.

121. Chiu CC, Liao YE, Yang LY, et al. Neuroinflammation in animal models of traumatic brain injury. *J Neurosci Methods.* 2016;272:38-49.

122. Chung L, Dinakarandian D, Yoshida N et al. Collagenase unwinds triple-helical collagen prior to peptide bond hydrolysis. *EMBO J.* 2004;23(15):3020-3030.

123. Clare B. Inflammasome activation by Salmonella. *Curr Opin Microbiol.* 2021 Dec;64:27-32.

124. Correa W, Heinbockel L, Martinez-de-Tejada et al. Synthetic Anti-lipopolysaccharide Peptides (SALPs) as Effective Inhibitors of Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMPs). *Adv Exp Med Biol.* 2019;1117:111-129.

125. Dahiya P, Kamal R, Gupta R et al. Reactive oxygen species in periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* 2013;17(4):411-416.

126. Demkovych AYe, Bondarenko YuI, Machogan VR. Pathomorphological changes of the periodontal complex in experimental bacterial-immune periodontitis and their correction by flavonol. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень.* 2018;6(2): 260-267.

127. Denzer I, Münch G, Friedland K. Modulation of mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases via activation of nuclear factor erythroid-2-related factor 2 by food-derived compounds. *Pharmacol Res.* 2016 Jan; 103:80-94.

128. Dias IHK, Chapple ICL, Milward M et al. Sulforaphane restores cellular glutathione levels and reduces chronic periodontitis neutrophil hyperactivity in vitro. *PLoS ONE.* 2013;8(6):e66407.

129. Dinkova-Kostova AT, Kostov RV, Kazantsev AG. The role of Nrf2 signaling in counteracting neurodegenerative diseases. *FEBS J.* 2018 Oct;285(19):3576-3590.

130. Dioguardi M, Crincoli V, Laino L et al. The Role of Periodontitis and Periodontal Bacteria in the Onset and Progression of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2020 Feb 11;9(2):495.

131. Dioguardi M, Troiano G, Laino L et al. ProTaper and WaveOne systems three-dimensional comparison of device parameters after the shaping

technique. A micro-CT study on simulated root canals. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015;8:17830–17834.

132. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002;82:47–95.

133. Du X, Yu J, Sun, X et al. Impact of epigallocatechin-3-gallate on expression of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 and γ -glutamyl cysteine synthetase genes in oxidative stress-induced mouse renal tubular epithelial cells. *Mol Med Rep.* 2018;17. 10.3892/mmr.2018.8798.

134. Edwards JR, Mundy GR. Advances in osteoclast biology: Old findings and new insights from mouse models. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:235–243.

135. Elter JR, Offenbacher S, Toole JF, Beck JD. Relationship of periodontal disease and edentulism to stroke/TIA. *J Dent Res.* 2003;82:998–1001.

136. Esteras N, Dinkova-Kostova AT, Abramov AY. Nrf2 activation in the treatment of neurodegenerative diseases: a focus on its role in mitochondrial bioenergetics and function. *Biol Chem.* 2016 May; 397(5):383–400.

137. Farah R, Haraty H, Salame Z et al. Salivary biomarkers for the diagnosis and monitoring of neurological diseases. *Biomed J.* 2018;41:63–87.

138. Frenkel YuD, Chernov VS, Kostenko VO. Nrf2 induction alleviates metabolic disorder and systemic inflammatory response in rats under a round-the-clock lighting and high-carbohydrate-lipid diet. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases.* 2022;29(2):194-201.

139. Furfaro AL, Traverso N, Domenicotti C et al. The Nrf2/HO-1 Axis in Cancer Cell Growth and Chemoresistance. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:1958174.

140. Ghizoni JS, Taveira LA de A, Garlet GP et al. Increased levels of *Porphyromonas gingivalis* are associated with ischemic and hemorrhagic

cerebrovascular disease in humans: an in vivo study. *J Appl Oral Sci.* 2012;20:104–112.

141. Glushakova OY, Johnson D, Hayes RL. Delayed increases in microvascular pathology after experimental traumatic brain injury are associated with prolonged inflammation, blood-brain barrier disruption, and progressive white matter damage. *J Neurotrauma.* 2014 Jul 1;31(13):1180-1193

142. Gölz L, Memmert S, Rath-Deschner B et al. Hypoxia and *P. gingivalis* synergistically induce HIF-1 and NF- κ B activation in PDL cells and periodontal diseases. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:438085.

143. Grau AJ, Becher H, Ziegler CM et al. Periodontal disease as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ.* 2004;35:496–501.

144. Grover HS, Kapoor S, Saksena N. Periodontal proteomics: wonders never cease! *Int J Proteomics.* 2013;2013:850235.

145. Gupta S, Hastak K, Afaq F et al. Essential role of caspases in epigallocatechin-3-gallate-mediated inhibition of nuclear factor kappa B and induction of apoptosis. *Oncogene.* 2004 Apr 1;23(14):2507-2522.

146. Haarbauer-Krupa J, Pugh MJ, Prager EM et al. Epidemiology of Chronic Effects of Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2021 Dec;38(23):3235-3247.

147. Häcker H, Karin M. Regulation and function of IKK and IKK-related kinases. *Sci STKE.* 2006 Oct 17;2006(357):re13.

148. Harder B, Jiang T, Wu T et al. Molecular mechanisms of Nrf2 regulation and how these influence chemical modulation for disease intervention. *Biochem Soc Trans.* 2015;43(4):680-686.

149. Hasiuk NV, Vesnina LE, Shlykova OA, Izmailova OV. Pathogenic mechanisms of generalized periodontitis from the position of polymorphism of nuclear transcription factor NF- κ B1. *Int J Med Med Res.* 2017;(1):41–46.

150. Hasturk H, Kantarci A, Van Dyke TE. Oral inflammatory diseases and systemic inflammation: role of the macrophage. *Front Immunol.* 2012;3:118.

151. High Level Expert Group on Biology and Society, European Science Foundation, Strasbourg, France. European Science Foundation policy briefing: use of animals in research. *Altern Lab Anim.* 2000 Nov-Dec;28(6):743-749.

152. Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun;45 Suppl 20:S28-S43.

153. Hosomi N, Aoki S, Matsuo K et al. Association of serum anti-periodontal pathogen antibody with ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34:385–392.

154. Hu P, Huang P, Chen MW. Curcumin attenuates cyclooxygenase-2 expression via inhibition of the NF- κ B pathway in lipopolysaccharide-stimulated human gingival fibroblasts. *Cell Biol Int.* 2013;37:443–448.

155. Hyeon S, Lee H, Yang Y, Jeong W. Nrf2 deficiency induces oxidative stress and promotes RANKL-induced osteoclast differentiation. *Free Radic Biol Med.* 2013 Dec;65:789-799.

156. Iaccarino C, Carretta A, Nicolosi F, Morselli C. Epidemiology of severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci.* 2018 Oct;62(5):535-541.

157. Jacome T, Tatum D. Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) Score Independently Predicts Poor Outcome in Isolated Traumatic Brain Injury. *Neurocritical Care.* 2018, 28(1):110-116

158. Jain P, Hassan N, Khatoon K et al. Periodontitis and Systemic Disorder-An Overview of Relation and Novel Treatment Modalities. *Pharmaceutics.* 2021;13(8):1175.

159. Janket S-J, Baird AE, Chuang S-K, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95:559–569.

160. Jimenez M, Krall EA, Garcia RI et al. Periodontitis and incidence of cerebrovascular disease in men. *Ann Neurol*. 2009;66:505–512.

161. Jimi E, Takakura N, Hiura F et al. The Role of NF- κ B in Physiological Bone Development and Inflammatory Bone Diseases: Is NF- κ B Inhibition “Killing Two Birds with One Stone”? *Cells*. 2019; 8(12):1636.

162. Joshipura KJ, Hung H-C, Rimm EB et al. Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. *Stroke J Cereb Circ*. 2003;34:47–52.

163. Jotwani R, Moonga BS, Gupta S, Cutler CW. Nuclear factor-kappaB p50 subunits in chronic periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-pulsed dendritic cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1192:278–285.

164. Kabadi SV, Faden AI. Neuroprotective strategies for traumatic brain injury: improving clinical translation. *Int J Mol Sci*. 2014 Jan 17;15(1):1216-36.

165. Kabe Y, Ando K, Hirao S et al. Redox regulation of NF-kappaB activation: distinct redox regulation between the cytoplasm and the nucleus. *Antioxid Redox Signal*. 2005 Mar-Apr;7(3-4):395-403.

166. Kamer AR, Craig RG, Dasanayake AP et al. Inflammation and Alzheimer’s disease: Possible role of periodontal diseases. *Alzheimer’s Dement. J Alzheimer’s Assoc*. 2008;4:242–250.

167. Kamer AR, Dasanayake AP, Craig RG et al. Alzheimer’s disease and peripheral infections: The possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *J Alzheimer’s Dis JAD*. 2008;13:437–449.

168. Kang CH, Choi YH, Moon SK et al. Quercetin inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV2 microglial cells by suppressing the NF- κ B pathway and activating the Nrf2-dependent HO-1 pathway. *Int Immunopharmacol*. 2013 Nov; 17(3):808-813.

169. Kang IS, Kim C. NADPH oxidase gp91phox contributes to RANKL-induced osteoclast differentiation by upregulating NFATc1. *Sci Rep.* 2016 Nov 29;6:38014.

170. Kanlaya R, Khamchun S, Kapincharanon C et al. Protective effect of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) via Nrf2 pathway against oxalate-induced epithelial mesenchymal transition (EMT) of renal tubular cells. *Sci Rep.* 2016; 6: 30233.

171. Kansanen E, Kuosmanen SM, Leinonen H, Levonen AL. The Keap1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer. *Redox Biol.* 2013 Jan 18;1(1):45-49.

172. Kanzaki H, Shinohara F, Kajiya M et al. Nuclear Nrf2 induction by protein transduction attenuates osteoclastogenesis. *Free Radic Biol Med.* 2014 Dec;77:239-248.

173. Kanzaki H, Shinohara F, Kajiya M, Kodama T. The Keap1/Nrf2 protein axis plays a role in osteoclast differentiation by regulating intracellular reactive oxygen species signaling. *J Biol Chem.* 2013;288(32):23009-23020.

174. Kataoka K, Ekuni D, Tomofuji T et al. Visualization of Oxidative Stress Induced by Experimental Periodontitis in Keap1-Dependent Oxidative Stress Detector-Luciferase Mice. *Int J Mol Sci.* 2016;17(11):1907.

175. Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity.* 2011 May 27;34(5):637-650.

176. Kempuraj D, Thangavel R, Natteru PA et al. Neuroinflammation Induces Neurodegeneration. *J Neurol Neurosurg Spine.* 2016;1:1003.

177. Khader YS, Albashaireh ZSM, Alomari MA. Periodontal diseases and the risk of coronary heart and cerebrovascular diseases: a meta-analysis. *J Periodontol.* 2004;75:1046–1053.

178. Kida Y, Kobayashi M, Suzuki T et al. Interleukin-1 stimulates cytokines, prostaglandin E2 and matrix metalloproteinase-1 production via

activation of MAPK/AP-1 and NF-kappaB in human gingival fibroblasts. *Cytokine*. 2005;29:159–168.

179. Kietadisorn R, Juni RP, Moens AL. Tackling endothelial dysfunction by modulating NOS uncoupling: new insights into its pathogenesis and therapeutic possibilities. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 Mar 1;302(5):E481-495.

180. Kim H-D, Sim S-J, Moon J-Y et al. Association between periodontitis and hemorrhagic stroke among Koreans: a case-control study. *J Periodontol*. 2010;81:658–665.

181. Kim Y, Kim CS, Joe Y et al. Quercetin Reduces Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Muscle Atrophy by Upregulation of Heme Oxygenase-1. *J Med Food*. 2018 Jun;21(6):551-559.

182. Kothari SF, Nascimento GG, De Caxias FP et al. Changes in oral health related quality of life and its associated factors in individuals with brain injury. *Brain Inj*. 2021 May 12;35(6):718-724.

183. Kothari SF, Nascimento GG, Jakobsen MB et al. Periodontitis and orofacial health-related systemic impairment in patients with brain injury: a factor analysis approach. *Brain Inj*. 2021 Jan 5;35(1):96-102.

184. Kothari SF, Nascimento GG, Jakobsen MB et al. Effectiveness of Standard Oral Care Plan During Hospital Stay in Individuals With Brain Injury. *Front Neurol*. 2021 Dec 15;12:714167.

185. Kozaeva R, Klymenko MO, Katrushov OV, Kostenko VO. Bioflavonoids as agents for correcting nitro-oxidative stress and salivary gland functions in rats exposed to alcohol during modeled lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *Wiad Lek*. 2022;75(3):685-690.

186. Kozaeva R, Klymenko MO, Kostenko VO. Resveratrol inhibits reactive oxygen and nitrogen species formation in rats' salivary glands and their functions under alcohol exposure and lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *PharmacologyOnline*. 2021;3:106-115.

187. Kozarov E, Sweier D, Shelburne C et al. Detection of bacterial DNA in atheromatous plaques by quantitative PCR. *Microbes Infect.* 2006;8:687–693.

188. Kumar PS. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. *J Physiol.* 2017 Jan 15;595(2):465-476.

189. Lafon A, Tala S, Ahossi V et al. Association between periodontal disease and non-fatal ischemic stroke: a case-control study. *Acta Odontol Scand.* 2014;72:687–693.

190. Lai WW, Hsu SC, Chueh et al. Quercetin inhibits migration and invasion of SAS human oral cancer cells through inhibition of NF- κ B and matrix metalloproteinase-2/-9 signaling pathways. *Anticancer Res.* 2013 May;33(5):1941-1950.

191. Lambert AJ, Brand MD. Reactive oxygen species production by mitochondria. *Methods Mol Biol.* 2009;554:165–181.

192. Lambeth JD, Neish AS. Nox enzymes and new thinking on reactive oxygen: a double-edged sword revisited. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:119–145.

193. Lamont RJ, Yilmaz O. In or out: the invasiveness of oral bacteria. *Periodontol 2000.* 2002;30:61–69.

194. Lauer-Fields JL, Juska D, Fields GB. Matrix metalloproteinases and collagen catabolism. *Biopolymers.* 2002;66(1):19-32.

195. Lee H-J, Garcia RI, Janket S-J et al. The association between cumulative periodontal disease and stroke history in older adults. *J Periodontol.* 2006;77:1744–1754.

196. Lee Y-L, Hu H-Y, Huang N et al. Dental prophylaxis and periodontal treatment are protective factors to ischemic stroke. *Stroke.* 2013;44:1026–1030.

197. Leira Y, López-Dequidt I, Arias S et al. Chronic periodontitis is associated with lacunar infarct: a case-control study. *Eur J Neurol.* 2016;23:1572–1579.

198. Leira Y, Seoane J, Blanco M et al. Association between periodontitis and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2017 Jan;32(1):43-53.

199. Li W, Khor TO, Xu C et al. Activation of Nrf2-antioxidant signaling attenuates NFkappaB-inflammatory response and elicits apoptosis. *Biochem Pharmacol.* 2008;76(11):1485-1489.

200. Lian H, Shim DJ, Gaddam SS et al. Ikb α deficiency in brain leads to elevated basal neuroinflammation and attenuated response following traumatic brain injury: implications for functional recovery. *Mol Neurodegener.* 2012 Sep 19;7:47.

201. Lingappan K. NF- κ B in Oxidative Stress. *Curr Opin Toxicol.* 2018;7:81-86.

202. Liu Y, Yang H, Wen Y et al. Nrf2 inhibits periodontal ligament stem cell apoptosis under excessive oxidative stress. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5).366–375.

203. Lou M, Chen X, Wang K et al. Increased intracranial pressure is associated with the development of acute lung injury following severe traumatic brain injury. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Jul;115(7):904-908.

204. Lozano D, Gonzales-Portillo GS, Acosta S et al. Neuroinflammatory responses to traumatic brain injury: etiology, clinical consequences, and therapeutic opportunities. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Jan 8;11:97-106.

205. Luo JL, Kamata H, Karin M. IKK/NF-kappaB signaling: Balancing life and death – A new approach to cancer therapy. *J Clin Invest.* 2005;115:2625–2632.

206. Ma Q. Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2013;53:401-426.

207. Mahendra J, Parthiban PS, Mahendra L et al. Evidence linking the role of placental expressions of peroxisome proliferator-activated receptor- γ and nuclear factor-kappa B in the pathogenesis of preeclampsia associated with periodontitis. *J Periodontol.* 2016;87:962–970.

208. Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Periodontal Inflammation and Systemic Diseases: An Overview. *Front Physiol.* 2021 Oct 27;12:709438.

209. McGinn MJ, Povlishock JT. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Neurosurg Clin N Am.* 2016 Oct;27(4):397-407.

210. Milward MR, Chapple IL, Wright HJ et al. Differential activation of NF-kappaB and gene expression in oral epithelial cells by periodontal pathogens. *Clin Exp Immunol.* 2007;148:307–324.

211. Mirigian LS, Makareeva E, Koistinen et al. Collagen degradation by tumor-associated trypsins. *Arch Biochem Biophys.* 2013 Jul 15;535(2):111-114.

212. Miyatani F, Kuriyama N, Watanabe I et al. Relationship between Cnm-positive *Streptococcus mutans* and cerebral microbleeds in humans. *Oral Dis.* 2015;21:886–893.

213. Morganti-Kossmann MC, Rancan M, Otto VI et al. Role of cerebral inflammation after traumatic brain injury: a revisited concept. *Shock.* 2001 Sep; 16(3):165-177.

214. Mouzon BC, Bachmeier C, Ferro A et al. Chronic neuropathological and neurobehavioral changes in a repetitive mild traumatic brain injury model. *Ann Neurol.* 2014 Feb;75(2):241-254.

215. Mulero MC, Huxford T, Ghosh G. NF- κ B, I κ B, and IKK: Integral Components of Immune System Signaling. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1172:207-226.

216. Murphy MB, Medvedev AE. Long noncoding RNAs as regulators of Toll-like receptor signaling and innate immunity. *J Leukoc Biol.* 2016 Jun; 99(6):839-850.

217. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J.* 2009;417:1-13.

218. Mys LA, Strutynska NA, Strutynskiy VR, Sagach, VF. Activation of endogenous hydrogen sulfide synthesis inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and restores constitutive NO-synthase coupling in old rat heart. *Int J Physiol Pathophysiol.* 2018;9(1):59-67.

219. Nader A, Ghoreishizadeh A, Ayramlu H et al. Periodontal disease and risk of cerebral ischemic stroke. *J Neurol Sci Turk.* 2011;28:307–316.

220. Nair S, Barve A, Khor TO et al. Regulation of Nrf2- and AP-1-mediated gene expression by epigallocatechin-3-gallate and sulforaphane in prostate of Nrf2-knockout or C57BL/6J mice and PC-3 AP-1 human prostate cancer cells. *Acta Pharmacol Sin.* 2010;31:1223-1240.

221. Naismith RT, Wundes A, Ziemssen T et al. Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. *CNS Drugs.* 2020 Feb;34(2):185-196.

222. Nichols TC, Fischer TH, Deliargyris EN, Baldwin AS Jr. Role of nuclear factor-kappa B (NF-kappa B) in inflammation, periodontitis, and atherogenesis. *Ann Periodontol.* 2001;6:20–29.

223. Nicolau B, Castonguay G, Madathil S et al. Periodontal Diseases and Traumatic Dental Injuries in the Pediatric Population. *Pediatr Clin North Am.* 2018 Oct;65(5):1051-1061.

224. O'leary RA, Nichol AD. Pathophysiology of severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci.* 2018 Oct;62(5):542-548.

225. Oluwagbemigun K, Dietrich T, Pischon N et al. Association between number of teeth and chronic systemic diseases: a cohort study followed for 13 years. *PLoS One*. 2015;10:e0123879.

226. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:1271-1278.

227. Özmeriç N, Elgün S, Uraz A. Salivary arginase in patients with adult periodontitis. *Clin. Oral Investig*. 2000;4:21-24.

228. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene*. 1999;18:6853-6866.

229. Park SY, Park DJ, Kim YH et al. Schisandra chinensis α -isocubebenol induces heme oxygenase-1 expression through PI3K/Akt and Nrf2 signaling and has anti-inflammatory activity in *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *Int Immunopharmacol*. 2011 Nov;11(11):1907-1915.

230. Pennypacker KR, Kassed CA, Eidizadeh S et al. NF-kappaB p50 is increased in neurons surviving hippocampal injury. *Exp Neurol*. 2001 Dec; 172(2):307-319.

231. Perumal S, Antipova O, Orgel JP. Collagen fibril architecture, domain organization, and triple-helical conformation govern its proteolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(8):2824-2829.

232. Phillips JT, Hutchinson M, Fox R et al. Managing flushing and gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: Experiences of an international panel. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Jul;3(4):513-519.

233. Pillai RS, Iyer K, Spin-Neto R et al. Oral Health and Brain Injury: Causal or Casual Relation? *Cerebrovasc Dis Extra*. 2018;8(1):1-15.

234. Pisoschi C, Stanciulescu C, Banita M. Growth factors and connective tissue homeostasis in periodontal disease. In: *Pathogenesis and*

treatment of periodontitis; Buduneli N, editor. Intech Open Access books; 2012. P. 55-80.

235. Pradeep AR, Hadge P, Arjun Raju P et al. Periodontitis as a risk factor for cerebrovascular accident: a case-control study in the Indian population. *J Periodontal Res.* 2010;45:223-228.

236. Pussinen PJ, Alfthan G, Rissanen H et al. Antibodies to periodontal pathogens and stroke risk. *Stroke J Cereb Circ.* 2004;35:2020-2023.

237. Rada B, Leto T. Oxidative innate immune defenses by Nox/Duox Family NADPH oxidases. *Contrib Microbiol.* 2008;15:164–187.

238. 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;3:336-345.

239. Rath N, Rasaputra K, Liyanage R et al. Dithiocarbamate Toxicity - An Appraisal. In: Stoytcheva M, editor. *Pesticides in the Modern World - Effects of Pesticides Exposure.* IntechOpen; 2011. P. 323-340.

240. Rathnayake N, Akerman S, Klinge B et al. Salivary biomarkers for detection of systemic diseases. *PLoS One.* 2013 Apr 24;8(4):e61356.

241. Sajja VS, Perrine SA, Ghoddoussi F et al. Blast neurotrauma impairs working memory and disrupts prefrontal myo-inositol levels in rats. *Mol Cell Neurosci.* 2014 Mar;59:119-126.

242. Sanz O, Acarin L, González B, Castellano B. NF-kappaB and IkappaBalpha expression following traumatic brain injury to the immature rat brain. *J Neurosci Res.* 2002 Mar 15;67(6):772-780.

243. Scannapieco FA, Bush RB, Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. A systematic review. *Ann Periodontol Am Acad Periodontol.* 2003;8:38-53.

244. Schulz S, Hierse L, Altermann W et al. The del/del genotype of the nuclear factor-kappaB -94ATTG polymorphism and its relation to aggressive periodontitis. *J Periodontal Res.* 2010;45(3):396-403.

245. Sczepanik FSC, Grossi ML, Casati M et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontol 2000.* 2020 Oct;84(1):45-68.

246. Sen S, Sumner R, Hardin J et al. Periodontal disease and recurrent vascular events in stroke/transient ischemic attack patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22:1420–1427.

247. Sfyroeras GS, Roussas N, Saleptsis VG et al. Association between periodontal disease and stroke. *J Vasc Surg.* 2012;55:1178–1184.

248. Shadrina AS, Plieva YaZ, Kushlinskiy DN. Classification, regulation of activity, and genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in health and disease. *Alm Clin Med.* 2017;45(4):266-279.

249. Shimizu H, Nakagami H, Morita S et al. New treatment of periodontal diseases by using NF-kappaB decoy oligodeoxynucleotides via prevention of bone resorption and promotion of wound healing. *Antioxid Redox Signal.* 2009;11:2065–2075.

250. Sim S-J, Kim H-D, Moon J-Y et al. Periodontitis and the risk for non-fatal stroke in Korean adults. *J Periodontol.* 2008;79:1652–1658.

251. Sima C, Aboodi GM, Lakschevitz FS et al. Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 Down-Regulation in Oral Neutrophils Is Associated with Periodontal Oxidative Damage and Severe Chronic Periodontitis. *Am J Pathol.* 2016;186(6):1417-1426.

252. Singh S, Sahu K, Singh C, Singh A. Lipopolysaccharide induced altered signaling pathways in various neurological disorders. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2022 Mar;395(3):285-294.

253. Singhrao SK, Harding A, Poole S et al. Porphyromonas gingivalis Periodontal Infection and Its Putative Links with Alzheimer's Disease. Med Inflamm. 2015;2015:137357.

254. Sivandzade F, Prasad S, Bhalerao A, Cucullo L. NRF2 and NF- κ B interplay in cerebrovascular and neurodegenerative disorders: Molecular mechanisms and possible therapeutic approaches. Redox Biol. 2019 Feb; 21: 101059.

255. Slowik J, Wnuk MA, Grzech K et al. Periodontitis affects neurological deficit in acute stroke. J Neurol Sci. 2010;297:82-84.

256. Smith C. Neurotrauma. Handb Clin Neurol. 2017;145:115-132.

257. Sochocka M, Zwolinska K, Leszek J. The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. Curr Neuropharmacol. 2017;15:996-1009.

258. Sokolova II, Khlystun NL. Therapeutic action oral gel with hyaluronic acid and quercetin on the oral cavity for patients with gingivitis. Sci and Healthcare. 2015;(6):111-112.

259. Stoll G, Jander S, Schroeter M. Detrimental and beneficial effects of injury-induced inflammation and cytokine expression in the nervous system. Adv Exp Med Biol. 2002;513:87-113.

260. Sun W, Liu X, Zhang H et al. Epigallocatechin gallate upregulates NRF2 to prevent diabetic nephropathy via disabling KEAP1. Free Radic Biol Med. 2017 Jul;108:840-857.

261. 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.

262. Syrjänen J, Peltola J, Valtonen V et al. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. J Intern Med. 1989; 225:179-184.

263. Taguchi A, Miki M, Muto A et al. Association between oral health and the risk of lacunar infarction in Japanese adults. *Gerontology*. 2013;59:499-506.

264. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science*. 2000;289:1504-1508.

265. Toczewska J, Konopka T, Zalewska A, Maciejczyk M. Nitrosative Stress Biomarkers in the Non-Stimulated and Stimulated Saliva, as well as Gingival Crevicular Fluid of Patients with Periodontitis: Review and Clinical Study. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Mar 21;9(3):259.

266. Tonelli C, Chio IIC, Tuveson DA. Transcriptional Regulation by Nrf2. *Antioxid Redox Signal*. 2018 Dec 10;29(17):1727-1745.

267. Tonomura S, Ihara M, Kawano T et al. Intracerebral hemorrhage and deep microbleeds associated with cnm-positive *Streptococcus mutans*; a hospital cohort study. *Sci Rep*. 2016;6:20074.

268. Tornatore L, Thotakura AK, Bennett J et al. The nuclear factor kappa B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation. *Trends Cell Biol*. 2012 Nov;22(11):557-566.

269. Tsukamoto H, Takeuchi S, Kubota K et al. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein stimulates CD14-dependent Toll-like receptor 4 internalization and LPS-induced TBK1-IKK ϵ -IRF3 axis activation. *J Biol Chem*. 2018 Jun 29;293(26):10186-10201.

270. Vincenti MP, Brinckerhoff CE. Transcriptional regulation of collagenase (MMP-1, MMP-13) genes in arthritis: integration of complex signaling pathways for the recruitment of gene-specific transcription factors. *Arthritis Res*. 2002;4(3):157-164

271. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003 May 2; 92(8):827-839.

272. Vourc'h M, Roquilly A, Asehnoune K. Trauma-Induced Damage-Associated Molecular Patterns-Mediated Remote Organ Injury and Immunosuppression in the Acutely Ill Patient. *Front Immunol*. 2018 Jun 15; 9:1330.

273. Wang J, Fields J, Zhao C et al. Role of Nrf2 in protection against intracerebral hemorrhage injury in mice. *Free Radic Biol Med*. 2007 Aug 1; 43(3): 408-414.

274. Wang Y, Huang X, He F. Mechanism and role of nitric oxide signaling in periodontitis. *Exp Ther Med*. 2019;18(5):3929-3935.

275. Wang Y, Tang Q, Duan P, Yang L. Curcumin as a therapeutic agent for blocking NF- κ B activation in ulcerative colitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2018 Dec;40(6):476-482.

276. Wang, Y.; Huang, X.; He, F. Mechanism and role of nitric oxide signaling in periodontitis. *Exp. Ther. Med*. 2019;18:3929–3935.

277. Wardyn JD, Ponsford AH, Sanderson CM. Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF- κ B response pathways. *Biochem Soc Trans*. 2015; 43(4):621-626.

278. Watts A, Crimmins EM, Gatz M. Inflammation as a potential mediator for the association between periodontal disease and Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr. Dis Treat*. 2008;4:865-876.

279. White TE, Ford GD, Surles-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.

280. Wicks P, Rasouliyan L, Katic B et al. The real-world patient experience of fingolimod and dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *BMC Res Notes*. 2016 Sep 7;9(1):434.

281. Winkler EA, Minter D, Yue JK, Manley GT. Cerebral Edema in Traumatic Brain Injury: Pathophysiology and Prospective Therapeutic Targets. *Neurosurg Clin N Am*. 2016 Oct;27(4):473-488

282. Wu T, Trevisan M, Genco RJ et al. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. *Arch Intern Med*. 2000;160:2749–2755.

283. Yakob M., Fuentes L., Wang M.B et al. Salivary biomarkers for detection of oral squamous cell carcinoma - current state and recent advances. *Curr Oral Health Rep*. 2014;1:133-141.

284. Yan W, Wang HD, Hu ZG et al. Activation of Nrf2-ARE pathway in brain after traumatic brain injury. *Neurosci Lett*. 2008 Jan 31; 431(2):150-154.

285. Yang F, Oz HS, Barve S et al. The green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate blocks nuclear factor-kappa B activation by inhibiting I kappa B kinase activity in the intestinal epithelial cell line IEC-6. *Mol Pharmacol*. 2001 Sep;60(3):528-533.

286. Yang H, Landis-Piwowar K, Chan TH, Dou QP. Green tea polyphenols as proteasome inhibitors: implication in chemoprevention. *Curr Cancer Drug Targets*. 2011;11(3):296-306.

287. Yavtushenko IV, Nazarenko SM, Katrushov OV, Kostenko VO. Quercetin limits the progression of oxidative and nitrosative stress in the rats' tissues after experimental traumatic brain injury. *Wiad Lek*. 2020; 73(10):2127-2132.

288. 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.

289. Yelins'ka AM, Denisenko SV, Liashenko LI, Kostenko VO. Influence of inhibitors of transcription factor kappa B on depolymerization of

biopolymers in periodontal connective tissue under systemic inflammatory response in rats. *Світ медицини та біології*. 2020;(1):180-183.

290. Yelins'ka AM, Kostenko VO. Lipid peroxidation and antioxidant protection in periodontal tissues of rats under the action of local pathogenic factor on gums in rats exposed to modeled systemic inflammatory response. *Проблеми екології та медицини*. 2017;21(5-6):62-64.

291. 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*. *Проблеми екології та медицини*. 2019; 23(5-6):42-44.

292. 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 Aug 31;72(8):1499-1503.

293. 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. *Проблеми екології та медицини*. 2017;21(3-4):51-54.

294. 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.

295. Yoshida S, Ono M, Shono T et al. Involvement of interleukin-8, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in tumor necrosis factor alpha-dependent angiogenesis. *Mol Cell Biol*. 1997;17:4015–4023.

296. You Z, Cushman M, Jenny NS, Howard G, REGARDS Tooth loss, systemic inflammation, and prevalent stroke among participants in the

reasons for geographic and racial difference in stroke (REGARDS) study. *Atherosclerosis*. 2009;203:615-619.

297. Younis LT, Hassan MIA. The role of nuclear factor kappa B in periodontal diseases. *J Dent Health Oral Disord Ther*. 2017;6(3):87-88.

298. Zeeshan HMA, Lee GH, Kim HR, Chae HJ. Endoplasmic reticulum stress and associated ROS. *Int J Mol Sci*. 2016;17:327.

299. Zhang J, Wang X, Vikash V et al. ROS and ROS-Mediated Cellular Signaling. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:4350965.

300. 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.

301. Ziablitsev SV. Systemic effects of unspecific inflammatory reaction at traumatic brain injury. *Фізіол. журн*. 2016;62(1):67-72.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1) в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Єлінська АМ, Назаренко СМ, Костенко ВО. Кверцетин обмежує розвиток окисно-нітрозативного стресу в тканинах пародонта за умов відтворення різних моделей системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2019;19(4):83-87. doi: 10.31718/2077-1096.19.4.83 *(Здобувачкою виконано експериментальні дослідження впливу кверцетину на показники окисно-нітрозативного стресу в тканинах пародонта за умов ЧМТ, проведено статистичну обробку та аналіз одержаних результатів).*

2. Yavtushenko IV, Nazarenko SM, Katrushov OV, Kostenko VO. Quercetin limits the progression of oxidative and nitrosative stress in the rats' tissues after experimental traumatic brain injury. Wiadomości Lekarskie. 2020; 73(10):2127-2132. doi: 10.36740/WLek202010104 *(Здобувачкою виконано експериментальні дослідження впливу кверцетину на тканини пародонта за умов ЧМТ, проведено статистичну обробку та аналіз одержаних результатів).*

3. Назаренко СМ, Костенко ВО. Модулятори факторів транскрипції NF-капа В та Nrf2 як засоби обмеження деструкції позаклітинного матриксу пародонта щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2022;22(2):71-75. doi: 10.31718/2077-1096.22.2.71. *(Здобувачкою виконано експериментальні дослідження, проведено статистичну*

обробку та аналіз одержаних результатів, підготовлено рукопис статті).

4. Назаренко СМ, Костенко ВО. Роль специфічних транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 у механізмах розвитку оксидативно-нітрозативного стресу після експериментальної черепно-мозкової травми. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2022;22(3-4):156-160. doi: 10.31718/2077-1096.22.3.4.156 *(Здобувачкою виконано експериментальні дослідження, проведено статистичну обробку та аналіз одержаних результатів, підготовлено рукопис статті).*

2) які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Соловйова НВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Модулятори редоксчутливих транскрипційних чинників як засоби контролю формування патологічної системи на молекулярному рівні. Бюл. XVIII читань ім. В.В. Підвисоцького (м. Одеса, 21–22 травня 2019 р.). Одеса; 2019. С. 100-101. *(Дисертантці належать дані щодо ролі редоксчутливих транскрипційних чинників у механізмах окисно-нітрозативного стресу в тканинах пародонта після відтворення ЧМТ).*

6. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Роль редоксчутливих чинників транскрипції в патогенезі дизрегуляторної патології. Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми»: науково-практична конференція з міжнародною участю (м. Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р.). Івано-Франківськ; 2019. С. 28-29. *(Здобувачці належать дані щодо ролі редоксчутливих транскрипційних чинників у механізмах розвитку дизрегуляторної*

патології на прикладі функціонально-метаболических розладів пародонта щурів після відтворення ЧМТ).

7. Костенко ВО, Єлінська АМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Редоксчутливі транскрипційні фактори як детермінанти патологічного системогенезу. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: II Науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю (Харків, 21 листопада 2019 р.): тези доп. – Харків: Вид-во НФаУ; 2019. С. 149-150. *(Здобувачці належать дані щодо ролі редокс-чутливих транскрипційних чинників як детермінант патологічного системогенезу на прикладі функціонально-метаболических розладів пародонта щурів після відтворення ЧМТ).*

8. Костенко ВО, Єлінська АМ, Ковальова ІО, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ. Дизрегуляторні механізми окисно-нітрозативного стресу в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доп. VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (13-15 травня 2020 р.). Одеса; 2020. Т.1. С. 255-256. *(Дисертантці належать дані щодо механізмів розвитку окисно-нітрозативного стресу в тканинах пародонта після відтворення ЧМТ).*

9. Явтушенко ІВ, Назаренко СМ, Таран ОВ. Вплив кверцетину на вільнорадикальні процеси в організмі щурів при відтворенні різних моделей травматичної хвороби. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: тези доповідей II Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (15 травня 2020 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2020. С. 232-233. *(Здобувачці належать дані щодо впливу кверцетину на вільнорадикальні процеси в тканинах пародонта за умов ЧМТ).*

10. Костенко ВО, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Френкель ЮД, Черно ВС, Швайковська ОО. Поліфенол епігалокатехін-3-галат як засіб корекції метаболічних наслідків системної запальної відповіді. Перші читання, присвячені Д.О. Альперну «Актуальні питання патологічної фізіології» (Харків, 26 березня 2021 р.): матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції (до 150-річчя кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д.О. Альперна). Харків: ХНМУ; 2021. С. 74. *(Здобувачці належать дані щодо впливу епігалокатехіну-3-галату на розвиток метаболічних розладів у тканинах пародонта за умов ЧМТ).*

11. Френкель ЮД, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС. Перспективи застосування біофлавоноїдів – модуляторів транскрипційних факторів як засобів патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації: III науково-практичної конференції з міжнародною участю: тези доп. (Харків, 12 травня 2021 р.). Харків: Вид-во НФаУ; 2021. С. 168-169. *(Здобувачці належать дані щодо впливу кверцетину та епігалокатехіну-3-галату на розвиток окисно-нітрозативного стресу в тканинах пародонта за умов ЧМТ).*

12. Френкель ЮД, Гутнік ОМ, Козаєва РС, Назаренко СМ, Таран ОВ, Черно ВС, Костенко ВО. Поліфеноли як засоби корекції системної запальної відповіді в організмі ссавців. Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України: тези доповідей VIII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю (Одеса, 6-8 жовтня 2021 р.). Одеса; 2021. Т.2. С. 207-208. *(Дисертантці належать дані щодо закономірностей дії поліфенолів на розвиток функціонально-метаболічних розладів у тканинах пародонта за умов ЧМТ).*

13. Таран ОВ, Назаренко СМ, Гутнік ОМ, Явтушенко ІВ, Костенко ВО. Роль редоксчутливих транскрипційних чинників у патогенезі

метаболических расстройств за условий травматического процесса та системной воспалительной реакции. Механизмы развития патологических процессов и заболеваний та их фармакологическая коррекция: тезисы докладов IV Научно-практической интернет-конференции с международным участием (Харьков, 18 ноября 2021 г.). Харьков: Вид-во НФаУ; 2021. С. 265- 266. *(Здобувачці належать дані щодо ролі редокс-чутливих транскрипційних чинників у патогенезі функціонально-метаболических розладів у тканинах пародонта за умов ЧМТ).*

14. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко ММ, Гутнік ОМ, Волкова ОА, Назаренко СМ, Нестуля КІ, Таран ОВ, Романцева ТО, Моргун ЄО. Низько- та високоступеневі фенотипи системної запальної відповіді: спільні механізми та відмінності. Особливості науково-педагогічного процесу в період пандемії COVID-19: матеріали пленуму Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р.). Тернопіль: ТНМУ; 2022. С. 42-43. *(Дисертантці належать дані щодо закономірностей розвитку локальних уражень за умов системної запальної відповіді на прикладі механізмів ураження тканин пародонта при ЧМТ).*

15. Костенко ВО, Акімов ОЄ, Рябушко ММ, Гутнік ОМ, Назаренко СМ, Нестуля КІ, Таран ОВ, Романцева ТО, Моргун ЄО. Модуляція редокс-чутливих транскрипційних факторів поліфенолами як засіб патогенетичної терапії системної запальної відповіді. Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали XIII Всеукраїнської науково-практичної конференції (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р.). Тернопіль; 2022. С. 33. *(Здобувачці належать дані щодо дії поліфенолів як засобів патогенетичної терапії функціонально-метаболических розладів у тканинах пародонта за умов ЧМТ).*

3) які додатково відображають наукові результати дисертації:

16. Костенко ВО, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Соловійова НВ, Швайковська ОО, Явтушенко ІВ, винахідники; Українська медична стоматологічна академія, заявник і патентовласник. Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу. Патент України 131230; заявл. 25.06.2018; опубл. 10.01.2019, бюл. № 1/2019. *(Дисертантці належать дані щодо позитивної дії біофлавоноїдів щодо корекції показників окисно-нітрозативного стресу на прикладі функціонально-метаболических розладів тканин пародонта щурів після відтворення ЧМТ).*

17. Акімов ОЄ, Єлінська АМ, Назаренко СМ, Міщенко АВ, Соловійова НВ, Катрушов ОВ, Костенко ВО. Спосіб експериментальної терапії хронічного пародонтиту за умов системної запальної відповіді. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я. Вип. № 8. 2022. Реєстр. № 120/8/22. С.150. *(Здобувачці належать дані щодо дії біофлавоноїдів як засобів патогенетичної терапії функціонально-метаболических розладів у тканинах пародонта за умов ЧМТ).*

18. Акімов ОЄ, Назаренко СМ, Таран ОВ, Костенко ВО, Катрушов ОВ, Соловійова НВ, Міщенко АВ, Гришко ЮМ, Денисенко СВ. Спосіб експериментальної терапії окисно-нітрозативного стресу. Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, Вип. № 8. 2022. Реєстр. № 155/8/22. С.185-186. *(Здобувачці належать дані щодо дії біофлавоноїдів як засобів патогенетичної терапії окисно-нітрозативного стресу у тканинах пародонта за умов ЧМТ).*

Додаток Б**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. XVIII читання ім. В.В. Підвисоцького (Одеса, 21–22 травня 2019 р., публікація матеріалів).

2. Науково-практична конференція з міжнародною участю Галицькі читання «Сучасні уявлення щодо патогенезу запалення: місцеві та системні механізми» (Івано-Франківськ, 19-20 вересня 2019 р., усна доповідь).

3. II науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 21 листопада 2019 р., публікація матеріалів).

4. II науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 15 травня 2020 р., публікація матеріалів).

5. VIII Національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, 13–15 травня 2020 р. та 6-8 жовтня 2021 р., публікація матеріалів).

6. Всеукраїнська науково-практична конференція. Перші читання, присвячені Д.О. Альперну «Актуальні питання патологічної фізіології» (Харків, 26 березня 2021 р., публікація матеріалів).

7. III науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю: «Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації» (Харків, 12 травня 2021 р., публікація матеріалів).

8. IV науково-практична Інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 18 листопада 2021 р., публікація матеріалів).

9. Пленум Українського наукового товариства патофізіологів (Тернопіль, 15-17 вересня 2022 р., публікація матеріалів).

10. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція (Тернопіль, 26-28 жовтня 2022 р., публікація матеріалів).

Додаток В



Перший проректор з науково-педагогічної роботи Полтавського державного медичного університету
 професор

Валентин Дворник

«*Дворник*» 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Пропозиція для впровадження*: Закономірності функціонування специфічних транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 у механізмах ушкодження пародонта після експериментальної черепно-мозкової травми

2. *Установа-розробник*: Полтавський державний медичний університет МОЗ України, кафедра патофізіології, викладач Назаренко Світлана Миколаївна.

3. *Джерела інформації*:

Статті:

Назаренко СМ, Костенко ВО. Модулятори факторів транскрипції NF-капа В та Nrf2 як засоби обмеження деструкції позаклітинного матриксу пародонта щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2022;22(2):71-75.

Назаренко СМ, Костенко ВО. Роль специфічних транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 у механізмах розвитку оксидативно-нітрозативного стресу після експериментальної черепно-мозкової травми. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022;22(3-4):156-160.

4. *Базова установа, яка проводить впровадження*: кафедра патофізіології Полтавського державного медичного університету. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патофізіології, протокол № 12 від 7.02.2023 р.

5. *Термін впровадження*: листопад-грудень 2022 р.

6. *Форма впровадження*: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри - лекційному курсі та практичних заняттях за темою «Порушення травлення у ротовій порожнині, шлунку і кишках».

7. *Зауваження і пропозиції*: Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувач кафедри патофізіології
 Полтавського державного
 медичного університету,
 д. мед. н., професор

Віталій Костенко



В.о. проректора з науково-педагогічної роботи
Одеського національного медичного
університету, д.мед.н., професор

Світлана КОТЮЖИНСЬКА

12 жовтня 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: Механізми розвитку окисно-нітрозативного стресу в пародонті за умов відтворення експериментальної черепно-мозкової травми.

2. Установа-розробник, автор: Полтавський державний медичний університет МОЗ України, кафедра патофізіології, аспірантка Назаренко Світлана Миколаївна.

3. Джерела інформації: Yavtushenko IV, Nazarenko SM, Katrushov OV, Kostenko VO. Quercetin limits the progression of oxidative and nitrosative stress in the rats' tissues after experimental traumatic brain injury. Wiadomości Lekarskie. 2020; 73(10):2127-2132. doi: 10.36740/WLek202010104

4. Де впроваджено: На кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету при проведенні лекційного курсу та практичних занять за темою «Патофізіологія системи травлення».

5. Терміни впровадження: 2021-2022 навчальний рік.

6. Результати впровадження: Використання результатів наукових досліджень Назаренко Світлани Миколаївни в навчальному дозволяє розширити знання студентів про механізми пошкодження пародонта при черепно-мозковій травмі.

7. Зауваження та пропозиції: Немає.

8. Обговорено на засіданні кафедри « 11 » жовтня 2022 р., протокол № 3.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри загальної та клінічної
патологічної фізіології ім. В.В. Підвисоцького
Одеського національного медичного університету,
Заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор

Растьянов Р.С.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
Чорноморського національного
університету імені Петра Могили,
д.і.н., професор Кліменко Ю.В.
« 17 »



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Вплив модуляторів транскрипційних чинників на метаболізм в органах травлення за умов відтворення різних моделей системної запальної відповіді.

2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет, кафедра патофізіології, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36000. Аспірантка Таран Олена Василівна, викладач Назаренко Світлана Миколаївна.

Таран ОВ, Костенко ВО. Вплив модуляторів транскрипційних чинників на вуглеводний і ліпідний обмін у щурів після лапаротомії за умов ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022;22(1):123-129. DOI: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.1.123>

Назаренко СМ, Костенко ВО. Модулятори факторів транскрипції NF-капа В та Nrf2 як засоби обмеження деструкції позаклітинного матриксу пародонта щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми. Вісн. Української мед. стоматол. академії. 2022;22(2):71-75. doi: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.71>

Таран ОВ, Соловійова НВ. Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-капа В і Nrf2 на показники окислативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів після лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2022;22(2): 76-81. doi: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.76>


4. Базова установа, яка проводить впровадження: Чорноморський національний університет імені Петра Могили, корпус №4, вулиця Десантників, 68, Миколаїв, Миколаївська область, 54003.

5. Термін впровадження: вересень-жовтень 2022 р.

6. Форма впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри – лекційному курсі та практичних заняттях з курсу патофізіології (за темами «Запалення» та «Патофізіологія системи травлення»).

7. Зауваження і пропозиції: Не вносилися.

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри медичної біології та фізики,
мікробіології, гістології, фізіології
та патофізіології Чорноморського національного
університету імені Петра Могили,
д.м.н., професор

 Кліменко М.О.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о ректора,
Голова комісії МОЗ України
з реорганізації ХМАПО
професор Валерій М'ясоєдов



_____ 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Вплив кверцетину на розвиток оксидативно-нітрозативного стресу та системної запальної відповіді.

2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет МОЗ України, кафедра патофізіології, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36000. Асп. Таран Олена Василівна, асп. Назаренко Світлана Миколаївна

3. Джерело інформації:

Yavtushenko IV, Nazarenko SM, Katrushov OV, Kostenko VO. Quercetin limits the progression of oxidative and nitrosative stress in the rats' tissues after experimental traumatic brain injury. *Wiadomości Lekarskie*. 2020; 73(10):2127-2132. doi: 10.36740/WLek202010104

Таран ОВ, Соловійова НВ. Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-капа В і Nrf2 на показники оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах тонкої кишки щурів після лапаротомії на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2022;22(2): 76-81. doi: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.22.2.76>

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Харківська медична академія післядипломної освіти, кафедра анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії.

5. Термін впровадження: вересень-жовтень 2022 р.

6. Форма впровадження: матеріали використовуються в навчальному процесі кафедри - лекційному курсі та практичних заняттях циклу «Загальна патофізіологія в клінічній медицині (для лікарів усіх спеціальностей, наукових співробітників та викладачів).

7. Зауваження і пропозиції: Не вносилися.

Відповідальна за впровадження:

Завідувачка кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти, д.мед.н., професор

І.Ю. Багмут