

Вплив піролідиндитіокарбамату амонію на продукцію активних форм кисню і азоту в тканинах пародонта та слинних залоз щурів за умов введення ліпополісахариду *Salmonella typhi*

А.М. Єлінська, О.О. Швайковська, В.О. Костенко

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава;
e-mail: patofiziolog@umsa.edu.ua

*Досліджено вплив інгібітора ядерної транслокації транскрипційного фактора κВ (NF-κВ) піролідиндитіокарбамату амонію (ПДТК) на джерела продукції активних форм кисню та азоту в тканинах пародонта та піднижньощелепних слинних залоз (СЗ) щурів за умов експериментальної системної запальної відповіді, індукованої введенням ліпополісахариду *Salmonella typhi* (в дозі 0,4 мкг/кг тричі протягом 1-го тижня та одноразово щотижнево впродовж наступних 7 тиж). Застосування ліпополісахариду збільшувало швидкість продукції супероксидного аніон-радикала ($\cdot O_2^-$) електронно-транспортними ланцюгами мікосом (на 38,3 та 41,7 % відповідно), мітохондрій (на 40,5 та 37,6 %) та НАДФН-оксидазою лейкоцитів (на 32,9 та 70,8 %), підвищувало сумарну активність NO-синтази (у 2,5 та 1,9 раза) і концентрацію пероксинітрит-іонів (на 30,1 і 158,0 %). Виявлено порушення механізму авторегуляції фізіологічного вмісту оксиду азоту в тканинах: активація нітрат- і нітритредуктазних систем відбувалася на тлі підвищеної активності NO-синтази. Застосування ПДТК у дозі 76 мкг/кг тричі на тиждень, починаючи з 30-ї доби експерименту з застосуванням ліпополісахариду, обмежувало у тканинах пародонта і СЗ прояви окисно-нітрозативного стресу: знижувало генерацію $\cdot O_2^-$ мікосомами (на 18,1 та 20,8 %), мітохондріями (на 19,3 та 22,4 %) та НАДФН-оксидазою лейкоцитів (на 19,0 та 39,0 %), зменшувало сумарну активність NO-синтази (на 38,5 та 33,0 %) і вміст пероксинітрит-іонів (на 13,9 і 54,7 %).*

Ключові слова: ядерний фактор κВ; амонію піролідиндитіокарбамат; ліпополісахаридіндукована системна запальна відповідь; активні форми кисню і азоту; пародонт; слинні залози.

ВСТУП

Розвиток запально-дистрофічних захворювань пародонта та слинних залоз (СЗ) пов'язаний не тільки з безпосереднім ушкодженням їх патогенними агентами, але і в результаті дисрегуляторного впливу з боку інших змінених інтегративних систем [1, 2]. Раніше нами показано, що відтворення системної запальної відповіді (СЗВ) супроводжується збільшенням продукції супероксидного аніон-радикала ($\cdot O_2^-$) у тканинах пародонта та СЗ електронно-транспортними ланцюгами (ЕТЛ) мітохондрій, ендоплазматичного ретикулума та NO-синтази (NOS), а

також лейкоцитів [3]. Виявлено порушення механізму авторегуляції фізіологічного вмісту оксиду азоту, що призводить до одночасного збільшення його утворення через NOS та нітрат- і нітритредуктазний механізм, наслідком чого є розвиток окисно-нітрозативного стресу зі збільшенням концентрації пероксинітриту, активацією неферментативного пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), дезорганізацією сполучної тканини цих органів та резорбцією альвеолярного відростка щелеп [3, 4]. Центральні дисрегуляторні впливи на пародонт і СЗ можуть полягати або в недостатності гальмівних механізмів, або в посиленій патогенній стимуляції, у

© А.М. Єлінська, О.О. Швайковська, В.О. Костенко

тому числі пов'язаній з експресією певних генів, які контролюють оксидативний стан. Нині доведено, що перманентна активація редоксчутливих факторів транскрипції відіграє провідну роль у патогенезі системних розладів метаболізму при синдромі інсулінорезистентності, цукровому діабеті 2-го типу, серцево-судинній патології, злжякісних пухлинах, остеопорозі та синдромі СЗВ [5, 6]. Підтверджено участь транскрипційного ядерного фактора κB (NF- κB) у ініціації вільнорадикальних уражень пародонта і СЗ за умов експериментального метаболічного синдрому [7, 8].

Більшість з відомих активаторів NF- κB бере участь у патогенезі захворювань органів ротової порожнини, наприклад, бактеріальні ліпополісахариди, простагландини E_2 , інтерлейкін 1β , фактор некрозу пухлин α , стрес, віруси тощо [9]. Властивості активаторів NF- κB виявляє низка пародонтопатогених бактерій – *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* [9,10]. Активність NF- κB регулюється взаємодією з інгібіторними білками I κB . При реалізації класичного шляху активації цього транскрипційного чинника його димери переміщуються в ядро клітини і за наявності інших коактиваторів зв'язуються зі специфічними ділянками ДНК, індукуючи експресію цільових генів – запальних цитокінів, індукцибельної NOS (iNOS), циклооксигенази 2, матричних металопротеїназ, супероксиддисмутази, низки про- та антиапоптотичних білків, адгезивних молекул тощо [6, 9]. Ефективними інгібіторами активації NF- κB є засоби, здатні порушувати механізм деградації I κB - α та транслокації димерів NF- κB у ядро, зокрема, піролідиндітіокарбамат (ПДТК) [11].

Проте літературні джерела містять суперечливу інформацію щодо ролі NF- κB у механізмах запалення у пародонті та СЗ ссавців. Вплив інгібіторів активації NF- κB на розвиток окисно-нітрозативного стресу

в цих органах за умов СЗВ залишається нез'ясованим. Розв'язання цього завдання важливо для пошуку нових підходів до патогенетичної терапії запально-дистрофічних захворювань пародонта та СЗ.

Метою нашої роботи було вивчення впливу інгібітора ядерної транслокації NF- κB ПДТК на джерела продукції активних форм кисню та азоту в тканинах пародонта та піднижньощелепних СЗ щурів за умов експериментальної системної запальної відповіді, індукованої введенням ліпополісахариду *Salmonella typhi*.

МЕТОДИКА

Дослідження були проведені на 30 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г, розподілених на 3 групи по 10 тварин: 1-ша – інтактні тварини, 2-га – після системного введення ліпополісахариду (пірогенал, фірма «Медгамал», Росія), 3-тя – тваринам внутрішньоочеревино вводили ПДТК (виробництво «Sigma-Aldrich, Inc.», США) в дозі 76 мг/кг тричі на тиждень, починаючи з 30-ї доби експерименту з застосуванням ліпополісахариду [12]. Останній призначали в дозі, що викликала у щурів підвищення ректальної температури на 1,5 °С, а саме по 0,4 мкг/кг (4 мінімальні пірогенні дози) тричі протягом 1-го тижня та одноразово щотижнево впродовж наступних 7 тижнів (модифіковано за [13]). Тварин декапітували під легким ефірним наркозом, дотримуючись положень «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986).

Утворення $\cdot\text{O}_2^-$ оцінювали при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм з використанням спектрофотометра Ulab у гомогенаті тканин з індукторами: нікотинамідаденіндинуклеотидом відновленим (НАДН) для оцінки продукції $\cdot\text{O}_2^-$ мітохондріальним ЕТЛ, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфатом відновленим (НАДФН) – ендоплазматичним ре-

тикулумом і NOS, пірогеналом – НАДФН-оксидазою лейкоцитів [14]. Сумарну активність NOS визначали за різницею концентрації нітрит-іонів до та після інкубації гомогенату в середовищі, що містить аргінін (субстрат NOS) та НАДФН [15]. Активність нітрат- і нітритредуктаз, а також концентрацію пероксинітрит-іонів (ONOO⁻) у гомогенаті визначали спектрофотометрично [15]. Рівень ПОЛ у тканинах оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами забарвленого триметинового комплексу, стан антиоксидантної системи – за приростом концентрації ТБК-активних сполук за час інкубації, а також за активністю антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази (СОД) та каталази [16].

Отримані результати статистично обробляли. Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Уїлка. Якщо вони відповідали нормальному розподілу, то для їх порівняння використовували критерій t Стьюдента для незалежних вибірок, якщо ні – тест Манна-Уїтні. Статистичні розрахунки проводили з використанням програми «StatisticSoft 6.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Введення ліпополісахариду призводило до вірогідних змін генерації $\cdot\text{O}_2^-$ у тканинах пародонта і СЗ (табл. 1). Так, застосування НАДФН як індуктора ендоплазматичного ретикулума та NOS збільшувало швидкість продукції цього радикала на 38,3 та 41,7 % відповідно, а введення НАДН підвищувало вироблення $\cdot\text{O}_2^-$ дихальним ланцюгом мітохондрій на 40,5 та 37,6 %. При застосуванні пірогеналу генерація $\cdot\text{O}_2^-$ НАДФН-оксидазою лейкоцитів підвищувалася на 32,9 та 70,8 %. Введення ПДТК достовірно зменшувало швидкість продукції $\cdot\text{O}_2^-$ НАДФН-залежними ЕТЛ на 18,1 а 20,8 %, а дихальним ланцюгом мітохондрій – на 19,3 та 22,4 % відповідно порівняно з результатами 2-ї групи. Вироблення $\cdot\text{O}_2^-$ НАДФН-оксидазою лейкоцитів було менше на 19,0 та 39,0 %.

Раніше за умов експериментального метаболичного синдрому було показано, що зміни вільнорадикальних процесів у тканинах пародонта при активації NF-κB реалізуються значною мірою через біосинтез iNOS. Нейрональна ізоформа цього ферменту, навпаки,

Таблиця 1. Вплив піролідиндітіокарбамату амонію на продукцію супероксидного аніон-радикала (нмоль/с·г гомогенату) в тканинах пародонта та слинних залоз у разі застосування різних індукторів за умов системного введення ліпополісахариду *Salmonella typhi* (M±m)

Схема досліджу	Введення індукторів генерації супероксидного аніон-радикала		
	НАДФН	НАДН	Пірогенал
М'які тканини пародонта			
Контроль	12,47±0,87	15,41±1,08	1,58±0,12
Системне введення ліпополісахариду	17,25±0,66 *	21,65±1,01 *	2,10±0,09 *
Застосування амонію піролідиндітіокарбамату на тлі системного введення ліпополісахариду	14,13±0,73 **	17,48±0,91 **	1,70±0,09 **
Слинні залози			
Контроль	14,65±0,72	18,69±1,02	1,92±0,13
Системне введення ліпополісахариду	20,76±1,01 *	25,72±1,10 *	3,28±0,32 *
Застосування амонію піролідиндітіокарбамату на тлі системного введення ліпополісахариду	16,45±0,80 **	19,96±0,96 **	2,00±0,08 **

Примітка: тут і в табл. 2 * P<0,05 порівняно з контролем; ** P<0,05 порівняно зі значенням тварин, яким вводили ліпополісахарид.

сприяє пригніченню продукції $\cdot\text{O}_2^-$ НАДФН- і НАДН-залежними ЕТЛ [7].

За умов системного введення ліпополісахариду сумарна активність NOS у тканинах пародонта і СЗ (табл. 2) збільшилася у 2,5 та 1,9 раза відповідно. Це, вочевидь, пов'язано з його здатністю ліпополісахариду забезпечувати NF- κ B-залежну активацію iNOS [6, 9].

Активність нітратредуктази вірогідно підвищувалася на 36,3 і 34,1 %, а нітритредуктази на 34,4 і 38,3 % відповідно. Ці ферменти забезпечують додатковий механізм генерації NO у ситуаціях, коли ендогенний шлях L-аргінін/NOS є дисфункціональним (при гіпоксії, ацидозі, наявності відновлених форм гемвісних білків) [17]. Активація нітрат- і нітритредуктазних систем на тлі збільшення утворення NO NOS свідчить про порушення механізму авторегуляції фізіологічного вмісту NO у тканинах [18]. Наслідком цього було збільшення утворення активних форм азоту: вміст ONOO⁻ підвищувався у тканинах пародонта та СЗ на 30,1 і 158,0 % відповідно.

Утворення ONOO⁻, у свою чергу, може як збільшувати, так і знижувати NF- κ B-залежну експресію генів, що забезпечують розвиток окисно-нітрозативного стресу [19, 20]. У тканинах пародонта і СЗ виявлена здатність ONOO⁻ підвищувати швидкість продукції $\cdot\text{O}_2^-$ [21], що, на думку дослідників, реалізується внаслідок порушення мітохондріальних ферментних комплексів на рівні НАДН-коензим Q-редуктази, сукцинат-коензим Q-редуктази та коензим QH₂-цитохром c-редуктази через окиснення цистеїнових і метіонінових залишків білків, нітрування тирозину, ушкодження залізосіркових кластерів [22]. Нітрування СОД запобігає дисмутації $\cdot\text{O}_2^-$ з його подальшою участю в утворенні ONOO⁻ за механізмом «хибного» кола [23].

Введення ПДТК знижувало сумарну активність NOS у тканинах пародонта і СЗ на 38,5 та 33,0 % порівняно з відповідними значеннями 2-ї групи (див. табл. 2). При цьому показники стану нітрат- і нітритредуктазної ланки циклу NO змінювалися меншою

Таблиця 2. Вплив піролідиндітіокарбамату амонію на показники нітрозативного стресу в тканинах пародонта та піднижньощелепних слинних залоз за умов системного введення ліпополісахариду *Salmonella typhi* ($M \pm m$)

Схема дослідження	Сумарна активність NO-синтази, мкмоль(NO_2^-)/хв·г·білка	Активність нітратредуктази, мкмоль/хв·г білка	Активність нітритредуктази, мкмоль /хв·г білка	Концентрація пероксинітрит-іонів, мкмоль/г гомогенату
М'які тканини пародонта				
Контроль	4,20±0,22	11,98±0,88	3,43±0,25	0,83±0,04
Системне введення ліпополісахариду	10,32±0,50 *	16,33±0,74 *	4,61±0,39 *	1,08±0,05 *
Застосування амонію піролідиндітіокарбамату на тлі системного введення ліпополісахариду	6,35±0,57 *,**	13,99±0,65 **	3,83±0,24	0,93±0,03 **
Слинні залози				
Контроль	7,27±0,52	32,23±2,42	7,20±0,66	0,99±0,07
Системне введення ліпополісахариду	13,56±0,86 *	43,23±3,64 *	9,96±0,82 *	2,56±0,43 *
Застосування амонію піролідиндітіокарбамату на тлі системного введення ліпополісахариду	9,08±0,65 **	36,03±2,25	7,95±0,59	1,16±0,04 **

мірою: тільки активність нітратредуктази у тканинах пародонта була меншою на 14,3 % ($P < 0,05$). Проте у тканинах пародонта і СЗ вірогідно зменшувався вміст ONOO^- на 13,9 і 54,7 % відповідно порівняно з результатом 2-ї групи, що, вочевидь, було наслідком зниження вироблення $\cdot\text{O}_2^-$ і NO , потрібних для його утворення. Отримані результати свідчать, що застосування ПДТК зменшувало у тканинах пародонта та СЗ при відтворенні ліпополісахаридіндукованої СЗВ прояви окисно-нітрозативного стресу: генерацію $\cdot\text{O}_2^-$ різними джерелами (мітохондріальним і мікросомальним ЕТЛ, НАДФН-оксидазою лейкоцитів), продукцію активних форм азоту – цитотоксичних концентрацій NO , пероксинітриту.

Обмеження окисно-нітрозативного стресу є важливим механізмом превенції інших ланок патогенезу запально-дистрофічних захворювань пародонта та СЗ та асоційованої з ними патології внутрішніх органів – деструкції позаклітинного матриксу, стресорних, токсичних, інфекційних, імунних і нейродистрофічних уражень, дисфункції ентеросаліварної циркуляції неорганічних нітросполук [2, 7, 8, 18].

Разом з інгібіторами ядерної транслокації NF- κ B перспективними засобами корекції стоматологічних ускладнень ліпополісахаридіндукованої СЗВ можуть бути речовини, що впливають на інші ланцюги NF- κ B-сигналізації: інгібітори протеасоми, блокатори фосфорилування та деградації I κ B, інгібітори зв'язування ДНК з Rel / NF- κ B, індуктори системи Keap1 / Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент [9, 24], що потребує додаткових досліджень. Нещодавно були розроблені генно-інженерні білки, що блокують певні етапи активації NF- κ B, наприклад, I-TRAF, мутантні I κ B-кінази комплекси та суперрепресор I κ B- α [9].

Таким чином, застосування інгібітора ядерної транслокації NF- κ B ПДТК за умов системного введення ліпополісахариду *Salmonella typhi* обмежує у тканинах па-

родонта і піднижньощелепних СЗ щурів утворення активних форм кисню й азоту: знижує швидкість продукції супероксидного аніон-радикала мітохондріальним і мікросомальним електронно-транспортними ланцюгами, НАДФН-оксидазою лейкоцитів, зменшує сумарну активність NO-синтази та концентрацію пероксинітрит-іонів.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

**А.Н. Елинская, Е.О. Швайковская,
В.А. Костенко**

ВЛИЯНИЕ ПИРОЛИДИНДИТИОКАРБАМАТА АММОНИЯ НА ПРОДУКЦИЮ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И АЗОТА В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА И СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА *SALMONELLA TYPHI*

Исследовано влияние ингибитора ядерной транслокации транскрипционного фактора κ B (NF- κ B) аммония пирролидиндитиокарбамата (ПДТК) на источники продукции активных форм кислорода и азота в тканях пародонта и поднижнечелюстных слюнных желез (СЖ) крыс при экспериментальном системном воспалительном ответе, индуцированном введением липополисахарида *Salmonella typhi* (в дозе 0,4 мкг/кг 3 раза в течение 1-й недели и однократно еженедельно в течение следующих 7 нед). Применение липополисахарида увеличивало в тканях пародонта и СЖ скорость продукции супероксидного анион-радикала ($\cdot\text{O}_2^-$) электронно-транспортными цепями микросом (на 38,3 и 41,7 % соответственно), митохондрий (на 40,5 и 37,6 %) и НАДФН-оксидазы лейкоцитов (на 32,9 и 70,8 %), повышало суммарную активность NO-синтазы (в 2,5 и 1,9 раза) и концентрацию пероксинитрит-ионов (на 30,1 и 158,0 %). Выявлены нарушения механизма ауторегуляции физиологического содержания оксида азота в тканях: активация нитрат- и нитритредуктаз происходила на фоне повышенной активности NO-синтазы. Применение ПДТК в дозе 76 мг/кг 3 раза в неделю, начиная с 30-х суток эксперимента с применением липополисахарида, ограничивало в тканях пародонта и СЖ проявления окислительно-нитрозативного стресса: снижало генерацию $\cdot\text{O}_2^-$ микросомами (на 18,1 и 20,8 %), митохондриями (на

19,3 и 22,4 %) и НАДФН-оксидазой лейкоцитов (на 19,0 и 39,0 %), уменьшало суммарную активность NO-синтазы (на 38,5 и 33,0 %) и содержание пероксинитрит-ионов (на 13,9 и 54,7 %).

Ключевые слова: ядерный фактор κB; аммония піролідиндітіокарбамат; ліпополісахарид-індуційований системний запалительний відповідь; активні форми кисню і азоту пародонт; слинні залози.

A.M. Yelins'ka, O.O. Shvaikovs'ka, V.O. Kostenko

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

We investigated the influence of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC), an inhibitor of the nuclear translocation of the transcription factor κB (NF-κB), on the sources of production of active forms of reactive oxygen and nitrogen species in the tissues of periodontium and submandibular salivary glands (SG) of rats under the experimental systemic inflammatory response induced by the administration of *Salmonella typhi* lipopolysaccharide in the dose 0.4 μg/kg 3 times during the 1st week and once a week for the next 7 weeks). Administration of lipopolysaccharide increased the production rate of superoxide anion radical (O_2^-) by electron transport chains of microsomes (by 38.3 and 41.7 %, respectively) and mitochondria (by 40.5 and 37.6 %) and leukocyte NADPH oxidase (by 32.9 and 70.8 %) in the tissues of periodontium and SG, as well as increased the total activity of NO synthase (in 2.5 and 1.9 times) and the concentration of peroxynitrite ions (by 30.1 and 158.0 %). We found an impairment of the mechanism of autoregulation of the physiological nitric oxide content in the tissues: the activation of nitrate and nitrite reductases occurred in the background of increased activity of NO synthase. The use of PDTC in the dose 76 mg/kg 3 times a week starting from the 30th day of the experiment with applying lipopolysaccharide limited the manifestations of oxidative-nitrosative stress in the periodontium and SG tissues: it decreased O_2^- generation by microsomes (by 18.1 and 20.8 %), by mitochondria (by 19.3 and 22.4 %) and leukocyte NADPH oxidase (by 19.0 and 39.0 %) as well as decreased the total activity of NO synthase (by 38.5 and 33.0 %) and the content of peroxynitrite ions (by 13.9 and 54.7 %).

Key words: nuclear factor κB; ammonium pyrrolidine dithiocarbamate; lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response; reactive oxygen and nitrogen species; periodontium; salivary glands.

Ukrainian Medical & Stomatological Academy, Poltava;
e-mail: patofiziolog@umsa.edu.ua

REFERENCES

1. Afanasiev VV. The state of salivary glands in the patients presenting with metabolic syndrome. *Ros Stomat Zh.* 2011; (3):17-9. [Russian].
2. Silva N, Abusleme L, Bravo D, Dutzan N, Garcia-Sesnich J, Vernal R, Hernández M, Gamonal J. Host response mechanisms in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci.* 2015 May-Jun;23(3):329-55.
3. 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. *Probl Ekol Med.* 2017; 21(3-4):51-4.
4. Yelins'ka AM, Kostenko VO. Lipid peroxidation and antioxidant protection in periodontal tissues under the action of local pathogenic factor on gums in rats exposed to modeled systemic inflammatory response. *Probl Ekol Med.* 2017; 21(5-6):62-4.
5. Kaidashev IP. NF-κB activation as a molecular basis of pathological process by metabolic syndrome. *Fiziol Zh.* 2012;58(1):93-101. [Ukrainian].
6. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun S-C. NF-κB signaling in inflammation. *Sig Trans Targ Ther.* 2017; 2:e17023, doi:10.1038/sigtrans.2017.23.
7. Lyashenko LI, Kostenko VO. NF-κB-mediated influence of NO-synthases on free radical processes in the periodontal tissues under modeled metabolic syndrome. *Aktual Probl Suchasn Med: Visn Ukr Med Stomat Akad.* 2014; 14(2):140-3. [Ukrainian].
8. Yelins'ka AM, Kostenko VO. Role of nuclear factor κB in mechanisms of oxidation disturbances in salivary glands under modeled metabolic syndrome. *Aktual Probl Suchasn Med: Visn Ukr Med Stomat Akad.* 2014; 14(4):192-5. [Ukrainian].
9. 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 Sep-Oct; 21(5): 350-6.
10. Milward MR, Chapple IL, Wright HJ, Millard JL, Matthews JB, Cooper PR, et al. Differential activation of NF-kappaB and gene expression in oral epithelial cells by periodontal pathogens. *Clin Exp Immunol.* 2007;148:307-24.
11. Cuzzocrea S1, Chatterjee PK, Mazzon E, Dugo L, Seraino I, Britti D, Mazzullo G, Caputi AP, Thiemermann C. Pyrrolidine dithiocarbamate attenuates the development of acute and chronic inflammation. *Br J Pharmacol.* 2002 Jan;135(2):496-510.
12. Qin JD, Cao ZH, Li XF, Kang XL, Xue Y, Li YL, Zhang D, Liu XY, Xue YZ. Effect of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) on NF-κB activation and CYP2E1 content of rats with immunological liver injury. *Pharm Biol.* 2014 Nov;52(11):1460-6.
13. Pat. 14222 Ukraine, IPC G09B 23/28. Method for simulating insulin resistance / Tretiak IV, Ambroskina VV, Kriachok TA, Talaieva TV, Larionov OP; № u 200509354; appl. 04.10.2005, publ. 15.05.2006. *Bull. No 5.* [Ukrainian].

14. Kostenko VO, Tsebrzhins'kii OI. Production of superoxide anion radical and nitric oxide in renal tissues sutured with different surgical suture material. *Fiziol Zh.* 2000; 46(5):56-62. [Ukrainian].
15. Akimov O Ye, 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):70-5.
16. Methods of clinical and experimental research in medicine (Ed. IP Kaidashev). – Poltava; 2003. [Ukrainian].
17. Nitric Oxide: Biology and Pathobiology. (Eds LJ Ignarro, B Freeman); 3rd ed. – Academic Press; 2017.
18. Kostenko VA., Solov'eva NV., Kovalenko AV. Mechanisms of nitric oxide autoregulation in mammals and their disturbances in pathologic processes. *Aktual Probl Suchasn Med: Visn Ukr Med Stomat Akad.* 2011; 11(3):150-4. [Ukrainian].
19. Levrant S, Pesse B, Feihl F, Waeber B, Pacher P, Rolli J, Schaller MD, Liaudet L. Peroxynitrite is a potent inhibitor of NF-kappa B activation triggered by inflammatory stimuli in cardiac and endothelial cell lines. *J Biol Chem.* 2005 Oct 14;280(41):34878-87.
20. Gochman E, Mahajna J, Reznick AZ. NF- κ B activation by peroxynitrite through I κ B α -dependent phosphorylation versus nitration in colon cancer cells. *Anticancer Res.* 2011 May;31(5):1607-17.
21. Kostenko VA, Yelinskaya AN, Lyashenko LI, Solovjova NV, Talash VV. NO- and peroxynitrite-dependent changes in superoxide anion-radical production in rats' organs under modeled metabolic syndrome. *J Grodno State Med Univ.* 2014; 12(2):74-7. [Russian].
22. Szabó C, Ischiropoulos H, Radi R. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2007 Aug;6(8):662-80.
23. MacMillan-Crow LA, Thompson JA. Tyrosine modifications and inactivation of active site manganese superoxide dismutase mutant (Y34F) by peroxynitrite. *Arch Biochem Biophys.* 1999 Jun 1;366(1):82-8.
24. Ma Q. Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2013;53: 401-26.

*Матеріал надійшов
до редакції 01.06.2018*