

11. Regulation of TNF- α with a focus on rheumatoid arthritis / E. A. Moelants, A. Mortier, Van J. Damme, P. Proost // Immunol. Cell Biol., 2013. – Vol. 91, № 6. – P. 393–401.

13. Physiology and pathophysiology of nitrosative and oxidative stress in osteoarthritic joint destruction / C. Ziskoven, M. Jdger, J. Kircher et al. // Can. J. Physiol. Pharmacol., 2011. – Vol. 89, № 7. – P. 455–466.

14. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate / J. Martel-Pelletier, A. Farran, E. Montell et al. // Molecules, 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 4277–4289.

References

1. March L., Smith E.U., Hoy D.G. et al. Burden of disability due to musculoskeletal (MSK) disorders // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2014. – Vol. 28, №3. – P. 353–366. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25481420>

2. Андрійчук О.Я., Григус І.М. Аналіз стану захворюваності та поширеності хвороб кістково-м'язової системи в Україні та Волинській області // Проблеми фізичного виховання і спорту. – 2010. – №4. – С. 3–7. Available from: https://www.researchgate.net/publication/268253810_Analiz_stanu_zahvorovanosti_ta_posirenosti_hvorob_kistkovo_m'azovoji_sistemi_v_Ukraini_ta_Volinskij_oblasti

3. Man G.S., Mologhianu G. Osteoarthritis pathogenesis – a complex process that involves the entire joint // J. Med. Life. – 2014. – Vol. 7, №1. – P. 37–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3956093/>

4. Muzzarelli R.A., Greco F., Busilacchi A., Sollazzo V., Gigante A. Chitosan, hyaluronan and chondroitin sulfate in tissue engineering for cartilage regeneration: a review // Carbohydr. Polym. – 2012. – Vol. 89, №3. – P. 723–739. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861712004092>

5. Ishimaru D., Sugiura N., Akiyama H. et al. Alterations in the chondroitin sulfate chain in human osteoarthritic cartilage of the knee // Osteoarthritis Cartilage. – 2014. – Vol. 22, №2. – P. 250–258. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24280246>

6. Morris C.J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse // Methods Mol. Biol. – 2003. – Vol. 225. – P. 115–121. Available from: <http://link.springer.com/protocol/10.1385/1-59259-374-7%3A115>

Е. Дворченко, д-р биол. наук, Н. Ашпин, асп., А. Короткий, канд. биол. наук, Е. Торгалю, канд. биол. наук, Т. Фалалеева, д-р биол. наук
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина

ДЕЙСТВИЕ ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТА НА УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ И АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ КАРРАГИНАН-ИНДУЦИРОВАННОМ ВОСПАЛЕНИИ

Выявлено, что при каррагинан-индуцированном воспалении задней конечности в сыворотке крови увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α) и возрастает содержание активных форм кислорода (супероксидного радикала, перекиси водорода). При введении препарата на основе хондроитин сульфата в сыворотке крови снижается уровень провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода, при этом концентрация ИЛ-10 увеличивается в 1,7 раза относительно группы животных с каррагинан-индуцированным воспалением.

Ключевые слова: каррагинан-индуцированное воспаление, сыворотка крови, противовоспалительные цитокины.

K. Dvorshchenko, D. Sci., M. Ashpin, Ph. D. stud., O. Korotkyi, Ph. D., Ye. Torgalo, Ph. D., T. Falalyeyeva, D. Sci.
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

ACTION OF CHONDROITIN SULFATE ON THE LEVEL OF CYTOKINES AND REACTIVE OXYGEN SPECIES IN BLOOD SERUM AT CARRAGEENAN-INDUCED INFLAMMATION

Increase of concentration of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α) is fixed in blood serum at carrageenan-induced rat paw inflammation, as well as increase of the content of reactive oxygen species (superoxide radical, hydrogen peroxide). At introduction of the preparation on the basis of chondroitin sulfate the level of pro-inflammatory cytokines and reactive oxygen species in blood serum decreases, while the concentration of IL-10 increases in 1,7 times concerning the group of animals with carrageenan-induced inflammation.

Key words: carrageenan-induced inflammation, blood serum, pro-inflammatory cytokines.

УДК 616.345-008.6-02+615.33.065]:612-092.9

Ю. Голота, асп., А. Базан, студ., Г. Толстановна, д-р биол. наук
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ

ОКИСНО-АНТИОКСИДАНТНА РІВНОВАГА В СЛИЗОВІЙ ОБОЛОНЦІ ТОВСТОЇ КИШКИ ЩУРІВ У РІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ЦЕФТРИАКСОНУ

Встановлено, що введення цефтриаксону впродовж 14 діб (300 мг/кг, в.м.) призводить до підвищення рівня ТБК-активних сполук та зниження активності ферментів антиоксидантного захисту супероксиддисмутазу і каталази в слизовій оболонці товстої кишки щурів одразу після введення антибіотика. На 29 добу експерименту (через 14 днів після відміни цефтриаксону) вміст ТБК-активних сполук все ще перевищував контрольні значення у 2,5 раза ($P < 0,05$), а активність супероксиддисмутазу залишалась нижчою контрольних значень до 72 доби експерименту. Ці зміни супроводжувались зниженням вмісту білкових тілових груп у 1,9 ($P < 0,05$) та 1,4 раза ($P = 0,08$) на 15 та 29 добу, відповідно. Отже, антибіотикотерапія може призводити до тривалих оксидативних порушень у слизовій оболонці товстої кишки щурів.

Ключові слова: цефтриаксон, товста кишка, оксидативний стрес

Вступ. Мікробіота кишечника бере участь в багатьох структурно-метаболических процесах макроорганізму, визначаючи при цьому функціональний стан організму людини та, в першу чергу, стан шлунково-кишкового тракту [1, 2]. Сучасні дослідження свідчать, що дисбіотичні зміни складу мікробіоти товстої кишки під впливом різних

7. Monoclonal antibody based enzyme-linked and chemiluminescent assays for the human interleukin-1 receptor antagonist. Application to measure hIL-1 receptor antagonist levels in monocyte cultures and synovial fluids / H. Towbin et al. // J. Immunol. Methods. – 1994. – Vol. 170, № 1. – P. 125–135. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0022175994902526>

8. Able A.J. Use of new tetrazolium-based assay to study the production of superoxide radicals by tobacco cell cultures challenged with avirulent zoospores of Phytophthora parasitica varnicotiana / A.J. Able, D.I. Guest, M.W. Sutherland // Plant Physiol. – 1998. – Vol. 177, № 2. – P. 491–499. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9625702>

9. Nourooz-Zadeh J. Measurement of plasma hydroperoxide concentrations by the ferrous oxidation – Xylenol Orange assay / J. Nourooz-Zadeh, J. Tajaddini-Sarmadi, S.P. Wolff // Anal. Biochem. – 1994. – Vol. 220. – P. 403–409. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003269784713571>

10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: Информполиграф, 2002. – 305 с. Available from: <http://www.twirpx.com/file/1440496/>

11. Li Z. C., Han N., Li X. et al. Decreased expression of microRNA-130a correlates with TNF- α in the development of osteoarthritis // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2015. – Vol. 8, №3. – P. 2555–2564. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4440070/>

12. Moelants E.A., Mortier A., Van Damme J., Proost P. Regulation of TNF- α with a focus on rheumatoid arthritis // Immunol. Cell Biol. – 2013. – Vol. 91, №6. – P. 393–401. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23628802>

13. Ziskoven C., Jdger M., Kircher J. et al. Physiology and pathophysiology of nitrosative and oxidative stress in osteoarthritic joint destruction // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2011. – Vol. 89, №7. – P. 455–466. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

14. Martel-Pelletier J., Farran A., Montell E. et al. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate // Molecules. – 2015. – Vol. 20, №3. – P. 4277–4289. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25756648>

Надійшла до редколегії 02.03.17

факторів і несприятливих впливів послаблюють захисні механізми організму [3]. Тривалий потужний дисбіотичний вплив на мікробіоту кишечника можуть здійснювати антибіотики, які дуже широко використовуються в клінічній практиці. Ряд епідеміологічних досліджень підтвердив зв'язок між антибіотикотерапією і підвищеним ризи-

ком розвитку запалення та метаболічних зрушень [4, 5]. Враховуючи вищенаведене, актуальним є вивчення віддалених наслідків антибіотикотерапії, зокрема механізмів функціональних порушень організму.

Нами [6] та іншими дослідниками [7] встановлено, що введення антибіотиків призводить до стійких тривалих змін в мікробіоті товстої кишки. Порушення у складі мікробіоти супроводжувалось зниженням її метаболічної активності. Так, введення антибіотику цефалоспоринового ряду цефтриаксону викликало тривалі зміни у вмісті коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) у фекаліях щурів, зокрема зниження масляної, пропіонової та оцтової кислот [8]. Навіть через 56 днів після відміни антибіотика концентрація КЛЖК була нижчою від контрольних значень. Обумовлене введенням антибіотиків, тривале порушення складу та метаболічної активності мікробіоти призводило до руйнування слизового бар'єру товстої кишки щурів [9]. Оскільки масляна кислота відіграє суттєву роль в енергозабезпеченні ентероцитів, бере участь у підтриманні функцій кишкового бар'єру, зниження кількості КЛЖК може призводити до порушень окисно-антиоксидантного балансу в клітинах слизової оболонки товстої кишки [10]. Оксидативний стрес, в свою чергу є одним з основних механізмів, залучених в патогенез запальних захворювань кишечника [11, 12]. Метою даного дослідження було визначити тривалість оксидативних порушень в слизовій оболонці товстої кишки щурів після введення цефтриаксону впродовж 14 днів.

Матеріали і методи. Дослідження проведені на білих лабораторних щурах-самцях (140-160 г, $n = 30$). Щурів утримували у стандартних умовах віварію ННЦ "Інститут біології та медицини" КНУ імені Тараса Шевченка. Проведення експерименту здійснювали згідно вимог біоетичної комісії КНУ імені Тараса Шевченка (протокол №8 від 2 листопада 2015 р.). Початком експерименту вважався перший день введення діючої або контрольної речовини. Цефтриаксон (ПрАТ Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна) у дозі 300 мг/кг (внутрішньом'язово) вводили щоденно впродовж 14 днів. Тваринам контрольної групи вводили 0,1 мл води для ін'єкцій. Щурів умертвляли на 15-й, 29-й та 72-й день від початку експерименту шляхом інгаляції CO_2 з подальшою цервікальною дислокацією. Під час аутопсії видаляли ділянку товстої кишки від анального отвору до сліпої кишки. Скальпелем обережно зішкрябували слизову оболонку товстої кишки щурів та гомогенізували в фізіологічному розчині на диспергаторі T10 basic ULTRA-TURRAX® (IKA, Німеччина). Загальну концентрацію білків визначали за методом Бредфорда з використанням набору Bio-Rad для аналізу білків (Bio-Rad, США) згідно протоколу виробника.

Каталазну активність в товстій кишці визначали колориметрично за зменшенням H_2O_2 , який утворює стійкий забарвлений комплекс з молібдатом амонію [13]. Супероксиддисмутазну активність (СОД) у слизовій оболонці товстої кишки щурів визначали методом нативного електрофорезу в поліакриламідному гелі, який базується на здатності СОД конкурувати з нітросинім тетразолієм (НСТ) за супероксидні аніони, що утворюються в результаті фоторедукції рибофлавіну. Супероксидні аніони відновлюють НСТ з утворенням гідрозинтетразолію. Оскільки СОД каталізує дисмутацію супероксидних радикалів в кисень і перекис водню, на сильному фоні гелю з'являються ахроматичні смуги, які репрезентують активність СОД [14]. Рівень ТБК-активних сполук визначали у безбілковій фракції згідно методу Стальної [15]. Рівень загальних і небілкових тіолових груп визначали колориметрично за реакцією з реактивом Елмана. Вміст білкових SH-груп розраховували за різницею між показниками вмісту загальних і небілкових SH-груп [16].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету програм Statistica 7.0. Дані представлені у вигляді $M \pm SEM$. Для оцінки вірогідності різниці середніх значень розраховували t-критерій Стьюдента. Статистично достовірною вважали різницю $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення.

Активні форми кисню та оксиду нітрогену постійно утворюються в шлунково-кишковому тракті. Вміст кишечника, а також патогенні мікроорганізми здатні здійснювати прозапальний вплив на епітелій, активуючи поліморфоядерні лейкоцити і макрофаги, які є джерелом прозапальних цитокінів та інших медіаторів, з подальшим розвитком оксидативного стресу [17]. Наслідком неконтрольованого оксидативного стресу може бути активація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), маркером інтенсивності якого є накопичення ТБК-активних сполук, що утворюються в результаті перекисного окиснення поліненасичених жирних кислот [18]. Ми виявили що введення цефтриаксону призводить до підвищення вмісту ТБК-активних сполук в слизовій оболонці товстої кишки щурів у 6 разів ($P < 0,05$), порівняно з контролем, на 15 добу експерименту (рис. 1). Очевидно, ці зміни є результатом порушення активності ферментів антиоксидантного захисту. На 29 добу вміст ТБК-активних сполук все ще перевищував контрольні значення в 2,5 раза ($P < 0,05$) і лише на 72 добу знижувався до контрольних показників. Активація процесів ПОЛ може прозводити до порушення проникності клітинних мембран, гальмування окисного фосфорилування в мітохондріях, пригнічення синтезу ДНК та поділу клітин, що сприяє розвитку хронічного рецидивуючого запалення [19].

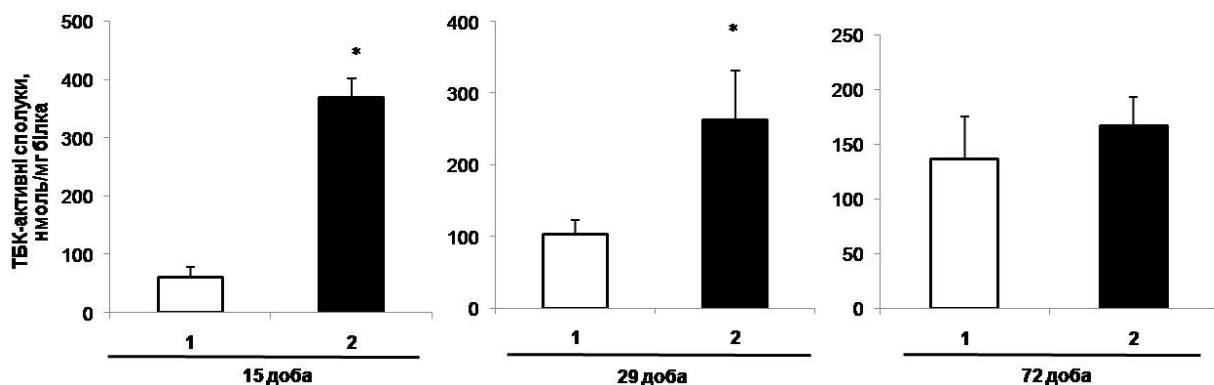


Рис. 1. Вміст ТБК-активних сполук у слизовій оболонці товстої кишки щурів у різні терміни після введення цефтриаксону (300 мг/кг, в. м., 14 днів); $M \pm SEM$; $n=30$; 1 – контроль, 2 – цефтриаксон; * – $P < 0,05$ відносно показників у контрольній групі

Незважаючи на те, що вільні радикали генеруються конститутивно, організм має здатність захищатись від шкідливих наслідків їх дії за допомогою антиоксидантів, що разом складають систему антиоксидатного захисту. СОД є першою лінією захисту від активних форм кисню в клітині. Введення цефтриаксону впродовж 14 днів призводило до зниження СОД активності в слизовій оболонці товстої кишки щурів на 43,4 % ($P = 0,08$) порівняно з контрольними значеннями на 15 добу експерименту (рис. 2). СОД активність залишалася зниженою на 48,3 % ($P < 0,05$) навіть на 72 добу експерименту (через 56 днів після відміни антибіотика). Каталазна активність

в слизовій оболонці товстої кишки після введення цефтриаксону знижувалась на 30,5 % ($P < 0,05$) (15 доба) однак на 29 добу відмічалось збільшення активності на 44,4 % ($P < 0,05$) порівняно з контролем (рис. 3). На 72 добу тенденція до підвищення каталазної активності у слизовій оболонці товстої кишки зберігалась, проте різниця не була статистично вірогідною. У відповідь на оксидативні порушення, тканини часто спочатку відповідають підвищенням активності ферментів антиоксидантної системи. Проте тривалий оксидативний стрес виснажує ресурси організму, що призводить до зниження активності ферментів антиоксидантного захисту [20].

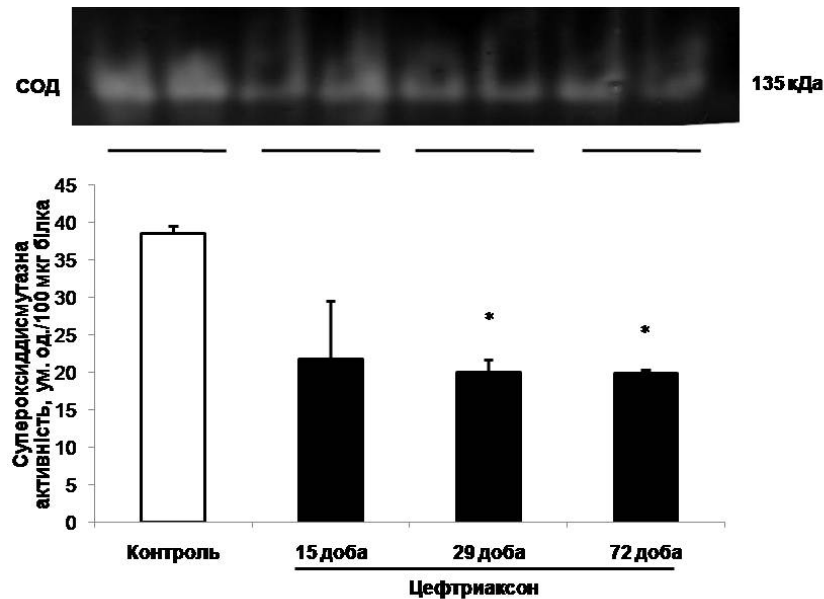


Рис. 2. Супероксиддисмутазна активність у слизовій оболонці товстої кишки щурів у різні терміни після введення цефтриаксону (300 мг/кг, в.м., 14 днів); $M \pm SEM$; $n=16$;
* – $P < 0,05$ відносно показників у контрольній групі

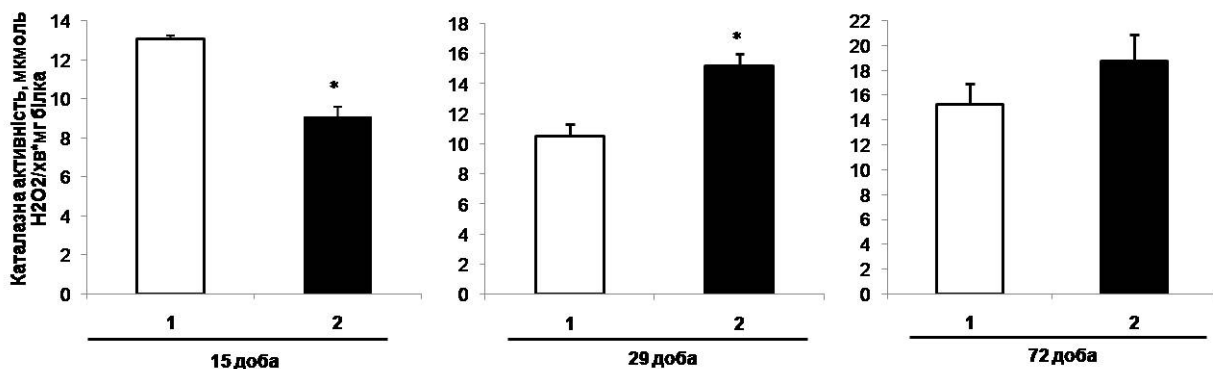


Рис. 3. Каталазна активність у слизовій оболонці товстої кишки щурів у різні терміни після введення цефтриаксону (300 мг/кг, в.м., 14 днів); $M \pm SEM$; $n=30$;
1 – контроль, 2 – цефтриаксон; * – $P < 0,05$ відносно показників у контрольній групі

Останнім часом стає все більш очевидним, що окисники, крім цитотоксичності, можуть модулювати численні редокс-чутливі сигнальні шляхи, які залучені до регуляції дегенеративних патофізіологічних станів [20]. Активні форми кисню змінюють активність редокс-чутливих транскрипційних факторів шляхом окиснення SH груп цистеїну білкової молекули [21]. Введення це-

фтриаксону впродовж 14 днів призводило до зниження вмісту білкових тіолових груп у 1,9 раза ($P < 0,05$) на 15 добу експерименту (рис. 4). На 29 добу кількість білкових SH груп у слизовій оболонці товстої кишки щурів була в 1,4 раза нижчою від контролю ($P = 0,08$), проте на 72 добу достовірних змін не спостерігалось. Зниження вмісту білкових тіолових груп після введення антибі-

отика разом із порушенням окисдантно-антиоксидантного балансу може свідчити про зміни окисно-відновного потенціалу в слизовій оболонці товстої кишки, що передбачає активацію редокс-чутливих транс-

крипційних факторів та сигнальних шляхів. Раніше нами встановлено, що короткотривале введення цефтриаксону (5 днів) призводить до активації редокс-чутливих транскрипційних факторів Egr-1 та Sp-1 [22].

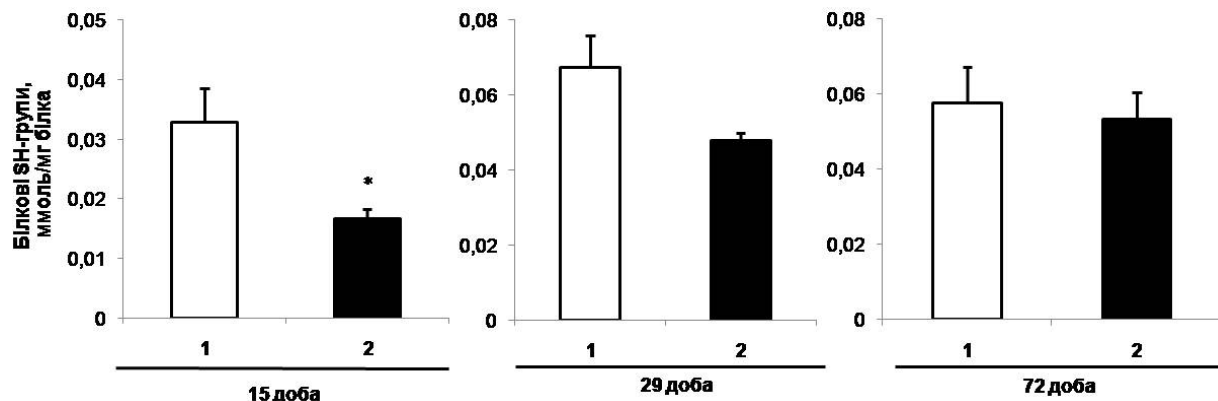


Рис. 4. Вміст білкових тіолових груп у слизовій оболонці товстої кишки щурів у різні терміни після введення цефтриаксону (300 мг/кг, в. м., 14 днів); $M \pm SEM$; $n=30$; 1 – контроль, 2 – цефтриаксон; * – $P<0,05$ відносно показників у контрольній групі

Таким чином, отримані результати свідчать про порушення окисно-антиоксидантного балансу клітин слизової оболонки товстої кишки та можуть призводити до незворотного пошкодження клітин, включаючи розриви ДНК, агрегацію або фрагментацію білків, а також дисфункції клітинних мембран [12]. Наслідком такого впливу є порушення бар'єрної функції, яке, зокрема, може спричинити підвищення проникності слизової оболонки товстої із наступним розвитком запалення [17]. Згідно даних Фоменко І.С. [23], оксидативні реакції (зростання концентрації ТБК-активних сполук та коливання активності ферментів антиоксидантного захисту) створюють передумови для розвитку деструктивних ушкоджень слизової оболонки товстої кишки за умов водно-імобілізаційного та адреналін-індукованого стресу.

Наші спостереження розширюють розуміння ролі мікробіоти кишечника в підтриманні гомеостазу клітин слизової оболонки та взаємозв'язку тривалого використання антибіотиків і розвитку запалення товстої кишки. Дисбіотичні порушення мікробіоти, обумовлені введенням антибіотика, можуть призводити до порушень енергетичного метаболізму колоноцитів через зниження продукції масляної кислоти [8]. Дефіцит енергії призводить до змін окисно-відновного стану клітин слизової оболонки товстої кишки та зниження інтенсивності окисного фосфорилювання і, як результат, розвитку оксидативного стресу [24], що відповідає змінам, виявленим у мишеї-гноботів [10]. Оксидативний стрес, є своєю чергу, може асоціюватись з розвитком запалення в кишечнику [25].

Висновки. Встановлено, що введення цефтриаксону, призводить до порушення окисно-антиоксидантного балансу в слизовій оболонці товстої кишки щурів, яке спостерігається впродовж тривалого часу після відміни антибіотика.

Список використаних джерел

1. Sommer F. The gut microbiota – masters of host development and physiology / F. Sommer, F. Backhed // *Nature Reviews Microbiology*, 2013. – Vol. 11, N 4. – P. 227–238.
2. Donaldson G. P. Gut biogeography of the bacterial microbiota / G. P. Donaldson, S. M. Lee, S. K. Mazmanian // *Nature Reviews Microbiology*, 2016. – Vol. 14, N 1. – P. 20–32.
3. Gut microbiota in health and disease: an overview focused on metabolic inflammation / R. Nagpal, M. Kumar, A. K. Yadav et al. // *Beneficial Microbes*, 2016. – Vol. 7, N 2. – P. 181–94.

4. Kronman M. P. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study / M. P. Kronman, T. E. Zaoutis, K. Haynes // *Pediatrics*, 2012. – Vol. 130. – P. 794–803.
5. Administration of antibiotics to children before age 2 years increases risk for childhood obesity / F. I. Scott, D. B. Horton, R. Mamtani et al. // *Gastroenterology*, 2016. – Vol. 151, N 1. – P. 120–129.
6. Long-term effect of antibiotic therapy on colonic levels of short-chain fatty acids (SCFA), FFA2 and FFA3 receptors / Y. Holota, N. Dzyubenko, A. Ostapchuk et al. // *The 15th Int. Conf. of Ulcer Research*. – Ottawa, Canada, 2015. – P. 48.
7. Reproducible community dynamics of the gastrointestinal microbiota following antibiotic perturbation / D. A. Antonopoulos, S. M. Huse, H. G. Morrison et al. // *Infection and Immunity*. – 2009. – Vol. 77, N 6. – P. 2367–2375.
8. Fecal short-chain fatty acids at different time points after ceftriaxone administration in rats / Y. V. Holota, O. O. Holubenko, A. M. Ostapchuk et al. // *Ukrainian Biochemical Journal*, 2017. – Vol. 89, № 1. – P. 51–58.
9. Carbohydrate composition of rat intestine surface mucus layer after ceftriaxone treatment / Y. V. Holota, Y. A. Olefir, T. V. Dovbynchuk et al. // *Ukrainian Biochemical Journal*, 2016. – Vol. 88, № 6. – P. 35–44.
10. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon / D. R. Donohoe, N. Garge, X. Zhang et al. // *Cell Metabolism*, 2011. – Vol. 13, N 5. – P. 517–526.
11. Antioxidant therapy for treatment of inflammatory bowel disease: Does it work? / F. A. Moura, K. Q. de Andrade, J. C. Santos et al. // *Redox Biology*, 2015. Vol. 6. – P. 617–639.
12. Intestinal oxidative damage in inflammatory bowel disease: semi-quantification, localization, and association with mucosal antioxidants / L. Kruidenier, I. Kuiper, C. B. Lamers, H. W. Verspaget // *The Journal of Pathology*, 2003. Vol. 201, N 1. – P. 28–36.
13. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // *Лабораторное дело*, 1988. – № 1. – С. 16–18.
14. Bertrand R. L. Modifying polyacrylamide background color for the nitroblue tetrazolium-based superoxide dismutase staining assay / R. L. Bertrand, E. M. Okechukwu // *Advances in Enzyme Research*, 2014. – Vol. 2, N 2. – P. 77–81.
15. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии*; под ред. В. Н. Орехович. – Москва: Медицина, 1977. – С. 66–68.
16. Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1959. – Vol. 82, N 1. – P. 70–77.
17. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases / A. Bhattacharyya, R. Chattopadhyay, S. Mitra, S. E. Crowe // *Physiological Reviews*, 2014. – Vol. 94, N 2. P. 329–354.
18. Effects of dexamethasone on acetic acid-induced colitis in rats / Y. F. Cagin, H. Parlakpınar, N. Vardi et al. // *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2016. – Vol. 12, N 5. – P. 2958–2964.
19. Role of oxygen-derived free radicals in gastric mucosal injury induced by ischemia or ischemia-reperfusion in rats / T. Yoshikawa, S. Ueda, Y. Naito et al. // *Free radical research communications*, 1989. – Vol. 7, N 3–6. – P. 285–291.
20. Different profile of peripheral antioxidant enzymes and lipid peroxidation in active and non-active inflammatory bowel disease patients /

D. Achitei, A. Ciobica, G. Balan et al. // Digestive Diseases and Sciences, 2013. – Vol. 58, N 5. – P. 1244–1249.

21. *Marinho H. S.* Hydrogen peroxide sensing, signaling and regulation of transcription factors / H. S. Marinho, C. Real, L. Cyrne // Redox Biology, 2014. – Vol. 2. – P. 535–562.

22. *The disturbance of oxidant-antioxidant balance in rat colonic mucosa after antibiotic therapy* / Y. Holota, O. Tjapko, T. Dovbynchuk et al. // Studia Biologica, 2015. – Vol. 9, № 3-4. – P. 49–56.

23. *Фоменко І. С.* Роль процесів ліпопероксидації у формуванні виразкових ушкоджень слизової оболонки товстої кишки щурів при різних моделях стресу / І. С. Фоменко // Вісн. проблем біології та медицини, 2015. – Т. 1(122), № 3. – С. 223–226.

24. *Harty R. F.* Energy, oxidative stress, and inflammation in the colon / R. F. Harty // Digestive Diseases and Sciences, 2013. Vol. 58. – P. 3386–3388.

25. *Khan R.* Farnesol attenuates 1,2-dimethylhydrazine induced oxidative stress, inflammation and apoptotic responses in the colon of Wistar rats / R. Khan, S. Sultana Chem // Chemico-Biological Interactions, 2011. – Vol. 192, N 3. – P. 193–200.

References

1. Sommer F, Backhed F. The gut microbiota – masters of host development and physiology. Nat Rev Microbiol. 2013;11(4):227–238.

2. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. Nat Rev Microbiol. 2016;14(1):20-32.

3. Nagpal R, Kumar M, Yadav AK, Hemalatha R, Yadav H, Marotta F, Yamashiro Y. Gut microbiota in health and disease: an overview focused on metabolic inflammation. Benef Microbes. 2016;7(2):181-94.

4. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, et al. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. Pediatrics. 2012;130:794–803.

5. Scott FI, Horton DB, Mamtani R, Haynes K, Goldberg DS, Lee DY, Lewis JD. Administration of antibiotics to children before age 2 years increases risk for childhood obesity. Gastroenterology. 2016;151(1):120–129.

6. Holota Y, Dzyubenko N, Ostapchuk A, Dovbynchuk T, Serhiychuk T, et al. Long-term effect of antibiotic therapy on colonic levels of short-chain fatty acids (SCFA), FFA2 and FFA3 receptors. The 15th Int. Conf. of Ulcer Research. Ottawa, Canada. 2015:48.

7. Antonopoulos DA, Huse SM, Morrison HG, Schmidt TM, Sogin ML, Young VB. Reproducible community dynamics of the gastrointestinal microbiota following antibiotic perturbation. Infect Immun. 2009;77(6):2367-2375.

8. Holota Y, Holubenko O, Ostapchuk A, Serhiychuk T, Zakordonets L, Tolstanova G. Fecal short-chain fatty acids at different time points after ceftriaxone administration in rats. Ukr Biochem J. 2017;89(1):51-58.

9. Holota Y, Olefir Y, Dovbynchuk T, Tolstanova G. Carbohydrate composition of rat intestine surface mucus layer after ceftriaxone treatment. Ukr Biochem J. 2016;88(6): 35-44.

10. Donohoe DR, Garge N, Zhang X, Sun W, O'Connell TM, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. Cell Metab. 2011;13(5):517-526.

11. Moura FA, de Andrade KQ2, Santos JC et al. Antioxidant therapy for treatment of inflammatory bowel disease: Does it work? Redox Biol. 2015;6:617-639.

12. Kruidenier L, Kuiper I, Lamers CB, Verspaget HW. Intestinal oxidative damage in inflammatory bowel disease: semi-quantification, localization, and association with mucosal antioxidants. J Pathol. 2003;201(1):28-36.

13. Korolyuk MA, Ivanov LI, Mayorov IG, Tokarev VE. A method of determining the catalase activity. Lab Delo. 1988;(1):16-18.

14. Bertrand RL, Okechukwu EM. Modifying polyacrylamide background color for the nitroblue tetrazolium-based superoxide dismutase staining assay. Adv in Enz Res. 2014;2(2):77-81.

15. Stalnaia ID, Haryshvlyu TG. Method for determination of malondialdehyde via thiobarbituric acid. In: Orekhovich VN, editor. Modern methods in biochemistry. Moscow: Meditsina; 1977. P. 66–68. Russian.

16. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups. Arch Biochem Biophys. 1959;82(1):70-77.

17. Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. Physiol Rev. 2014;94(2):329-54.

18. Cagin YF, Parlakpınar H, Vardi N, Polat A, Atayan Y, et al. Effects of dextranthenol on acetic acid-induced colitis in rats. Exp Ther Med. 2016;12(5):2958–2964.

19. Yoshikawa T, Ueda S, Naito Y, Takahashi S, Oyama H, Morita Y, Yoneta T, Kondo M. Role of oxygen-derived free radicals in gastric mucosal injury induced by ischemia or ischemia-reperfusion in rats. Free Radic Res Commun. 1989;7(3-6):285-91.

20. Achitei D, Ciobica A, Balan G, Gologan E, Stanciu C, Stefanescu G. Different profile of peripheral antioxidant enzymes and lipid peroxidation in active and non-active inflammatory bowel disease patients. Dig Dis Sci. 2013;58(5):1244-1249.

21. *Marinho HS, Real C, Cyrne L, Soares H, Antunes F.* Hydrogen peroxide sensing, signaling and regulation of transcription factors. Redox Biol. 2014;2:535-562.

22. *Holota Y, Tjapko O, Dovbynchuk T, Tolstanova G.* The disturbance of oxidant-antioxidant balance in rat colonic mucosa after antibiotic therapy. Stud Biol. 2015;9(3-4):49-56.

23. *Fomenko I.* The role of lipid peroxidation processes in the formation of ulcerogenic lesions of colonic mucosa under conditions of different stress models. Visnyk Probl Biol and Med. 2015;1(122):223-226.

24. *Harty R.F.* Energy, oxidative stress, and inflammation in the colon. Dig Dis Sci. 2013;58:3386–3388.

25. *Khan R, Sultana S.* Farnesol attenuates 1,2-dimethylhydrazine induced oxidative stress, inflammation and apoptotic responses in the colon of Wistar rats. Chem Biol Interact. 2011;192(3):193-200.

Надійшла до редколегії 06.02.17

Ю. Голота, асп., А. Базан, студ., А. Толстанова, д-р биол. наук
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина

ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНОЕ РАВНОВЕСИЕ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ КРЫС В РАЗНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЦЕФТРИАКСОНА

Установлено, что введение цефтриаксона в течение 14 дней (300 мг/кг, в. м.) приводит к повышению уровня ТБК-активных соединений и снижению активности ферментов антиоксидантной защиты, супероксиддисмутазы и каталазы, в слизистой оболочке толстой кишки крыс сразу после введения антибиотика. На 29 сутки эксперимента (через 14 дней после отмены цефтриаксона) содержание ТБК-активных соединений все еще превышало контрольные значения в 2,5 раза ($P < 0,05$), а активность супероксиддисмутазы оставалась ниже контрольных значений до 72 суток эксперимента. Эти изменения сопровождалось снижением содержания белковых тиоловых групп в 1,9 ($P < 0,05$) и 1,4 раза ($P = 0,08$) на 15 и 29 сутки соответственно. Следовательно, антибиотикотерапия может приводить к длительным окислительным нарушениям в слизистой оболочке толстой кишки крыс.

Ключевые слова: цефтриаксон, толстая кишка, окислительный стресс.

Y. Holota, Ph. D. stud., A. Bazan, stud., G. Tolstanova, Dr. Sci
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

OXIDATION-ANTIOXIDANT BALANCE IN THE COLON MUCOSA OF RATS AT DIFFERENT TIMES POINTS AFTER CEFTRIAXONE ADMINISTRATION

Ceftriaxone administration for 14 days (300 mg/kg, i.m.) increased level of thiobarbituric acid reactive substances and decreased the activity of superoxide dismutase and catalase antioxidant enzymes in the colon mucosa of rats immediately after antibiotics injection. On the 29th day of the experiment (in 14 days after ceftriaxone withdrawal) the level of TBA-active substances still 2.5-fold ($P < 0.05$) exceeded the control value and SOD activity remained below control values to the 72nd day of the experiment. These were accompanied by decreased level of protein thiol groups in 15 and 29 days 1.9-fold ($P < 0.05$) and 1.4-fold ($P = 0.08$), respectively. Thus antibiotics can lead to long-term oxidative disturbance in the colon mucosa of rats.

Keywords: ceftriaxone, colon, oxidative stress.