

DOI 10.31718/2077–1096.22.2.71

УДК 616.314.17:616.714.1-001.5:612.08

Назаренко С.М., Костенко В.О.

МОДУЛЯТОРИ ФАКТОРІВ ТРАНСКРИПЦІЇ NF-КАПА В ТА NRF2 ЯК ЗАСОБИ ОБМЕЖЕННЯ ДЕСТРУКЦІЇ ПОЗАКЛІТИННОГО МАТРИКСУ ПАРОДОНТА ЩУРІВ ПІСЛЯ ВІДТВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Полтавський державний медичний університет

Досліджено вплив модюляторів факторів транскрипції NF-κB та Nrf2 на деполімеризацію біополімерів позаклітинного матриксу пародонта в ранньому посттравматичного періоду після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми (ЧМТ). Дослідження були проведені на 30 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г, розподілених на 6 груп: 1-ша (хибнотравмовані тварини, контроль 1) – шкіру голови щурів стискали затискачем Мікуліча на одне клацання (під етерним наркозом); 2-га – після моделювання експериментальної ЧМТ (контроль 2); тваринам інших груп після відтворення ЧМТ протягом 7-днів внутрішньочеревинно вводили модюлятори транскрипційних чинників: інгібітор ядерної транслокації NF-κB піролідиндитіокарбамат амонію в дозі 76 мг/кг, індуктор транскрипційного фактора Nrf2 диметилфумарат в дозі 15 мг/кг у 10% розчині диметилсульфоксиду, а також біофлавоноїди, що виявляють властивості інгібітора NF-κB та індуктора Nrf2, а саме: епігалокатехін-3-галат в дозі 1 мг/кг і водорозчинну форму кверцетину (корвітин) у дозі 100 мг/кг (10 мг/кг у перерахунку на кверцетин). Показано, відтворення ЧМТ супроводжується зростанням у м'яких і кістковій тканині пародонта наприкінці раннього посттравматичного періоду (на 7 добу) колагенолізу та деполімеризації протеогліканів і сіалоглікопротеїнів, про що свідчить збільшення у гомогенаті цих тканин концентрації вільного оксипроліну, гексуронової кислот і N-ацетилнейрамінової кислот. Введення специфічних модюляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату відповідно) та рослинних біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину після моделювання ЧМТ істотно обмежує процеси деполімеризації макромолекул сполучної тканини м'яких і кісткової структур пародонта (колагену, протеогліканів, глікопротеїнів) з вивільненням і збільшенням концентрації їхніх мономерів (оксипроліну, гексуронової і N-ацетилнейрамінової кислот). В статті порівнюється ефективність застосування за умов експерименту специфічних модюляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 та біофлавоноїдів.

Ключові слова: транскрипційні чинники NF-κB та Nrf2, біофлавоноїди, пародонт, черепно-мозкова травма, позаклітинний матрикс, колагеноліз, протеоглікани, сіалоглікопротеїни.

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

Вступ

Ушкодження головного мозку – основного органу, що забезпечує інтеграцію та регуляцію фізіологічних процесів у організмі, впливає на процеси реабілітації хворих з лицевою і закритою черепно-мозковою травмою (ЧМТ). 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].

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 [2, 3]. Повідомляється про асоціацію між пародонтитом та травматичною хворобою [4, 5].

Нині відомо, що однією з провідних ланок патогенезу СЗВ і ЧМТ є надмірна активація певних факторів транскрипції (зокрема, ядерного фактора капа В – NF-κB [6, 7]. Наслідком цього є експресія генів гістолітичних ферментів (матриксних металопротеїназ – MMPs), а також індукто-

рів оксидативно-нітрозативного стресу (прозапальних цитокінів, гострофазових білків, індукційної NO-синтази, молекул клітинної адгезії, циклооксигенази-2 та ін.). Все це сприяє деструкції позаклітинного матриксу пародонта [8].

Раніше нами повідомлялося, що відтворення ЧМТ супроводжується збільшенням продукції супероксидного аніон-радикала у тканинах пародонта мітохондріальним і NADPH-залежними електронно-транспортними системами мікросом і NO-синтази, а також NADPH-оксидазою лейкоцитів [9, 10]. При цьому було виявлено збільшення показників нітрозативного стресу (активності індукційної NO-синтази, концентрації пероксинітритів). Відтворення ЧМТ супроводжується розвитком декомпенсованого ПОЛ у м'яких тканинах пародонта, зниженням у них активності антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази та каталази [10].

Проте дія інгібіторів NF-κB та індукторів функціонально антагоністичної сигнальної системи Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент у механізмах деструкції сполучної тканини пародонта у посттравматичному періоді після ЧМТ залишається нез'ясованою.

Метою роботи було вивчення впливу модюля-

торів факторів транскрипції NF-κB та Nrf2 на деполімеризацію біополімерів позаклітинного матриксу пародонта в ранньому посттравматичного періоду після відтворення експериментальної ЧМТ середнього ступеня тяжкості.

Матеріал та методи дослідження

Дослідження були проведені на 30 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г, розподілених на 6 груп: 1-ша (хибнотравмовані тварини, контроль 1) – після виконання таких же маніпуляцій (проведення ефірного наркозу, фіксація), що і в експериментальних серіях, за винятком нанесення ЧМТ; 2-га – після моделювання експериментальної ЧМТ (контроль 2); тваринам інших груп після відтворення ЧМТ протягом 7-днів внутрішньочеревинно вводили модулятори транскрипційних чинників: інгібітор ядерної транслокації NF-κB піролідиндитіокарбамат амонію (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США) в дозі 76 мг/кг [11], індуктор транскрипційного фактора Nrf2 диметилфумарат (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США) в дозі 15 мг/кг у 10% розчині диметилсульфоксиду [12], а також біофлавоноїди, що виявляють властивості інгібітора NF-κB та індуктора Nrf2, а саме: епігалокатехін-3-галат (“Tocris Bioscience”, Велика Британія) в дозі 1 мг/кг [13] і водорозчинну форму кверцетину (корвітин, ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) у дозі 100 мг/кг (10 мг/кг у перерахунку на кверцетин) [14]. Тваринам контрольних груп замість досліджуваних сполук внутрішньочеревинно вводили 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію.

Модель ЧМТ середнього ступеня тяжкості відтворювали за рекомендаціями В.М. Єльського та С.В. Зябліцева [15]. При відтворенні «хибної» ЧМТ шкіру голови щурів стискали затискачем Мікуліча на одне клацання (під таким же наркозом). При виконанні всіх маніпуляцій керува-

лися принципами біомедичної етики. Для анестезії використовували інгаляційний етерний наркоз.

Після евтаназії тварин шляхом декапітації (під етерним наркозом) виготовляли гомогенат м'яких тканин пародонта (ясна, періодонтальна зв'язка) та кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп.

Колагеноліз оцінювали за концентрацією вільного оксипроліну [16]. Рівень деполімеризації протеогліканів та глікопротеїнів оцінювали шляхом визначення їхніх компонентів – відповідно гексуранових кислот [17] та N-ацетилнейрамінової кислоти [18].

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 рідів 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.

Результати дослідження та їх обговорення

Моделювання ЧМТ супроводжувалося на 7-му добу посттравматичного періоду деполімеризацією компонентів міжклітинного матриксу м'яких тканин пародонта: колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів, що викликало зміни вмісту їхніх мономерів (табл. 1). Так, концентрація вільного оксипроліну підвищувався у 2.01 раза, гексуранових кислот – 1.55 раза, N-ацетилнейрамінової кислоти – в 1.86 раза.

Таблиця 1
Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-κB та Nrf2 на показники деполімеризації біополімерів позаклітинного матриксу м'яких тканин пародонта щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми (M±m, n=30)

Групи дослідів	Вільний оксипролін, мкмоль/г	Гексуранові кислоти, мкмоль/г	N-ацетилнейрамінова кислота, мкмоль/г
Хибнотравмовані тварини (контроль 1)	4.17±0.32	2.07±0.20	5.62±0.25
Моделювання ЧМТ (контроль 2)	8.38±0.22 *	3.20±0.06 *	10.44±0.28 *
+ піролідиндитіокарбамат амонію	4.34±0.21 **	2.38±0.18 **	5.83±0.37 **
+ диметилфумарат	4.23±0.27 **	2.24±0.09 **	5.47±0.64 **
+ епігалокатехін-3-галат	5.29±0.40 **	2.78±0.08 ***	7.26±0.57 ***
+ кверцетин (корвітин)	5.47±0.21 *,**	2.53±0.15 **	6.80±0.40 *,**

Примітка (у табл. 1-2): * – p<0.05 порівняно з результатами 1-ї групи, ** – p<0.05 порівняно з результатами 2-ї групи.

Раніше було показано, що ліпополісахарид-індукована СЗВ збільшує у м'яких тканинах пародонта вміст як інтерстиційної колагенази та колагенази фібробластів (MMP-1), так і колагенази нейтрофілів (MMP-8) [19], що вважається маркером переходу гострого запалення в хронічне.

Показано, що біополімери сполучної тканини пародонта (особливо протеоглікани та глікопротеїни) виконують не тільки структурні функції, але і регулюють водно-сольовий обмін, міжклі-

тинну сигналізацію, активність ростових факторів, наприклад, фактора росту фібробластів [20]. Це стосується також продуктів деградації колагену. У численних дослідках показано зв'язок між рівнем деполімеризації біополімерів сполучної тканини пародонта та морфологічними ознаками його хронічного запалення [8, 13, 19].

Застосування специфічних модуляторів факторів транскрипції піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату після моделювання

ЧМТ вірогідно зменшувало на 7-му добу посттравматичного періоду вміст у м'яких тканинах пародонта вільного оксипроліну, гексуронових кислот і N-ацетилнейрамінової кислоти, який, відповідно, у 1.48 та 1.56 раза, в 1.26 та 1.30 раза, в 1.44 та 1.48 раза був меншим за значення 2-ї групи.

Водночас введення біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину після відтворення ЧМТ також достовірно зменшувало у м'яких тканинах пародонта концентрацію вільного оксипроліну, гексуронових кислот і N-ацетилнейрамінової кислоти, яка, відповідно, в 1.37 та 1.35 раза, в 1.13 та 1.21 раза, в 1.31 та 1.35 раза поступалася відповідним результатам 2-ї групи.

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 піролідіндитіо-

карбамату амонію та в 1.29 раза ($P < 0.01$) – результат групи з використанням диметилфумарату.

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

Водночас 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 N-ацетилнейрамінової кислоти у м'яких тканинах пародонта.

Відтворення ЧМТ, за нашими даними, супроводжувалося на 7-му добу посттравматичного періоду також деполімеризацією компонентів міжклітинного матриксу кісткової тканини пародонта: колагену, протеогліканів та сіалоглікопротеїнів, що викликало зміни вмісту їхніх мономерів (табл. 2). Так, за цих умов концентрація вільного оксипроліну підвищувався вдвічі, гексуронових кислот – 1.60 раза, N-ацетилнейрамінової кислоти – в 2.19 раза.

Таблиця 2
Вплив модуляторів транскрипційних чинників NF-капа В і Nrf2 на показники деполімеризації біополімерів позаклітинного матриксу кісткової тканини пародонта щурів після відтворення експериментальної черепно-мозкової травми ($M \pm m$, $n=30$)

Групи дослідів	Вільний оксипролін, мкмоль/г	Гексуронові кислоти, мкмоль/г	N-ацетилнейрамінова кислота, мкмоль/г
Хибнотравмовані тварини (контроль 1)	3.50±0.27	2.18±0.10	3.29±0.60
Моделювання ЧМТ (контроль 2)	6.99±0.08 *	3.49±0.08 *	7.21±0.28 *
+ піролідіндитіокарбамат амонію	3.38±0.26 **	2.07±0.09 **	3.36±0.37 **
+ диметилфумарат	3.60±0.27 **	2.04±0.11 **	3.35±0.46 **
+ епігалокатехін-3-галат	4.60±0.28 **	2.46±0.17 **	4.54±0.32 **
+ кверцетин (корвітин)	4.60±0.22 **, **	2.38±0.17 **	4.22±0.33 **

Призначення специфічних модуляторів факторів транскрипції піролідіндитіокарбамату амонію та диметилфумарату після моделювання ЧМТ вірогідно зменшувало на 7-му добу посттравматичного періоду вміст у кістковій тканині пародонта вільного оксипроліну, гексуронових кислот і N-ацетилнейрамінової кислоти, який, відповідно, у 1.52 та 1.49 раза, в 1.41 та 1.42 раза, в 1.53 та 1.54 раза був меншим за значення 2-ї групи.

При цьому введення біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину після відтворення ЧМТ також достовірно зменшувало у кістковій тканині пародонта концентрацію вільного оксипроліну, гексуронових кислот і N-ацетилнейрамінової кислоти, яка, відповідно, в 1.34 обидва, в 1.30 та 1.32 раза, в 1.37 та 1.42 раза поступалася відповідним результатам 2-ї групи.

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 дослідженні 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 піролідіндитіокарбамату амонію в 1.36 раза ($P < 0.01$) та з введенням диметилфумарату – в 1.28 раза ($P < 0.05$).

Водночас 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 гексуронової і N-ацетилнейрамінової кислот у кістковій тканині пародонта за умов експерименту.

Отримані результати підтверджують точку зору, що деструкція біополімерів сполучної тканини є NF-κB-залежним процесом. Дійсно, саме з цим транскрипційним чинником пов'язана активація MMPs, зокрема, колагенази 1 і 3, желатинази В та стромелізіну. Сайти NF-κB розміщуються у промоторній ділянці MMPs 1, 7, 9, 13, що продукуються моноцитами / макрофагами, а також фібробластами [21, 22]. Тобто, NF-κB-залежний біосинтез і активація колагенази 1 і 3 та желатинази В викликає колагеноліз, а матрилізіну – деполімеризацію протеогліканів.

Остеопротективну дію піролідиндитіокарбамату амонію також пов'язують зі зниженням активності кислоти 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 [23].

Здатність піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату обмежувати окисно-нітрозативний стрес та деструкцію сполучної тканини пародонта обмежується суттєвою побічною дією цих ксенобіотиків. Зокрема, піролідиндитіокарбамат амонію виявляє гено-, канцеро- та тератогенну та нейротоксичну дію [24, 25], а диметилфумарат обумовлює розвиток тяжких імунотологічних процесів та розладів з боку шлунково-кишкового тракту [26]. Тому інтерес викликає доведена нами ефективність застосування нетоксичних рослинних біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину, що позитивно впливають на транскрипційні чинники NF-κB і Nrf2.

Висновки

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

2. Введення специфічних модуляторів транскрипційних чинників NF-κB і Nrf2 (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату відповідно) та рослинних біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину, що модулюють активність названих факторів транскрипції, після моделювання ЧМТ істотно обмежує процеси деполімеризації макромолекул сполучної тканини м'яких і кісткової структур пародонта (колагену, протеогліканів, глікопротеїнів) з вивільненням і збільшенням концентрації їхніх мономерів (оксипроліну, гексуронової і N-ацетилнейрамінової

кислот).

3. Введення біофлавоноїдів епігалокатехіну-3-галату та кверцетину за ефективністю пригнічувати деполімеризацію макромолекул сполучної тканини м'яких структур пародонта за умов експерименту дещо поступається специфічним модуляторам активації транскрипційних чинників (піролідиндитіокарбамату амонію та диметилфумарату).

4. 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).

5. 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).

Література

1. Avetisyan AA. Klinika i terapiya khronicheskogo generalizovannogo parodontita u patsiyentov pozhilogo vozrasta [Clinic and therapy of chronic generalized periodontitis in elderly patients] [abstract of the dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, Institute for Advanced Studies of the Federal Medical and Biological Agency; 2008. 24 p. (Russian).
2. 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.
3. 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.
4. Holmstrup P, Plemons J, Meyle J. Non-plaque-induced gingival diseases. *J Clin Periodontol.* 2018 Jun;45 Suppl 20:S28-S43.
5. 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.
6. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Vplyv pirolidynditiokarbamatu amoniyu na produktsiyu aktyvnykh form kysnyu i azotu v tkanyakh parodonta ta slynykh zaloz shchuriv za umov systemnoho vvedennya lipopolisakharydu *Salmonella typhi* [Influence of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate on the production of reactive oxygen and nitrogen species in tissues of periodontium and salivary glands in rats exposed to *Salmonella typhi* lipopolisaccharide]. *Fiziol Zh.* 2018;64(5):63-69. (Ukrainian).
7. Yavtushenko IV, Kostenko VO. Pryhnychennya transkryptsyynykh chynnykiv NF kappa B ta AP-1 обмеzhuye rozvytok oksyno-nitrozatyvnoho stresu v tkanyakh velikykh pivkul' holovnoho mozku shchuriv pislya vidtvorennya eksperymental'noyi cherepno-mozkovoyi travmy [Inhibition of transcription factors NF kappa B and AP-1 limits the progression of oxidative-nitrosative stress in the tissue of cerebral hemispheres in rats after modelled traumatic brain injury]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn Ukr med stomatol akad.* 2020;20(1):80-85. (Ukrainian).
8. 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. *Svit medytsyny ta biolohiyi.* 2020;(1):180-183.
9. Yelins'ka AM, Nazarenko SM, Kostenko VO. Kvertsetyn обмеzhuye rozvytok oksyno-nitrozatyvnoho stresu v tkanyakh parodonta za umov vidtvorennya riznykh modeley systemnoyi zapal'noyi vidpovidy [Quercetin limits the development of oxidative-nitrosative stress in periodontal tissues in different models simulating systemic inflammatory response]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn Ukr med stomatol akad.* 2019;19(4):83-87. (Ukrainian).
10. 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.

11. Akimov OY, Kostenko VO. Role of NF- κ B transcriptional factor activation during chronic fluoride intoxication in development of oxidative-nitrosative stress in rat's gastric mucosa. *J Trace Elem Med Biol.* 2020 Apr 19;61:126535.
12. Zhao X, Sun G, Zhang J et al. Dimethyl Fumarate Protects Brain From Damage Produced by Intracerebral Hemorrhage by Mechanism Involving Nrf2. *Stroke.* 2015 Jul;46(7):1923-1928.
13. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Epigallocatechin-3-gallate prevents disruption of connective tissue in periodontium and salivary glands of rats during systemic inflammation. *Wiad Lek.* 2018;71(4):869-873.
14. 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 lipopolysaccharide of *Salmonella typhi*. *Wiad Lek.* 2019 Aug 31;72(8):1499-1503.
15. Yelsky VN, Zyablitshev SV. Modelirovaniye cherepno-mozgovoy travmy [Modeling of a craniocerebral injury]. *Donetsk;* 2008. 140 p. (Russian).
16. Tetyanets SS. Metod opredeleniya svobodnogo oksiprolina v syvorotke krovi [Method for the determination of free hydroxyproline in serum]. *Laboratornoye delo.* 1985;1:61-62. (Russian).
17. Sharaev PN, Pishkov VN, Solovyeva NI et al. Metod opredeleniya glikozaminoglikanov v biologicheskikh zhidkostyah [Method for the determination of glycosaminoglycans in biological fluids]. *Laboratornoye delo.* 1987;5:330-332. (Russian).
18. Kaydashev IP, editor. Metody klinichnykh ta eksperymental'nykh doslidzhen' v medytsyni [Methods of clinical and experimental research in medicine]. *Poltava;* 2003. 320 p. (Ukrainian).
19. Yelins'ka AM. Rol' redokschutlyvykh faktoriv transkryptsiyi u rozvytku dyzrehulyatornoyi patolohiyi parodonta ta shlyakhy yiyi eksperymental'noyi terapiyi [The role of redox-sensitive transcription factors in the development of dysregulatory pathology of periodontal tissues and the approaches to its experimental therapy] [dissertation abstract for obtaining the scientific degree of Doctor of Medical Sciences]. *Kharkiv, Kharkiv National Medical University;* 2021. 44 p. (Ukrainian)
20. Pisoschi C, Stanculescu 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.
21. 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):157-64
22. 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.
23. Koval'ova IO, Kostenko VO. Vplyv inhibitoriv transkryptsynoho chynnyka kappa B na metabolichni ta strukturni porushennya kistkovoyi tkany ny za umov poyednanoho nadlyshkovoho nadkhodzhennya ftorydu ta nitratu natriyu [Effect of transcription factor kappa B inhibitorson metabolic and structural disorders in bone tissue under combined excessive intake of fluoride and sodium nitrate]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn Ukr med stomatol akad.* 2019;19(1):65-70. (Ukrainian).
24. Chabicosvsky M, Prieschl-Grassauer E, Seipelt J et al. Pre-clinical safety evaluation of pyrrolidine dithiocarbamate. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;107(3):758-767.
25. 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.
26. Naismith RT, Wundes A, Ziemssen T et al. Droximel 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.

Summary

MODULATORS OF THE TRANSCRIPTION FACTORS NF-KAPPA B AND NRF2 AS A MEANS RESTRICTING THE DESTRUCTION OF THE PERIODONTAL EXTRACELLULAR MATRIX IN RATS AFTER EXPERIMENTAL CRANIOCEREBRAL INJURY

Nazarenko S.M., Kostenko V.O.

Key words: transcription factors NF- κ B and Nrf2, bioflavonoids, periodontium, traumatic brain injury, extracellular matrix, collagenolysis, proteoglycans, sialoglycoproteins.

This paper describes the effect of NF- κ B and Nrf2 transcription factor modulators on the depolymerization of periodontal extracellular matrix biopolymers in the early post-traumatic period following the modeling of an experimental traumatic brain injury (TBI). The study was conducted on 30 white Wistar male rats weighing 180-220 g, divided into 6 groups: the 1st (pseudo-traumatized animals, control 1) the scalp of the rats was pinched with a Mikulicz clamp for one click (under ether anesthesia); the 2nd included animals after the experimental TBI modeling (control 2); rats of other groups after the TBI modeling were intraperitoneally injected with the following modulators of transcription factors for 7 days: ammonium pyrrolidine dithiocarbamate, an inhibitor of nuclear translocation of NF- κ B, in a dose of 76 mg/kg, dimethyl fumarate, an inducer of the transcription factor Nrf2, in a dose of 15 mg/kg in a 10% solution of dimethyl sulfoxide, and bioflavonoids possessing NF- κ B inhibitor and Nrf2 inducer properties, namely: epigallocatechin-3-gallate in a dose of 1 mg/kg and a water-soluble form of quercetin (corvitin) in a dose of 100 mg/kg (10 mg/kg in terms of quercetin). The study has shown that the TBI modeling manifests an increase in collagenolysis and depolymerization of proteoglycans and sialoglycoproteins in the periodontal soft and bone tissue at the end of the early post-traumatic period (on the 7th day) as evidenced by the growth in the concentration of free oxyproline, hexuronic acids and N-acetylneuraminic acid in the homogenate of these tissues. The administration of specific modulators of the transcription factors NF- κ B and Nrf2 (ammonium pyrrolidine dithiocarbamate and dimethyl fumarate, respectively) and herbal bioflavonoids (epigallocatechin-3-gallate and quercetin) after modeling TBI significantly inhibits the processes of depolymerization of macromolecules in the connective tissue of periodontal soft and bone structures (collagen, proteoglycans, glycoproteins) with the release and increase in the concentration of their monomers (oxyproline, hexuronic and N-acetylneuraminic acids). The article compares the effectiveness of the use of specific modulators of transcription factors NF- κ B and Nrf2 and bioflavonoids under experimental conditions.