ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА, ФАРМАЦІЯ ТА БІОЛОГІЯ

DOI 31718/2077–1096.24.3.94
УДК 616.74:612.015.3:612.08

Акімов О.Є., Микитенко А.О., Міщенко А.В., Костенко В.О.

РОЛЬ АКТИВАЦІЇ NF-КВ У ЗМІНАХ ПРОДУКЦІЇ ОКСИДУ АЗОТУ В СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗАХ ЗА УМОВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Полтавський державний медичний університет

Оксид азоту, як сигнальна молекула, відіграє неоднозначну роль у багатьох патологічних процесах. З одного боку, оксид азоту є необхідним для підтримання тонусу судинної стінки артерій та запобігає розвитку ішемії в різних органах та скелетних м'язах зокрема. З іншого боку, надмірна продукція оксиду азоту в тканині може сприяти утворенню токсичних метаболітів, таких як пероксинітрит, що призводить до розвитку нітрозативного ушкодження різних органів та тканин. Метаболічний синдром також є одним із захворювань, що супроводжується порушеннями в системі продукції оксиду азоту. На даний час недостатньо дослідженими є джерела продукції оксиду азоту, переважаючі шляхи його метаболізму та вплив на ці процеси транскрипційного фактора NF-кВ в скелетних м'язах за умов метаболічного синдрому. Метою даного дослідження є вивчення впливу інгібітора активації транскрипційного фактора NF-кВ на продукцію оксиду азоту та концентрацію його метаболітів в двоголовому м'язі стегна щурів за умов моделювання метаболічного синдрому. Експериментальне дослідження було проведено на щурах-самцях лінії Вістар масою 200-260 г. Тварини були рандомізовано розподілені на 4 групи по 6 тварин в кожній. Тварини групи 1 (контрольної) отримували стандартний раціон віварію. В групі 2 (метаболічного синдрому) на додачу до стандартного раціону тварини отримували 20% розчин фруктози у якості єдиного джерела питної води протягом 60 діб. В групі 3 тварини отримували стандартний раціон віварію та три рази на тиждень їм проводилась ін'єкція амонію піролідиндитіокарбамату внутрішньоочеревинно в дозі 76 мг/кг протягом 60 діб. Група 4 отримувала раціон групи 2 та ін'єкції групи 3. У 10% гомогенаті двоголового м'язу стегна визначали: загальну NO-синтазну активність, активність конститутивних та індуцибельної ізоформ NO-синтази, активність аргіназ, активність нітрат- та нітритредуктаз, концентрації нітритів, пероксинітритів та нітрозотіолів, концентрацію сульфідів. Введення амонію піролідиндитіокарбамату на фоні моделювання метаболічного синдрому призводить до зниження загальної активності NO-синтаз та активності індуцибельної NO-синтази на 33,85% та 34,66% відповідно, порівняно із групою метаболічного синдрому, активність аргіназ знижується на 37,56%; активність нітрат- та нітритредуктаз знижується на 19,29% та 47,71% відповідно; концентрація нітритів збільшується на 21,77%, концентрація пероксинітритів знижується на 32,05%, концентрація нітрозотіолів зростає на 29,27%, а концентрація сульфідів знижується на 17,39% порівняно із групою метаболічного синдрому. Активація транскрипційного фактора NF-кВ за умов метаболічного синдрому призводить до посилення продукції оксиду азоту від L-аргінін-залежного та від L-аргінін-незалежного шляхів його утворення в двоголовому м'язі стегна, посилює активність аргіназ та призводить до посилення формування пероксинітриту.

Ключові слова: оксид азоту, скелетні м'язи, щури, метаболічний синдром, NF-кВ

Вступ

Оксид азоту (NO), як сигнальна молекула, відіграє неоднозначну роль у багатьох патологічних процесах. З одного боку, оксид азоту є необхідним для підтримання тонусу судинної стінки артерій та запобігає розвитку ішемії в різних органах та скелетних м'язах зокрема. З іншого боку, надмірна продукція оксиду азоту в тканині може сприяти утворенню токсичних метаболітів, таких як пероксинітрит ($ONOO^-$), що призводить до розвитку нітрозативного ушкодження клітинних структур різних органів та тканин.

Метаболічний синдром (МетС) також є одним із захворювань, що супроводжується порушеннями в системі продукції оксиду азоту. В науковій літературі наведені дані, що за умов розвитку МетС збільшується продукція оксиду азоту за рахунок активації індуцибельної ізоформи NO-синтази [1]. Також вченими зазначено, що одним із механізмів ушкодження різних органів та тканин за умов МетС є розвиток нітрозативного стресу за рахунок підвищеного утворення $ONOO^-$ [2, 3].

Ще одним важливим патогенетичним механізмом, що лежить в основі розвитку багатьох ускладнень метаболічного синдрому, є посилення активності аргіназо-залежного розщеплення L-аргініну [4]. Посилена активність аргіназ є клю-

човим фактором в розвитку ендотеліальної дисфункції через порушення фізіологічного контролю за синтезом оксиду азоту на рівні конкуренції за субстрат між NO-синтазами та аргіназами [5].

Окрім утворення токсичного пероксинітриту, за умов надлишкового утворення, оксид азоту може окиснюватись киснем тканини до нітритів та нітратів та виводитись із організму нирками. Також оксид азоту може формувати своєрідні «тканинні депо» шляхом взаємодії із тіоловими (HS-) групами білків з утворення нітрозотіолових (-S-NO) груп, які можуть виступати донорами оксиду азоту в умовах його дефіциту [6].

На даний час недостатньо дослідженими є джерела продукції оксиду азоту, переважаючі шляхи його метаболізму та вплив на ці процеси транскрипційного фактора NF-κB в скелетних м'язах за умов метаболічного синдрому.

Метою даного дослідження є вивчення впливу інгібітора активації транскрипційного фактора NF-κB на продукцію оксиду азоту та концентрацію його метаболітів в двоголовому м'язі стегна щурів за умов моделювання метаболічного синдрому.

Матеріали та методи

Експериментальне дослідження було проведено на лабораторних тваринах – щурах-самцях лінії Вістар. Маса тварин була від 200 до 260 г. Кількість тварин, що були залучені до дослідження складала 24. Тварини були рандомізовано розподілені на 4 групи по 6 тварин в кожній.

Група 1 (контрольна) – тварини отримували стандартний раціон віварію Полтавського державного медичного університету (ПДМУ).

Група 2 (група МетС) – тварини отримували 20% розчин фруктози у якості єдиного джерела питної води протягом 60 діб для моделювання МетС споживаючи стандартний раціон віварію ПДМУ [7].

Група 3 (група ПДТК) – тварини отримували стандартний раціон віварію ПДМУ та три рази на тиждень їм проводилась ін'єкція амонію піролідиндитіокарбамату (ПДТК) внутрішньоочеревинно в дозі 76 мг/кг протягом 60 діб [8].

Група 4 (група МетС+ПДТК) – тварини отримували 20% розчин фруктози у якості єдиного джерела питної води та три рази на тиждень їм проводилась ін'єкція ПДТК внутрішньоочеревинно в дозі 76 мг/кг протягом 60 діб споживаючи стандартний раціон віварію ПДМУ.

Всі маніпуляції, які проводились в рамках цього дослідження відповідали чинним нормам законодавства України, підписаним міжнародним угодам та були схвалені комісією з біоетики Полтавського державного медичного університету (Протокол No206 від 24.06.2022).

Об'єктом дослідження був двоголовий м'яз стегна, із якого готувався 10% гомогенат шляхом розтирання шматочків двоголового м'яза стегна у фарфоровій ступці з трис-буферним розчином (pH=7,4; M=0,2) із розрахунку 1 г тканини на 9 мл буферного розчину. Отриману суміш центрифугували при 3000 об./хв 10 хв. Надосад зливали в нові пробірки та використовували для біохімічних досліджень.

У 10% гомогенаті двоголового м'язу стегна визначали:

1. Загальну NO-синтазну активність (gNOS), активність конститутивних (cNOS) та індуцибельної (iNOS) ізоформ NO-синтази [9, 10].
2. Активність аргіназ [9, 10].
3. Активність нітрат- (NaR) та нітритредуктаз (NiR) [9, 10].
4. Концентрації нітритів, пероксинітритів та нітрозотіолів [9, 10].
5. Концентрацію сульфідів (H_2S) [9, 10].

Отримані результати піддавались статистичній обробці із використанням непараметричного дисперсійного аналізу за методом Крускала-Уоліса із наступним попарним порівнянням груп за допомогою U-критерію за Маном-Уітні. Для уникнення феномену множинних порівнянь використовували поправку за Бонферонi. Різницю в показниках між групами вважали статистично значущою при $p<0,05$. В таблиці дані представлені у вигляді середнього арифметичного та похибки середнього арифметичного (Mean±standard error).

Результати

Моделювання МетС призводить до гіперподукції оксиду азоту від L-аргінін-залежного та від L-аргінін-незалежного шляхів його утворення, посилює аргіназо-залежне розщеплення L-аргініну та призводить до переважання утворення пероксинітритів та нітрозотіолів над утворенням нітритів із оксиду азоту (Таб. 1).

Введення ПДТК в організм тварин не призводить до статистично значущих змін загальної активності NO-синтаз та активності iNOS, проте знижує активність cNOS на 43,40% порівняно із контрольною групою щурів (Таб. 1). Активність аргіназ за умов введення ПДТК статистично значуще не змінюється порівняно із контрольною групою.

Введення ПДТК знижує активність NaR та NiR на 28,62% та 29,71% відповідно, порівняно із контрольною групою. Концентрація нітрозотіолів та пероксинітритів статистично значуще не змінюється, проте концентрація нітритів знижується на 44,52% порівняно із контрольною групою щурів. За цих умов концентрація H_2S збільшується на 7,7% порівняно із контрольною групою.

Введення ПДТК на фоні моделювання МетС призводить до зниження загальної активності NO-синтаз та активності iNOS на 33,85% та 34,66% відповідно, порівняно із групою МетС, проте знижує активність cNOS на 46,23% порівняно із контрольною групою щурів (Таб. 1).

Таблиця 1.
Продукція та метаболізм оксиду азоту в двоголовому м'язі стегна щурів за умов введення ПДТК та моделювання метаболічного синдрому (M±SE).

Досліджувані параметри	Групи			
	Контрольна, n=6	Метаболічний синдром, n=6	Введення ПДТК, n=6	Введення ПДТК на фоні моделювання МетС, n=6
Активність NOS,				
Загальна, мкмоль/хв на г білка	1,32±0,03	2,57±0,13*	1,49±0,14 #	1,70±0,04 */#
cNOS, мкмоль/хв на г білка	0,106±0,0004	0,062±0,002*	0,060±0,002 *	0,057±0,002 *
iNOS, мкмоль/хв на г білка	1,22±0,03	2,51±0,13*	1,43±0,14 #	1,64±0,04*/#
Активність аргіназ, мкмоль/хв на г білка	2,39±0,03	4,18±0,17*	2,53±0,21 #	2,61±0,07 */#
Активність NaR, мкмоль/хв на г білка	10,69±0,65	16,54±0,40*	7,63±0,80 */#	13,35±1,09 */#/^
Активність NiR, мкмоль/хв на г білка	7,64±0,37	17,90±0,55*	5,37±0,62 */#	9,36±0,56 */#/^
Концентрація нітритів, нмоль/л	9,68±0,27	3,95±0,11*	5,37±0,50 *	4,81±0,29 */#
Концентрація $ONOO^-$, мкмоль/г	0,91±0,01	1,56±0,03*	0,99±0,03 #	1,06±0,03 */#
Концентрація S-NO, мкмоль/г	0,33±0,01	0,41±0,01*	0,34±0,03 #	0,53±0,02*/#/^
Концентрація H_2S, мкмоль/г	8,54±0,07	14,15±0,15*	9,20±0,31 */#	11,69±0,20 */#/^

*Примітка: * - різниця статистично значуща при порівнянні з контрольною групою (p<0,05).*
 # - різниця статистично значуща при порівнянні з групою метаболічного синдрому (p<0,05).
^ - різниця статистично значуща при порівнянні з групою введення ПДТК (p<0,05).

Активність аргіназ за цих умов знижується на 37,56% порівняно із групою МетС. Введення ПДТК на фоні моделювання МетС знижує активність NaR та NiR на 19,29% та 47,71% відповідно, порівняно із групою МетС. Концентрація нітритів збільшується на 21,77% порівняно із групою МетС, проте залишається на 50,31% нижчою порівняно із контрольною групою. Концентрація пероксинітритів знижується на 32,05% порівняно із групою МетС, проте залишається на 16,48% вищою порівняно із контрольною групою. Концентрація нітрозотіолів зростає на 60,61% порівняно із контрольною групою та на 29,27% порівняно із групою МетС. Концентрація сульфідів знижується на 17,39% порівняно із групою МетС.

Обговорення результатів дослідження

Зниження загальної активності NO-синтаз, переважно за рахунок падіння активності індуцибельної ізоформи NO-синтази, при введенні ПДТК на фоні моделювання МетС ймовірно пов'язано із здатністю ПДТК інгібувати активацію транскрипційного фактора NF-κB, під контролем якого знаходяться гени індуцибельної ізоформи NO-синтази [11].

Зниження активності аргіназ при введенні ПДТК на фоні моделювання МетС напряму не пов'язано із властивостями ПДТК чи активацією транскрипційного фактора NF-κB, оскільки за даними літератури введення ПДТК сприяє зростанню активності аргіназ [12, 13]. Проте в літературних джерелах збільшення активності аргіназ під впливом ПДТК відбувається після їх зниження внаслідок дії патогенного чинника (бактеріального ліпополісахариду) [12, 13]. Наші дослідження показують, що ПДТК не здатен змінювати фізіологічну активність аргіназ у скелетних м'язах, тому зниження активності аргіназ, яке спостерігається в нашому дослідженні при введенні ПДТК на фоні моделювання МетС є наслідком усунення дизрегуляції циклу оксиду азоту, що виникає при метаболічному синдрому.

Зниження концентрації нітритів за умов моделювання МетС ймовірно пов'язано із надмірною активацією нітритредуктаз, субстратом яких є нітрити. Збільшення концентрації нітритів за умов введення ПДТК на фоні моделювання МетС пов'язано із зниженням активності нітритредуктаз під впливом ПДТК. Не достатньо даних для оцінки впливу ПДТК чи транскрипційного фактора NF-κB на ферменти, що мають нітритредуктазну активність ксантиноксидоредуктази (КФ 1.17.3.2). Проте в науковій літературі описана здатність транскрипційного фактора NF-κB збільшувати вміст цитохрому с в клітині, що може сприяти зростанню нітрат-нітритредукуючої здатності та пояснює здатність ПДТК знижувати активність нітрат- та нітритредуктаз в нашому дослідженні [14].

Зростання вмісту пероксинітритів в двоголовому м'язі стегна щурів за умов моделювання метаболічного синдрому пов'язано із розвитком оксидативного стресу, індукованого активацією транскрипційного фактора NF-κB, що також пояснює позитивний вплив ін'єкцій ПДТК [15]. Зростання концентрації H_2S в групі моделювання МетС можна розглядати як адаптивну реакцію на надмірне утворення пероксинітритів, оскільки H_2S може виступати в якості потужного скевенджера пероксинітритів [16]. Його зменшення під впливом введення ПДТК на фоні моделювання МетС може бути наслідком зниження утворення пероксинітритів. З іншого боку, інгібування активації транскрипційного фактора NF-κB зменшує експресію цистатіонін-β-синтетази (CBS), що і також може призводити до зниження H_2S [17].

Зростання концентрації нітрозотіолів підчас моделювання МетС також можна розглядати як

адаптивну відповідь на надмірну продукцію оксиду азоту у двоголовому м'язі стегна, оскільки цей шлях метаболізму оксиду азоту є найбезпечнішим для організму.

Висновки

Активація транскрипційного фактора NF-κB за умов метаболічного синдрому призводить до посилення продукції оксиду азоту від L-аргінін-залежного та від L-аргінін-незалежного шляхів його утворення в двоголовому м'язі стегна, посилює активність аргіназ та призводить до утворення пероксинітриту.

Застосування амонію піролідиндитіокарбамату, як інгібітора активації транскрипційного фактора NF-κB, є перспективним засобом корекції порушень метаболізму оксиду азоту, що виникають підчас розвитку метаболічного синдрому.

Особистий внесок авторів

Акімов О.Є. – а) концепція та дизайн; в) надання матеріалів для дослідження; г) збір та узагальнення даних; д) аналіз та інтерпретація результатів; е) написання рукопису; ж) редагування рукопису; з) остаточне затвердження рукопису.

Микитенко А.О. – г) збір та узагальнення даних; д) аналіз та інтерпретація результатів; ж) редагування рукопису.

Міщенко А.В. – г) збір та узагальнення даних; д) аналіз та інтерпретація результатів; ж) редагування рукопису.

Костенко В.О. – б) адміністративна підтримка; ж) редагування рукопису; з) остаточне затвердження рукопису.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів стосовно матеріалів статті.

References

1. Navarro Del Hierro J, Cantero-Bahillo E, Fernández-Felipe MT, García-Risco MR, Fornari T, Rada P. et al. Effects of a Mealworm (Tenebrio molitor) Extract on Metabolic Syndrome-Related Pathologies: In Vitro Insulin Sensitivity, Inflammatory Response, Hypolipidemic Activity and Oxidative Stress. Insects. 2022; 13(10): 896. doi: 10.3390/insects13100896.
2. Choromańska B, Myśliwiec P, Łuba M, Wojskowicz P, Myśliwiec H, Choromańska K. et al. The Impact of Hypertension and Metabolic Syndrome on Nitrosative Stress and Glutathione Metabolism in Patients with Morbid Obesity. Oxid Med Cell Longev. 2020; 2020: 1057570. doi: 10.1155/2020/1057570.
3. Choromańska B, Myśliwiec P, Łuba M, Wojskowicz P, Myśliwiec H, Choromańska K. et al. Bariatric Surgery Normalizes Protein Glycoxidation and Nitrosative Stress in Morbidly Obese Patients. Antioxidants (Basel). 2020; 9(11): 1087. doi: 10.3390/antiox9111087.
4. Mazrouei S, Petry SF, Sharifpanah F, Javanmard SH, Kelishadi R, Schulze PC. et al. Pathophysiological correlation of arginase-1 in development of type 2 diabetes from obesity in adolescents. Biochim Biophys Acta Gen Subj. 2023; 1867(2): 130263. doi: 10.1016/j.bbagen.2022.130263.
5. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity and Therapeutic Targets. Adv Exp Med Biol. 2024; 1460: 489-538. doi: 10.1007/978-3-031-63657-8_17.
6. Liu M, Zaman R, Sawczak V, Periasamy A, Sun F, Zaman K. S-nitrosothiols signaling in cystic fibrosis airways. J Biosci. 2021; 46: 111.
7. Mamikutty N, Thent ZC, Sapri SR, Sahruddin NN, Mohd Yusof MR, Haji Suhaimi F. The establishment of metabolic syndrome model by induction of fructose drinking water in male Wistar rats. Biomed Res Int. 2014; 2014: 263897. doi: 10.1155/2014/263897.
8. Mykytenko AO, Akimov OYe, Yeroshenko GA, Neporada KS. Influence of NF-κB on the development of oxidative-nitrosative stress in the liver of rats under conditions of chronic alcohol intoxication. Ukr. Biochem. J. 2022; 94(6): 57-66. doi: 10.15407/ubj94.06.057.
9. Mykytenko AO, Akimov OY, Neporada KS. Influence of lipopolysaccharide on the development of oxidative-nitrosative stress in the liver of rats under conditions of chronic alcohol intoxication. Fiziol Zh. 2022; 68(2): 29-35. doi: 10.15407/fz68.02.029.
10. 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 Biochem J. 2019; 91(1): 80-85. doi: 10.15407/ubj91.01.080.
11. Li Y, Qiao Y, Wang H, Wang Z. Intraperitoneal injection of PDTC on the NF-kB signaling pathway and osteogenesis indexes of young adult rats with anterior palatal suture expansion model. PLoS One. 2021; 16(7): e0243108. doi: 10.1371/journal.pone.0243108.
12. Dutta P, Bishayi B. Pyrrolidine dithiocarbamate in combination with L-N-monomethyl arginine alleviates Staphylococcus aureus infection via regulation of CXCL8/CXCR1 axis in peritoneal macrophages in vitro. Microb Pathog. 2023; 183: 106294. doi: 10.1016/j.micpath.2023.106294.
13. Liu H, Yan S, Yang R, Huang C, Guo K, Wang S. et al. Jiedu Xiaozheng Yin Inhibits the Progression of Colitis Associated Colorectal Cancer by Stimulating Macrophage Polarization Towards an M1 Phenotype via the TLR4 Pathway. Integr Cancer Ther. 2024; 23: 15347354241247061. doi: 10.1177/15347354241247061.
14. Wang C, Li M, Li L, Shen X, Liu Y, Wang S. Strongylocentrotus nudos Egg Polysaccharide induces autophagy and apoptosis in leukaemia cells by regulating mitochondrial function. J Cell Mol Med. 2021; 25(1): 272-283. doi: 10.1111/jcmm.15995.
15. Li T, Wu YN, Wang H, Ma JY, Zhai SS, Duan J. Dapk1 improves inflammation, oxidative stress and autophagy in LPS-induced acute lung injury via p38MAPK/NF-κB signaling pathway. Mol Immunol. 2020; 120: 13-22. doi: 10.1016/j.molimm.2020.01.014.
16. Trujillo M, Cuevasanta E, Turell L, Benchoam D, Ferrer-Sueta G, Zeida A. et al. Reaction of peroxynitrite with thiols, hydrogen sulfide and persulfides. Redox Biochemistry and Chemistry. 2024; 10: 100039. doi: 10.1016/j.rbc.2024.100039.
17. Yuan B, Tang WH, Lu LJ, Zhou Y, Zhu HY, Zhou YL, Zhang HH, Hu CY, Xu GY. TLR4 upregulates CBS expression through NF-κB activation in a rat model of irritable bowel syndrome with chronic visceral hypersensitivity. World J Gastroenterol. 2015; 21(28): 8615-28. doi: 10.3748/wjg.v21.i28.8615.

Summary

ROLE OF NF-κB ACTIVATION IN CHANGES OF NITRIC OXIDE PRODUCTION IN SKELETAL MUSCLES DURING METABOLIC SYNDROME

Akimov O.Ye., Mykytenko A.O., Mischenko A.V., Kostenko V.O.

Keywords: nitric oxide, skeletal muscle, rats, metabolic syndrome, NF-κB

Nitric oxide, as a signaling molecule, plays an ambiguous role in many pathological processes. On the one hand, nitric oxide is necessary for maintaining the tone of the vascular wall of arteries and prevents the development of ischemia in various organs and skeletal muscles in particular. On the other hand, excessive production of nitric oxide in the tissue can contribute to the formation of toxic metabolites, such as peroxynitrite that leads to the development of nitrosative damage to various organs and tissues. Metabolic syndrome is also one of the diseases accompanied by disturbances in the nitric oxide production system.

Currently, the sources of nitric oxide production, the predominant ways of its metabolism, and the influence of the transcription factor NF-κB on these processes in skeletal muscles under the conditions of the

metabolic syndrome are insufficiently studied.

The purpose of this study is to study the effect of an inhibitor of the activation of the transcription factor NF-κB on the production of nitric oxide and the concentration of its metabolites in the biceps femoris muscle of rats under the conditions of modeling the metabolic syndrome.

The experimental study was carried out on male Wistar rats weighing 200-260 g. The animals were randomly divided into 4 groups of 6 animals each. Animals of group 1 (control group) received a standard vivarium diet. In group 2 (metabolic syndrome), in addition to the standard diet, the animals received a 20% fructose solution as their sole source of drinking water for 60 days. In group 3, the animals were given a standard vivarium diet and were injected intraperitoneally with ammonium pyrrolidine dithiocarbamate at a dose of 76 mg/kg, three times a week for 60 days. Group 4 received the same diet as group 2 along with the injections administered in group 3. In 10% homogenate of the biceps femoris muscle, the following were determined: total NO-synthase activity, activity of constitutive and inducible isoforms of NO-synthase, arginase activity, aitrate- and nitrite reductase activity, concentrations of nitrite, peroxynitrite, nitrosothiols, and sulfides.

The administration of ammonium pyrrolidinedithiocarbamate during metabolic syndrome simulation resulted in a reduction in total NO-synthase activity and inducible NO-synthase activity by 33.85% and 34.66%, respectively, compared to the metabolic syndrome group; arginase activity decreased by 37.56%, while nitrate and nitrite reductase activities were reduced by 19.29% and 47.71%, respectively; nitrite concentration increased by 21.77%, peroxynitrite concentration decreased by 32.05%, nitrosothiol concentration increased by 29.27%, and sulfide concentration decreased by 17.39% compared to the group with metabolic syndrome.

Activation of the transcription factor NF-κB under metabolic syndrome conditions leads to increased nitric oxide production through both L-arginine-dependent and L-arginine-independent pathways in the biceps femoris muscle, enhances arginase activity, and results in elevated peroxynitrite formation.

DOI 31718/2077–1096.24.3.98
УДК 616.314-76:615.462:678.84]-099-092.9

Бугаєв В.Ю.

ДОСЛІДЖЕННЯ ХРОНІЧНОЇ ТОКСИЧНОСТІ УДОСКОНАЛЕНОГО ВІТЧИЗНЯНОГО А-СИЛІКОНОВОГО ВІДБИТКОВОГО МАТЕРІАЛУ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Мета роботи. Виявити можливий токсичний вплив удосконаленого відбиткового А-силіконового матеріалу з декоментаційними властивостями на органи та слизову оболонку лабораторних тварин. Матеріали та методи. Експеримент було виконано на білих лабораторних щурах масою тіла 230–285 г віком 9 місяців. Отримані дані щодо токсичного ефекту запропонованого матеріалу свідчать про те, що пролонгований контакт (протягом 30 днів) матеріалу не призводить до суттєвих змін у функціонуванні важливих систем органів лабораторних щурів. Результати. Одноразовий контакт лабораторних щурів з А-силіконовим відбитковим матеріалом зі знезаражувальними властивостями не спричинив значущих змін у фізіологічному стані тварин. Показники маси внутрішніх органів, зокрема печінки, селезінки, серця та надниркових залоз, залишалися в межах норми, що вказує на відсутність токсичного впливу матеріалу. Аналіз складу периферійної крові не виявив відхилень у кількості еритроцитів, лейкоцитів, гемоглобіну та інших клітинних компонентів. Функціональний стан печінки та нирок, зокрема активність ферментів АлАТ та АсАТ, рівні загального білка, альбуміну, креатиніну та сечовини, залишався стабільним і не зазнав змін під впливом матеріалу. Також не було виявлено впливу на вуглеводний обмін. Висновки. Одноразовий контакт лабораторних тварин із досліджуваним А-силіконовим відбитковим матеріалом не спричинив жодних помітних змін у зовнішньому вигляді, поведінці або масі внутрішніх органів, які залишалися в межах фізіологічної норми. Дослідження складу периферичної крові, функціонального стану печінки та нирок не виявили значущих відхилень, що свідчить про відсутність токсичних впливів матеріалу. Також не було виявлено порушень у білковосинтетичній та азотовидільній функціях, що підтверджує безпечність матеріалу протягом 30-денного спостереження.

Ключові слова: А-силіконовий відбитковий матеріал, деконтамінація, токсичність, експеримент.

Усі матеріали для відбитків зубів повинні точно повторювати тканини порожнини рота з точки зору точності, стабільності розмірів, еластичності, міцності на розрив, жорсткості, відтворення деталей і біосумісності [1]. Оцінка цитотоксичності цих матеріалів є фундаментальним кроком у оцінці їх біосумісності [2]. У літературі міститься багато спостережень про потенційну цитотоксичність різних стоматологічних матеріалів на різних клітинних лініях, культивованих in vitro [3]. Навпаки, повідомляється лише про декілька досліджень in vitro щодо цитотоксичної дії матеріалів для відбитків зубів на клітини, культивовані in vitro [4]. Як правило, відбитковий матеріал за-