

Вплив модуляторів транскрипційних факторів NF- κ B і Nrf2 на продукцію активних форм кисню та азоту в серці щурів після хірургічної травми на тлі тривалого стресу

Р.М. Рябушко, В.О. Костенко

Полтавський державний медичний університет; e-mail: v.kostenko@pdmu.edu.ua

Актуальність дослідження зумовлена зростаючим інтересом до з'ясування механізмів розвитку серцево-судинних ускладнень після хірургічних втручань і травм на тлі посттравматичного стресового розладу, експериментальною моделлю якого є однократний тривалий стрес (ОТС). Досліджено вплив модуляторів транскрипційних факторів, а саме інгібітора активації NF- κ B піролідиндитіокарбамату амонію та індуктора Nrf2 сульфорафану на продукцію активних форм кисню (АФК) та азоту (АФА) у серці щурів після хірургічної травми на тлі ОТС. Експеримент проводили на 28 білих щурах-самцях лінії Вістар, яких розподіляли на 4 групи: до 1-ї групи ввійшли інтактні тварини (контроль), тоді як інші піддавалися лапаротомії та відтворенню ОТС. Щурам вводили через зонд ізотонічний розчин натрію хлориду (контроль II), піролідиндитіокарбамат амонію (76 мг/кг) та сульфорафан (10 мг/кг) протягом 7 діб. Результати показали, що хірургічна травма на тлі ОТС значно підвищувала продукцію супероксидного аніон-радикала ($O_2^{\bullet-}$) в серці за рахунок мітросомальних монооксигеназ і NO-синтази (NOS), мітохондріального дихального ланцюга та НАДФН-оксидази лейкоцитів. Також спостерігалось зростання загальної та індукованої активності NOS, порушення спряження її конститутивних ізоформ (cNOS) та підвищення концентрації пероксинітритів. Застосування піролідиндитіокарбамату амонію та сульфорафану зменшувало генерацію $O_2^{\bullet-}$ на 41,7 і 37,2% відповідно, активність мітохондріального дихального ланцюга – на 27,6 і 18,7%, а НАДФН-оксидази лейкоцитів – на 32,3 і 24,1%. Знижувалася також активність індукційної NOS – на 30,6 і 51,9%. Індекс спряження cNOS суттєво підвищувався на 130% при застосуванні сульфорафану, тоді як піролідиндитіокарбамат амонію не спричиняв вірогідних змін. Зроблено висновок, що піролідиндитіокарбамат амонію та сульфорафан знижують продукцію АФК і АФА в серці, причому сульфорафан сприяє покращенню спряження cNOS, що попереджає переорієнтацію ферменту на утворення $O_2^{\bullet-}$.

Ключові слова: транскрипційні фактори NF- κ B і Nrf2; піролідиндитіокарбамат амонію; сульфорафан; тривалий стрес; посттравматичний стресовий розлад; активні форми кисню та азоту; NO-синтаза; серце.

ВСТУП

Численні наукові дослідження доводять, що досвід переживання загрози життю або фізичній цілісності є суттєвим фактором підвищеного ризику розвитку посттравматичного стресового розладу (ПТСР) у людей, які безпосередньо або опосередковано контактують із бойовими діями [1, 2]. Відомо, що ПТСР не лише викликає значні психічні

розлади, але й асоціюється з серйозними порушеннями стану внутрішніх органів. Зокрема, було встановлено стійкий зв'язок між ПТСР і патологією, що супроводжується системною запальною відповіддю (СЗВ), такою як метаболічний синдром та серцево-судинні захворювання [3, 4]. Доведено, що ПТСР є значущим фактором ризику розвитку коронарного атеросклерозу та підвищує ймовірність передчасної смерті. Цей зв'язок

зберігається незалежно від віку, статі та таких традиційних факторів ризику, як куріння, гіпертензія та гіперхолестеринемія [5].

Дані численних експериментальних і клінічних досліджень демонструють, що СЗВ не лише супроводжує ПТСР, але й може бути одним із ключових механізмів, що сприяють його розвитку та прогресуванню [6]. Важливу роль у патогенезі СЗВ відіграють активні форми кисню (АФК) та азоту (АФА), які беруть участь у різноманітних фізіологічних та патологічних процесах, зокрема в регуляції продукції прозапальних цитокінів, індукції оксидативно-нітрозативного стресу та клітинної смерті [7, 8]. Відтворення однократного тривалого стресу (ОТС), експериментальної моделі ПТСР, суттєво збільшує продукцію АФК і АФА в серці щурів: підвищує швидкість генерації супероксидного аніон-радикала ($O_2^{\cdot-}$), активність індукцибельної ізоформи NO-синтази (iNOS), знижує активність конститутивних NO-синтаз (cNOS), що супроводжується зростанням концентрації пероксинітритів. На 7-му добу після хірургічної травми (лапаротомії) на тлі моделювання ОТС показники оксидативно-нітрозативного стресу в серці щурів (вироблення $O_2^{\cdot-}$, активність iNOS і концентрація пероксинітритів) перевищують їх значення після окремої лапаротомії або ОТС [9].

Транскрипційні фактори NF-κB (англ. Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) та Nrf2 (англ. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) вважаються головними регуляторами відповіді організму на оксидативно-нітрозативний стрес. NF-κB активується у відповідь на запалення та інші патогенні чинники, стимулюючи продукцію прозапальних медіаторів і сприяючи запальному процесу [8]. Натомість Nrf2 є основним регулятором антиоксидантної відповіді, активуючи експресію генів, які забезпечують захист клітин від ушкоджень, викликаних АФК і АФА [10].

Дослідження модуляції цих сигнальних шляхів є важливим для розуміння механізмів,

що лежать в основі регуляції оксидативного стресу за умов хірургічної травми та стресу. Зокрема, зміни активності NF-κB і Nrf2 можуть значною мірою впливати на порушення функціонально-метаболічного стану серця, спричинені оксидативно-нітрозативним стресом, що робить їх перспективними мішенями для терапевтичного втручання.

Метою нашого дослідження була оцінка впливу інгібітора активації NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію та індуктора Nrf2 сульфорафану на продукцію АФК та АФА у серці щурів після хірургічної травми на тлі тривалого стресу.

МЕТОДИКА

У дослідженні використовували 28 білих щурів-самців лінії Вістар масою 210–230 г, які були розподілені на 4 групи: 1-ша група складалася з інтактних тварин (контроль I), щурам інших груп після виконання лапаротомії та моделювання ОТС протягом 7 діб щодня через зонд внутрішньошлунково вводили 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду («плацебо», контроль II), а також розчини піролідиндитіокарбамату амонію та сульфорафану (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США) у дозах 76 та 10 мг/кг відповідно [11, 12].

Для моделювання ОТС щурів фіксували на металевій пластині, іммобілізуючи їх кінцівки за допомогою хірургічного скотчу протягом 2 год. Після цього тварин піддавали примусовому плаванню в плексигласовому циліндрі, заповненому на 2/3 свіжою водою при 24°C. Наступним етапом було інгаляційне введення парів севофлурану (препарат Севоран, «AbbVie S.r.l.», Італія) до втрати свідомості. Після цих процедур щурів залишали у спокої впродовж 7 діб [13]. Згідно з сучасними науковими джерелами, така модель ОТС спричиняє типові для ПТСР поведінкові та функціональні порушення [14].

Лапаротомію виконували відповідно до раніше описаної методики [15], під внутрішньоочеревиною анестезією з викори-

станням тіопенталу натрію (ПАТ «Київмед-препарат», Україна) в дозі 50 мг/кг. Після антисептичної обробки шкіри на нижній частині живота робили розріз довжиною 1 см, розсікаючи шкіру, м'язи, фасції та черевину. Далі виводили петлю тонкої кишки, яку масажували протягом 10 с, після чого повертали кишку назад у черевну порожнину. Рану зашивали пошарово полігліколідною ниткою.

Через 7 діб після лапаротомії щурів піддавали евтаназії під тіопенталовим наркозом, дотримуючись вимог «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Дозвіл на проведення досліджень отримано від комісії з біоетики Полтавського медичного університету (протокол № 206 від 24.06.2022).

Швидкість генерації $O_2^{\cdot-}$ у гомогенаті серця оцінювали за допомогою тесту з нітросинім тетразолієм, використовуючи спектрофотометр Ulab 101 (Китай) [16]. Досліджували продукцію $O_2^{\cdot-}$ мікросомальними монооксигеназами та NO-синтазою (NOS), дихальним ланцюгом мітохондрій та фагоцитами під дією індукторів: нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату відновленого (НАДФН), нікотинамідаденіндинуклеотиду відновленого (НАДН) та ліпополісахариду *Salmonella typhi* ("Sigma-Aldrich, Inc.", США).

Загальну та cNOS у гомогенаті серця визначали за допомогою спектрофотометричного методу [11]. Активність iNOS розраховували відніманням активності cNOS від загальної активності NOS. Оцінку здатності cNOS у неспряженому стані продукувати $O_2^{\cdot-}$ здійснювали за допомогою індексу спряження cNOS. Цей індекс визначали як відношення активності cNOS до швидкості продукції $O_2^{\cdot-}$ НАДФН-залежними електрон-транспортними системами. Для оцінки концентрації пероксинітриду в гомогенаті серця вимірювали вміст пероксинітридів лужних і лужно-земельних металів [11].

Отримані результати аналізували за допомогою програмного пакета Microsoft Office Excel з використанням розширення Real Statistics. Для перевірки нормальності розподілу варіаційних рядів застосовували критерій Шапіро-Уїлка. Оскільки результати відповідали нормальному розподілу, для порівняння середніх значень використовували критерій t Стюдента для незалежних вибірок.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після відтворення ОТС у щурів, яким проводили лапаротомію, в гомогенаті серця було виявлено значне підвищення генерації $O_2^{\cdot-}$ різними джерелами (табл. 1). Зокрема, продукція цього радикала зростала на 72,3%

Таблиця 1. Вплив піролідиндітіокарбамату амонію та сульфорафану на продукцію супероксидного аніон-радикала (нмоль/г·с) різними джерелами у гомогенаті серця щурів при моделюванні хірургічної травми за умов однократного тривалого стресу ($M \pm m$, $n = 7$)

Джерела генерації супероксидного аніон-радикала	Інтактні тварини (контроль I)	Виконання лапаротомії після відтворення однократного тривалого стресу		
		«Плацебо» (контроль II)	Піролідиндітіокарбамат амонію	Сульфорафан
Мікросомальні монооксигенази і NO-синтаза	13,15±0,20	22,66±0,40*	13,22±0,31**	14,23±0,36**
Дихальний ланцюг мітохондрій	16,23±0,25	28,06±0,33*	20,32±0,58*,**	22,82±0,78*,**
НАДФН-оксидаза лейкоцитів	2,09±0,03	3,78±0,06*	2,56±0,07*,**	2,87±0,10*,**

Примітка: тут і в табл. 2 *P < 0,05 порівняно зі значеннями контролю I; **P < 0,05 порівняно зі значеннями контролю II.

завдяки активації мітросомальних монооксигеназ і NOS, на 72,9% – через активність ферментних комплексів дихального ланцюга мітохондрій, та на 80,9% – внаслідок роботи НАДФН-оксидази лейкоцитів порівняно з контрольною групою.

Застосування піролідиндитіокарбамату амонію та сульфорафану значно знижувало продукцію $O_2^{\cdot-}$ в гомогенаті серця. Так, активність мітросомальних монооксигеназ і NOS зменшувала генерацію цього радикала на 41,7 і 37,2%, активність дихального ланцюга мітохондрій – на 27,6 і 18,7%, а НАДФН-оксидази лейкоцитів — на 32,3 і 24,1% відповідно порівняно з контролем II.

Патогенез ПТСР і хірургічної травми має декілька спільних ланок, серед яких ключову роль відіграє порушення функціонування осі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози та формування низькоінтенсивного фенотипу СЗВ [8, 17, 18]. Однією з важливих патогенетичних складових цих станів є мітохондріальна дисфункція, яка проявляється підвищеним утворенням $O_2^{\cdot-}$, що посилює оксидативний стрес та ушкодження клітинних структур [19].

Молекули, що вивільняються з пошкоджених клітин, відомі як патерни, асоційовані з ушкодженням (англ. Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs), відіграють ключову роль у запуску СЗВ. До цих молекул належать ядерні та мітохондріальні нуклеїнові кислоти, білок HMGB1 (англ. High Mobility Group Box 1), білки теплового шоку тощо, які активують відповідні патерн-розпізнавальні рецептори. Це призводить до активації сигнальних шляхів, таких як NF-κB, що виступає основним індуктором запалення [20].

Активация NF-κB збільшує експресію низки прооксидантних білків, зокрема циклооксигенази-2, 5-ліпоксигенази, ксантинооксидази, НАДФН-оксидази-2, NOS, а також мітросомальних монооксигеназ, а саме: Cyp7b, Cyp2E1, Cyp2C11 [21, 22]. Це призводить до посилення утворення АФК, що спричиняє розвиток оксидативного стресу та є чинником

пошкодження клітин і сприяє прогресуванню СЗВ. Отримані результати узгоджуються з даними попередніх досліджень, які показують, що пригнічення активації NF-κB істотно обмежує оксидативний стрес, індукований у тканинах серця щурів [23, 24]. Зміна редокс-статусу клітин супроводжується активацією транскрипційного фактора Nrf2, який є антагоністом NF-κB, що покращує вуглеводний і ліпідний обмін, зменшує показники СЗВ [25] і пригнічує утворення АФК у скелетних м'язах [26]. Введення сульфорафану виявилось ефективним засобом корекції оксидативного стресу та запалення у серцевій і печінковій тканинах, що підкреслює кардіо- та гепатопротекторну активність сульфорафану, пов'язану з індукцією Nrf2 [27].

Моделювання хірургічної травми за умов ОТС вірогідно підвищувало загальну та індуковану активність NO-синтази в гомогенаті серця на 110,0 і 136,0% відповідно порівняно з контролем I (табл. 2). Активність cNOS зменшувалася на 55,1%. Відомо, що зниження активності cNOS може бути пов'язане з дефіцитом необхідних для її функціонування субстратів і кофакторів, таких як L-аргінін, кисень та тетрагідробіоптерин [28]. Окрім того, індекс спряження cNOS за умов експерименту був на 73,0% нижчим, ніж у контрольної групи, що вказує на можливість переключення cNOS у неспряженому стані на вироблення $O_2^{\cdot-}$ замість оксиду азоту (NO). Це призводило до збільшення концентрації пероксинітритів, утворених у реакції $O_2^{\cdot-}$ з NO, на 71,0% у гомогенаті серця.

Введення піролідиндитіокарбамату амонію та сульфорафану значно знижувало загальну активність NOS у гомогенаті серця на 25,6 і 49,1%, а також активність iNOS – на 30,6 і 51,9% відповідно порівняно з контролем II. Однак ці модулятори транскрипційних факторів NF-κB і Nrf2 не мали суттєвого впливу на активність cNOS. Індекс спряження cNOS значно перевищував показники контролю II після введення сульфорафану на 130,0%, але суттєво не відрізнявся від контрольної групи

Таблиця 2. Вплив піролідиндитіокарбамату амонію та сульфорафану на продукцію активних форм азоту в гомогенаті серця щурів при моделюванні хірургічної травми за умов однократного тривалого стресу ($M \pm m$, $n = 7$)

Показники	Інтактні тварини (контроль I)	Виконання лапаротомії після відтворення однократного тривалого стресу		
		«Плацебо» (контроль II)	Піролідиндитіокарбамат амонію	Сульфорафан
Загальна активність NO-синтази, мкмоль NO_2^- /г·хв	3,53±0,21	7,42±0,28*	5,52±0,64*,**	3,78±0,42**
Активність конститутивних ізоформ NO-синтази, мкмоль NO_2^- /г·хв	0,49±0,05	0,22±0,07*	0,51±0,18	0,32±0,03*
Активність індукцибельної ізоформи NO-синтази, мкмоль NO_2^- /г·хв	3,04±0,18	7,20±0,27*	5,00±0,48*,**	3,46±0,39**
Індекс спряження конститутивних ізоформ NO-синтази	0,037±0,003	0,010±0,003*	0,040±0,015	0,023±0,002*,**
Вміст пероксинітритів, мкмоль/г	1,38±0,04	2,36±0,02*	1,67±0,04*,**	1,65±0,02 *,**

при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію. Концентрація пероксинітритів за умов експерименту вірогідно зменшувалася порівняно з контролем II при введенні обох речовин: на 29,2% при застосуванні піролідиндитіокарбамату амонію та на 30,1% при введенні сульфорафану.

Результати дослідження дають змогу оцінити вплив амонію піролідиндитіокарбамату як інгібітора активації NF-κB на показники оксидативно-нітрозативного стресу. Оскільки активація цього транскрипційного фактора є одним із найпотужніших позитивних регуляторів експресії гена iNOS [29], пригнічення його активності призводить до зменшення продукції $\text{O}_2^{\cdot-}$ і NO. Це так само обмежує утворення інших токсичних АФК і АФА, таких як пероксинітрит. При цьому поліпшення функціонування sNOS сприяє утворенню NO ендотеліального походження, який, на відміну від продуктів NF-κB-залежної активації iNOS, не виявляє цитотоксичності, а виконує сигнальну функцію [30].

Здатність піролідиндитіокарбамату амонію та сульфорафану ефективно знижувати оксидативно-нітрозативний стрес у тканинах серця за експериментальних умов вказує на

необхідність подальшого вивчення їх впливу на модулювання сигнальних шляхів NF-κB і Nrf2. Це відкриває перспективи для розробки нових підходів до профілактики ускладнень після хірургічних втручань у пацієнтів із ПТСР. Дослідження доцільно зосередити на пошуку нових сполук із здатністю модулювати NF-κB і Nrf2, які вирізняються покращеним профілем безпеки та сприяють розширенню доступного арсеналу терапевтичних засобів. Окрему увагу слід приділити вивченню ефективності комбінацій піролідиндитіокарбамату амонію, сульфорафану та інших антиоксидантів чи протизапальних агентів з метою досягнення синергетичного ефекту у зниженні оксидативно-нітрозативного стресу. Перспективним є також аналіз генетичних факторів, які визначають індивідуальну чутливість до модулаторів NF-κB і Nrf2, що сприятиме персоналізації терапевтичних підходів.

Реалізація цих напрямів сприятиме не лише оптимізації лікування пацієнтів із серцево-судинними ускладненнями після хірургічних втручань, але й поглибленню розуміння механізмів регуляції оксидативно-нітрозативного стресу за умов тривалого стресу та ПТСР.

ВИСНОВКИ

1. Моделювання хірургічної травми на тлі ОТС підвищує в тканинах серця утворення АФК і АФА внаслідок збільшення швидкості продукції $O_2^{\cdot-}$ мікросомальними монооксигеназами і NOS, дихальним ланцюгом мітохондрій і НАДФН-оксидазою лейкоцитів, зростання загальної та індукованої активності NOS, порушення спряження cNOS, що супроводжується значним підвищенням концентрації високотоксичних пероксинітритів.

2. Введення за цих умов інгібітора активності NF-κB піролідиндитіокарбамату амонію та індуктора Nrf2 сульфорафану зменшує в тканинах серця утворення АФК і АФА, на що вказує обмеження швидкості генерації $O_2^{\cdot-}$ різними джерелами, пригнічення активності iNOS, зменшення вмісту пероксинітритів. Застосування сульфорафану за умов експерименту збільшує спряження cNOS у тканинах серця, що попереджає переорієнтацію ферменту на утворення $O_2^{\cdot-}$.

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 co-authors of the article.

R.M. Ryabushko, V.O. Kostenko

EFFECTS OF NF-κB AND NRF2 MODULATORS ON REACTIVE OXYGEN AND NITROGEN SPECIES PRODUCTION IN RAT HEARTS FOLLOWING SURGICAL TRAUMA UNDER PROLONGED STRESS

Poltava State Medical University;
e-mail: v.kostenko@pdmu.edu.ua

This study is of great relevance due to the growing interest in understanding the mechanisms underlying cardiovascular complications following surgery and trauma, particularly in the context of posttraumatic stress disorder. A commonly used experimental model for the latter is single prolonged stress (SPS). This study investigated the effects of transcription factor modulators – specifically, ammonium pyrrolidinium dithiocarbamate, an inhibitor of NF-κB activation, and sul-

foraphane, an Nrf2 inducer, on the production of reactive oxygen species (ROS) and nitrogen species (RNS) in the rat heart following surgical trauma under the influence of SPS. Experimental design: twenty-eight adult male Wistar rats were divided into four groups, group 1 was the control group (intact animals), while the others were subjected to laparotomy and SPS. The rats were administered isotonic sodium chloride solution (control II), ammonium pyrrolidine dithiocarbamate (76 mg/kg), and sulforaphane (10 mg/kg) via gavage for 7 days. The results demonstrated that surgical trauma under SPS resulted in a significant increase in superoxide anion radical ($O_2^{\cdot-}$) production in the heart driven by microsomal mono-oxygenases, nitric oxide synthase (NOS), the mitochondrial respiratory chain, and NADPH oxidase of leukocyte. There was also an increase in both total and inducible NOS activity, a disruption in the coupling of its constitutive isoforms (cNOS), and a rise in peroxynitrite concentration. Ammonium pyrrolidinium dithiocarbamate and sulforaphane reduced $O_2^{\cdot-}$ generation by 41.7% and 37.2%, respectively, mitochondrial respiratory chain activity by 27.6% and 18.7%, and leukocyte NADPH oxidase activity by 32.3% and 24.1%. Inducible NOS activity also decreased by 30.6% and 51.9%. Sulforaphane significantly increased the cNOS coupling index by 130%, while ammonium pyrrolidinium dithiocarbamate showed no significant effect. In conclusion, both compounds reduce ROS and RNS production in the heart, with sulforaphane enhancing cNOS coupling, thereby preventing the enzyme from shifting towards $O_2^{\cdot-}$ formation.

Key words: transcription factors NF-κB and Nrf2; ammonium pyrrolidinium dithiocarbamate; sulforaphane; prolonged stress; post-traumatic stress disorder; reactive oxygen and nitrogen species; NO synthase; heart.

REFERENCES

1. Karatzias T, Shevlin M, Ben-Ezra M, McElroy E, Redican E, Vang ML, Cloitre M, Ho GWK, Lorberg B, Mart-senkovskiy D, Hyland P. War exposure, posttraumatic stress disorder, and complex posttraumatic stress disorder among parents living in Ukraine during the Russian war. *Acta Psychiatr Scand.* 2023 Mar;147(3):276-85.
2. Ben-Ezra M, Mor-Ben-Ishai S, Hamama-Raz Y, Bachem R, Leshem E, Levin Y. The association between negative war-related beliefs and probable PTSD and complex PTSD among Ukrainians during the 2022 Russian invasion. *Psychiatr Res.* 2024 Sep;339:116051.
3. Mellon SH, Gautam A, Hammamieh R, Jett M, Wolkowitz OM. Metabolism, metabolomics, and inflammation in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatr.* 2018 May 15;83(10):866-75.
4. Hori H, Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin Neurosci.* 2019 Apr;73(4):143-53.
5. Al-Makhamreh H, Alkhulaifat D, Al-Ani A, Mafrachi B, Saadeh A, Al-Ani H, Bani Hani A, AlRyalat SA. The impact of war-related stress on coronary artery disease severity in war survivors: A SYNTAX study. *Int J Environ Res Publ Health.* 2021 Mar 21;18(6):3233.

6. Sun Y, Qu Y, Zhu J. The relationship between inflammation and post-traumatic stress disorder. *Front Psychiatr*. 2021 Aug 11;12:707543.
7. 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):685-90.
8. Frenkel Y, Chernov V, Kostenko H, Chopra H, Gautam RK, Kostenko V. Dietary supplementation with resveratrol attenuates serum melatonin level, pro-inflammatory response and metabolic disorder in rats fed high-fructose high-lipid diet under round-the-clock lighting. *Pathophysiology*. 2023 Feb;30(1):37-47.
9. Ryabushko RM, Boyarska ZO, Kostenko VO. Laparotomy enhances reactive nitrogen species production in rat heart after reproduction of single prolonged stress. *Probl Ekol Med*. 2023;27(5-6):26-30.
10. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*. 2023 Oct;97(10):2499-574.
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. Redondo A, Chamorro PAF, Riego G, Leánez S, Pol O. Treatment with sulforaphane produces antinociception and improves morphine effects during inflammatory pain in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2017 Dec;363(3):293-302.
13. Serova LI, Tillinger A, Alaluf LG, Laukova M, Keegan K, Sabban EL. Single intranasal neuropeptide Y infusion attenuates development of PTSD-like symptoms to traumatic stress in rats. *Neuroscience*. 2013 Apr 16;236:298-312.
14. Souza RR, Noble LJ, McIntyre CK. Using the single prolonged stress model to examine the pathophysiology of PTSD. *Front Pharmacol*. 2017 Sep 11;8:615.
15. Taran OV, Solovyova NV, Kostenko VO. Effect of laparotomy and lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response on metabolic disorders in rats. *Fiziol Zh*. 2022;68(3):35-43. [Ukrainian].
16. 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].
17. Dell'Oste V, Fantasia S, Gravina D, Palego L, Betti L, Dell'Osso L, Giannaccini G, Carmassi C. Metabolic and inflammatory response in post-traumatic stress disorder (PTSD): A systematic review on peripheral neuroimmune biomarkers. *Int J Environ Res Publ Health*. 2023 Feb 8;20(4):2937.
18. Cusack B, Buggy DJ. Anaesthesia, analgesia, and the surgical stress response. *BJA Educ*. 2020 Sep;20(9):321-8.
19. Dmytriv TR, Tsiumpala SA, Semchyshyn HM, Storey KB, Lushchak VI. Mitochondrial dysfunction as a possible trigger of neuroinflammation at post-traumatic stress disorder (PTSD). *Front Physiol*. 2023 Oct 24;14:1222826.
20. 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.
21. Li W, Jin K, Luo J, Xu W, Wu Y, Zhou J, Wang Y, Xu R, Jiao L, Wang T, Yang G. NF- κ B and its crosstalk with endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis. *Front Cardiovascul Med*. 2022 Sep 20;9:988266.
22. Rezaee A, Rahmanian P, Nemati A, Sohrabifard F, Karimi F, Elahinia A, et al. NF- κ B axis in diabetic neuropathy, cardiomyopathy and nephropathy: A roadmap from molecular intervention to therapeutic strategies. *Heliyon*. 2024 Apr 18;10(9):e29871.
23. Sadek KM, Mahmoud SFE, Zeweil MF, Abouzeid TK. Proanthocyanidin alleviates doxorubicin-induced cardiac injury by inhibiting NF- κ B pathway and modulating oxidative stress, cell cycle, and fibrogenesis. *J Biochem Mol Toxicol*. 2021 Apr;35(4):e22716.
24. Adoga JO, Channa ML, Nadar A. Type-2 diabetic rat heart: The effect of kolaviron on mTOR-1, P70S60K, PKC- α , NF- κ B, SOD-2, NRF-2, eNOS, AKT-1, ACE, and P38 MAPK gene expression profile. *Biomed Pharmacother*. 2022 Apr;148:112736.
25. Frenkel YD, 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. *Rom J Diabet Nutr Metab Dis*. 2022;29(2):194-201.
26. Frenkel' YuD, Chernov VS, Kostenko VO. Effect of NF- κ B and Nrf2 transcription factor modulators on indicators of oxidative-nitrosative stress in skeletal muscles of rats under chronic hypomelatoninemia and carbohydrate-lipid diet. *Fiziol Zh*. 2023;69(2):11-8. [Ukrainian].
27. Ibrahim Fouad G. Sulforaphane, an Nrf-2 Agonist, modulates oxidative stress and inflammation in a rat model of cuprizone-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity. *Cardiovascul Toxicol*. 2023 Jan;23(1):46-60.
28. Gebhart V, Reiß K, Kollau A, Mayer B, Gorren ACF. Site and mechanism of uncoupling of nitric-oxide synthase: Uncoupling by monomerization and other misconceptions. *Nitric Oxide*. 2019 Aug 1;89:14-21.
29. Stachon T, Latta L, Seitz B, Szentmáry N. Hypoxic stress increases NF- κ B and iNOS mRNA expression in normal, but not in keratoconus corneal fibroblasts. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Feb;259(2):449-58.
30. Ignarro LJ, Freeman B, eds. *Nitric Oxide: Biology and Pathobiology*; 3rd ed. Academic Press; 2017.

*Матеріал надійшов
до редакції 11.11.2024*