

Summary

EFFECT OF TRANSCRIPTION FACTOR MODULATORS ON OXIDATIVE-NITROSATIVE STRESS INDICATORS IN TISSUES OF THE SMALL INTESTINE OF RATS AFTER LAPARATOMY UNDER LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE

Taran O.V., Solovyova N.V.

Key words: transcription factors NF- $\kappa$ B and Nrf2, surgical trauma, laparotomy, lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response, oxidative-nitrosative stress, small intestine.

This study is devoted to investigating the effect of NF- $\kappa$ B and Nrf2 transcription factor modulators on oxidative-nitrosative stress indicators in the tissues of the small intestine of rats after abdominal surgical trauma (laparotomy) under lipopolysaccharide (LPS)-induced systemic inflammatory response (SIR). The study was performed on 35 Wister white male rats weighing 220-250 g, divided into 5 groups: the 1st (control) group included "sham-operated" animals; the 2nd group involved rats, who underwent laparotomy following the LPS-induced SIR modelling; the animals of the 3rd, 4th and 5th groups subjected to laparotomy following LPS-induced SIR and then for 7 days received ammonium pyrrolidine dithiocarbamate, an NF- $\kappa$ B activation inhibitor, in a dose of 76 mg/kg intraperitoneally, dimethyl fumarate, an Nrf2 inducer, in a dose of 15 mg/kg in 10% dimethyl sulfoxide solution, and a water-soluble form of quercetin in a dose of 100 mg/kg that is 10 mg/kg in terms of quercetin, respectively. The measurements were carried out in 7 days after the "sham" surgical operation and laparotomy. It has been found out that the use of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate, dimethyl fumarate, and water-soluble form of quercetin in case of the combined effects of surgical trauma (laparotomy) and LPS S. typhi significantly restrains the production of superoxide anion radical by various sources (microsomes and constitutive isoforms of NO-synthase, leukocyte NADPH-oxidase), total and inducible NO-synthase activity, formation of peroxyntrite in the tissues of the small intestine of rats. The study has also demonstrated the ability of dimethylfumarate, unlike ammonium pyrrolidine dithiocarbamate and quercetin, to improve the constitutive synthesis of nitric oxide under experimental conditions.

DOI 10.31718/2077-1096.22.2.81

УДК 616.36:612.08:599.323.4

Френкель Ю.Д.<sup>1</sup>, Черно В.С.<sup>1</sup>, Костенко В.О.<sup>2</sup>

**ВПЛИВ КУРКУМІНУ НА РОЗВИТОК ОКСИДАТИВНО-НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ В ТКАНИНАХ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ЗА УМОВ ЦІЛОДОБОВОГО ОСВІТЛЕННЯ**

<sup>1</sup> Чорноморський національний університет імені Петра Могили, м. Миколаїв

<sup>2</sup> Полтавський державний медичний університет, м. Полтава

Метою дослідження була оцінка впливу поліфенолу куркуміну на показники оксидативно-нітрозативного стресу в печінці щурів при моделюванні метаболічного синдрому (МС) за умов цілодобового освітлення. Експерименти були виконані на 21 білому щурі-самця лінії Вістар масою 215-255 г, розподілених на 3 групи. Тварин 1-ї групи (контроль I) утримували на стандартному раціоні віварію та рівному чергуванні періодів світла та темряви. Щурам 2-ї групи моделювали МС (протягом 2-х місяців призначали вуглеводно-ліпідну дієту, що складається з 20% водного розчину фруктози для пиття та відповідного раціону харчування) за умов цілодобового освітлення тварин (контроль II). Щурам 3-ї групи на тлі відтворення МС протягом часу цілодобового освітлення щоденно внутрішньошлунково через зонд вводили куркумін ("Sigma-Aldrich, Inc.", США) у дозі 200 мг/кг.

У гомогенаті печінки щурів визначали швидкість генерації супероксидного аніон-радикала ( $\bullet\text{O}_2^-$ ), активність загальної NO-синтази (NOS), її конститутивної та індукційної ізоформ (cNOS, iNOS), вміст пероксинітритів лужних та лужноземельних металів. Введення куркуміну за умов ек-

перименту вірогідно зменшувало у тканинах печінки вироблення  $\bullet\text{O}_2^-$  мікросомальними монооксигеназами та NOS на 40,1%, дихальним ланцюгом мітохондрій – на 34,4%, NADPH-оксидазою лейкоцитів – на 32,1%; активність NOS та iNOS на 39,0% та 41,6%; концентрацію пероксинітритів лужних та лужноземельних металів на 23,8 порівняно зі значеннями 2-ї групи. Активність cNOS за цих умов була більшою за результат контролю II в 2,79 раза, індекс спряження цього ізоферменту – у 4,3 раза. Зроблено висновок, що введення куркуміну при відтворенні моделі метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення щурів істотно обмежує ознаки оксидативно-нітрозативного стресу в тканинах печінки щурів.

Ключові слова: куркумін, транскрипційні фактори NF- $\kappa$ B та Nrf2, оксидативно-нітрозативного стрес, метаболічний синдром, цілодобове освітлення, печінка.

**Вступ**

Метаболічний синдром (МС) – це сукупність

факторів ризику, що значно підвищують імовірність розвитку атеросклерозу, цукрового діабету 2-го типу, хронічної хвороби нирок, генералізо-

ваного пародонтиту та неалкогольного стеатогепатиту [1-3]. Головними компонентами МС є абдомінальне ожиріння, атерогенна дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, інсулінорезистентність, протромботичний стан і системна запальна відповідь.

Розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки (стеатогепатиту) тісно пов'язаний з МС, про що свідчить той факт, що приблизно 90% пацієнтів з цією патологією печінки мають більше ніж одну ознаку МС, а приблизно 33% мають 3 або більше критеріїв [4].

Нещодавно було показано, що гіпомелатоніемія, пов'язана порушеннями світлового режиму, викликає притаманні МС порушення метаболізму, ендотеліальну дисфункцію, системну запальну відповідь та оксидативно-нітрозативний стрес [5]. Примітно, що мелатонін за цих умов лише частково коригує ці порушення та суттєво не впливає на індекс інсулінорезистентності [6]. Тобто, корекція гіпомелатоніемії є недостатньою для повного усунення метаболічних розладів, у тому числі, для відновлення нормально-го прооксидантно-антиоксидантного статусу.

Проте, як було показано в наших попередніх публікаціях, це завдання вирішується шляхом пригнічення прозапального та прооксидантного сигнального шляху, пов'язаного з тривалою активацією транскрипційного фактора NF-κB [7], так і з індукцією антагоністичної до нього сигнальної системи Nrf2 / антиоксидант-респонсивний елемент (Antioxidant Response Element, ARE) [8, 9]. Але специфічні модулятори наведених транскрипційних факторів (піролідиндитіокарбамат амонію та диметилфумарат) виявляють загрозливі побічні ефекти, включаючи генотоксичну, нейротоксичну та імунотоксичну дію [10-12]. Альтернативою до застосування цих сполук можуть бути рослинні поліфеноли, здатні впливати на NF-κB та Nrf2-асоційовані сигнальні шляхи. За нашими даними, біофлавоноїди – епігалокатехін-3-галат, активний компонент зеленого чаю (*Camellia sinensis*), та кверцетин, а також стильбеноїд ресвератрол здатні обмежувати оксидативно-нітрозативний стрес у скелетних м'язах щурів при відтворенні МС за умов цілодобового освітлення [13]. Подібна дія названих біофлавоноїдів була підтверджена також при дослідженні головного мозку [14] та печінки [15].

Нині відомо, що поліфенол куркумін може впливати на прооксидантно-антиоксидантний статус організму, змінюючи активність низки транскрипційних чинників NF-κB, Nrf2, AP-1, PPAR-γ та ін. [16, 17]. Так, куркумін обмежує фосфорильованню IκB через пригнічення IκB-кіназного комплексу [18]. Повідомляється про здатність цього поліфенолу активувати систему Nrf2 / ARE [17].

Проте закономірності впливу куркуміну на прооксидантно-антиоксидантний статус у тканинах печінки при відтворенні моделі МС за умов цілодобового освітлення залишаються

нез'ясованими.

Мета дослідження – оцінити вплив поліфенолу куркуміну на показники оксидативно-нітрозативного стресу в печінці щурів при моделюванні метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення.

### Матеріал та методи

Експерименти були виконані на 21 білому щурі-самцях лінії Вістар масою 215-255 г, розподілених на 3 групи по 7 тварин. Тварин 1-ї групи (контроль I) утримували на стандартному раціоні віварію та рівному чергуванні періодів світла та темряви. Щурам 2-ї групи моделювали МС за умов цілодобового освітлення тварин (контроль II). Щурам 3-ї групи на тлі відтворення МС протягом часу цілодобового освітлення щоденно внутрішньошлунково через зонд вводили куркумін ("Sigma-Aldrich, Inc.", США) у дозі 200 мг/кг [19].

Для моделювання МС щурам протягом 2-х місяців призначали ВЛД, що складається з 20% водного розчину фруктози для пиття (торгова марка "Vitamin", виробник – Україна, країна походження – США) та раціону харчування наступного складу: рафінована пшенична мука – 45%, сухе знежирене коров'яче молоко – 20%, крохмаль – 10%, столовий маргарин із вмістом жирів 72-82% – 20%, переокиснена соняшникова олія – 4%, натрію хлорид – 1%. Окрім того, тварин, починаючи з 30-ї доби експерименту, піддавали цілодобовому освітленню інтенсивністю 1500 лк протягом наступних 30 діб [20].

Тварин декапітували під етерним наркозом, дотримуючись положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Згідно з висновком комісії з біоетики Чорноморського національного університету імені Петра Могили, всі процедури, пов'язані з гуманним поводженням з тваринами та їх використанням в експериментах, було дотримано.

Швидкість генерації супероксидного аніон-

радикала ( $\cdot O_2^-$ ) в гомогенаті печінки оцінювали при проведенні тесту з нітросиним тетразолієм з використанням спектрофотометра Ulab 101 (Китай) з індукторами у вигляді нікотинамідаденіндинуклеотиду відновленого (NADH, "Sigma-

Aldrich") для оцінки продукції  $\cdot O_2^-$  дихальним ланцюгом мітохондрій, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату відновленого (NADPH, "Sigma-Aldrich, Inc.", США) – мікосомальними монооксигеназами та NO-синтазою (NOS), ліпополісахариду *Salmonella typhi* (препарат «Пірогенал», «Медгамал», РФ) – NADPH-оксидазою лейкоцитів [21].

Активність загальної NOS та її конститутивної ізоформи (cNOS) у гомогенаті печінки оцінювали спектрофотометрично [21]. Активність індукцибельної ізоформи (iNOS) визначали за різницею

між активностями NOS і cNOS. Для оцінки здатності останньої в роз'єднаному стані продукувати  $\bullet\text{O}^2$  розраховували індекс спряження cNOS як відношення активності cNOS до швидкості

вироблення  $\bullet\text{O}^2$  NADPH-залежними електронно-транспортними ланцюгами (ЕТЛ). Про рівень пероксинітриту судили за вмістом у гомогенаті печінки пероксинітритів лужних та лужноземельних металів [21].

Отримані результати статистично обробляли з використанням пакету програм Microsoft Office Excel з розширенням Real Statistics. Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Уїлка. Оскільки ва-

ріаційні ряди відповідали нормальному розподілу, то для їх порівняння використовували критерій t Стьюдента для незалежних вибірок.

### Результати та обговорення

Підвищення генерування  $\bullet\text{O}^2$  у тканинах печінки різними джерелами при експериментальному MC за умов цілодобового освітлення обговорювалося нами у попередніх публікаціях [7, 15]. Звертає на себе увагу збільшення продукції

$\bullet\text{O}^2$  електронно-транспортними ланцюгами мікросом, мітохондрій і фагоцитів (табл. 1).

Таблиця 1  
Вплив куркуміну на утворення супероксидного аніон-радикала у тканинах печінки при моделюванні метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення (M+t, n=21)

Джерела генерації $\bullet\text{O}^2$ , нмоль/г·с	Інтактна група (контроль I)	Моделювання MC + цілодобове освітлення	
		Контроль II	+ куркумін
Мікросомальні монооксигенази та NOS	22,05±0,66	42,57±0,81 *	25,52±0,59 *,**
Дихальний ланцюг мітохондрій	26,98±0,74	50,95±0,92 *	33,42±1,27 *,**
NADPH-оксидаза фагоцитів	1,37±0,07	2,74±0,06 *	1,86±0,07 *,**

Примітка: \* –  $p < 0.05$  порівняно зі значеннями 1-ї групи; \*\* –  $p < 0.05$  порівняно зі значеннями 2-ї групи.

Введення куркуміну при відтворенні MC за умов цілодобового освітлення щурів значно зменшувало у тканинах печінки вироблення  $\bullet\text{O}^2$  мікросомальними монооксигеназами та NOS на 40,1%, дихальним ланцюгом мітохондрій – на 34,4%, NADPH-оксидазою лейкоцитів – на 32,1% (на рівні  $p < 0,001$ ) порівняно з відповідними результатами 2-ї групи.

Раніше ми вже повідомляли про суттєві порушення NO-синтазної активності, неспряже-

ність цього ферменту та надмірний рівень активних форм нітрогену в тканинах печінки тварин при експериментальному MC за умов цілодобового освітлення [7, 15]. Дійсно, вірогідно збільшувалася у тканинах печінки активність NOS та iNOS, зменшувалася активність cNOS та індекс її спряження, зростала концентрація пероксинітритів (табл. 2).

Таблиця 2  
Вплив куркуміну на утворення активних форм азоту в тканинах печінки при моделюванні метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення (M+t)

Показники	Інтактна група (контроль I)	Моделювання MC + цілодобове освітлення	
		Контроль II	+ куркумін
Активність NOS, мкмоль $\text{NO}^2$ /г·хв	8,42±0,88	19,84±1,28 *	12,11±1,40 *,**
Активність cNOS, мкмоль $\text{NO}^2$ /г·хв	0,81±0,03	0,24±0,02 *	0,67±0,02 *,**
Активність iNOS, мкмоль $\text{NO}^2$ /г·хв	7,61±0,87	19,6±1,28 *	11,44±1,40 *,**
Індекс спряження cNOS	0,037±0,002	0,006±0,001 *	0,026±0,001 *,**
Концентрація пероксинітритів, мкмоль/г	1,42±0,05	2,39±0,08 *	1,82±0,06 *,**

Примітка: \* –  $p < 0.05$  порівняно зі значеннями 1-ї групи; \*\* –  $p < 0.05$  порівняно зі значеннями 2-ї групи.

Відомо, що надмірна продукція активних форм кисню та нітрогену викликає дисфункцію печінки, пов'язану з розвитком неалкогольного стеатогепатиту [22].

Застосування куркуміну при відтворенні MC за умов цілодобового освітлення щурів значно зменшувало у тканинах печінки активність NOS

та iNOS на 39,0% та 41,6%, відповідно, порівняно зі значеннями 2-ї групи (при значенні  $p < 0,01$ ). Активність cNOS за цих умов була більшою за результат контролю II в 2,79 раза ( $p < 0,001$ ). Індекс сполучення цього ізоферменту зростав у 4,3 раза ( $p < 0,001$ ) порівняно зі значенням 2-ї групи. Повертаючись у спряжений стан, cNOS відновлює конститутивний синтез адекватної кі-

лькості нітроген (II) оксиду, що виконує роль сигнальної молекули [23].

Одночасне обмеження генерування  $\bullet\text{O}_2$  та індукції синтезу NO закономірно зменшує рівень пероксинітриту в тканинах печінки. Концентрація пероксинітритів лужних та лужно-земельних металів за умов експерименту була нижчою на 23,8 % ( $p < 0,001$ ) за результат 2-ї групи.

На наш погляд, здатність поліфенолу куркуміну суттєво зменшувати оксидативно-нітрозативний стрес у тканинах печінки не гірше, ніж специфічні модулятори NF- $\kappa\text{B}$  і Nrf2, як це було нами показано раніше [7, 8], може бути пов'язане саме з його здатність пригнічувати активацію NF- $\kappa\text{B}$  [18] та індукувати сигнальний шлях Nrf2 / ARE [17]. Наслідком цього може бути пригнічення експресії NF- $\kappa\text{B}$ -залежних генів, що кодують прозапальні цитокіни, гострофазові та прооксидантні білки, а також активація транскрипції ARE-контрольованих генів [24, 25].

Одержані результати вказують на здатність куркуміну за умов експерименту обмежувати оксидативно-нітрозативний стрес у тканинах печінки не в меншій мірі, як це роблять інші поліфеноли – біофлавоноїди кверцетин та епігалокатехін-3-галат, що модулюють редокс-чутливі фактори транскрипції [15].

Таким чином, введення поліфенолу куркуміну при відтворенні моделі метаболічного синдрому за умов цілодобового освітлення щурів істотно обмежує ознаки оксидативно-нітрозативного стресу а тканинах печінки щурів, а саме зменшує в них продукцію супероксидного аніон-радикала електронно-транспортними системами мікросом і конститутивних ізоформ NO-синтази (в неспряженому стані), мітохондрій та NADPH-оксидази фагоцитів, надмірну NO-синтазну активність (за рахунок індукції ізоферменту) та рівень пероксинітриту.

### Література

1. Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. Hippokratia. 2009;13(1):9-19.
2. Kaydashev IP. Aktyvatsiya NF- $\kappa\text{B}$  pry metaboličnomu syndromi [Activation of NF- $\kappa\text{B}$  under metabolic syndrome]. Fiziol Zh. 2012;58(1):93-101. (Ukrainian).
3. Ljashenko LI, Denisenko SV, Kostenko VA. Rol' transkryptsionoho yadernoho faktora kappa B u mekhanizmach porushen' vil'noradykal'nykh protsesiv i dezorhanizatsiyi spoluchnoyi tkanyny parodontu za umov eksperymental'noho metaboličnoho syndromu [The role of transcription nuclear factor  $\kappa\text{B}$  in mechanisms of free radical processes impairment and connective tissue disorganization in periodontium under modeled metabolic syndrome]. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrayins'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi. 2014;14(1):97-100. (Ukrainian).
4. Almeda-Valdés P, Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol. 2009;8 Suppl 1:S18-24.
5. Belikova OI, Chernov VS, Frenkel' YuD, Kostenko VO. Vplyv khronichnoyi hipomelatoninemiyi na vuhlevodnyy i lipidnyy obmin za umov pryznachennya shchuram «diyety zakhidnoho typu» [Influence of chronic hypomelatoninemia on carbohydrate and lipid metabolism of rats kept on "western pattern diet"]. Fiziol Zhurn. 2018;64(3):52-60. (Ukrainian).
6. Belikova OI, Chernov VS, Kostenko VO. Poyednanyy vplyv melatoninu ta metforminu hidrokhlorydu na biokhimichni markery syndromu ta insulinorezystentnosti v umovakh eksperymental'noho hipopinealizmu [Effects produced by co-administration of melatonin

- and metformin hydrochloride on biochemical markers of insulin resistance syndrome in modeled hypopinealism]. Farmakolohiya ta likars'ka toksykolohiya. 2017;(4-5):57-65. (Ukrainian).
7. Frenkel YuD, Chernov VS, Kostenko VO. Vplyv pirolidynitiokarbamatu amoniyu na utvorennia aktyvnykh form kysnyu ta azotu v pechintsi shchuriv za umov yikh tsilodobovoho osvittennya ta utrymannya na vuhlevodno-lipidnyy diyeti [Effect of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate on the formation of reactive oxygen and nitrogen species in liver of rats kept on carbohydrate-lipid diet and exposed to round-the-clock lighting]. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny. 2021;21(3):214-218. (Ukrainian).
8. Frenkel YuD, Chernov VS, Kostenko VO. Induktsiya transkryptsionoho faktora Nrf2 pryhnychuye produktsiyu aktyvnykh form kysnyu i azotu v pechintsi shchuriv pry modelyuvanni metaboličnoho syndromu za umov tsilodobovoho osvittennya [Induction of Nrf2 transcription factor inhibits formation of reactive oxygen and nitrogen species in liver of rats under modelling metabolic syndrome by exposure to round-the-clock lighting]. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny. 2022;22(1):129-133. (Ukrainian).
9. Frenkel YuD, 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. Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases. 2022;29(2):194-201.
10. Chabicovsky M, Prieschl-Grassauer E, Seipelt J et al. Pre-clinical safety evaluation of pyrrolidine dithiocarbamate. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2010;107(3):758-767.
11. Rath N, Rasaputra K, Liyanage R et al. Dithiocarbamate Toxicity - An Appraisal. In: Stoytcheva M, editor. Pesticides in the Modern World - Effects of Pesticides Exposure. IntechOpen; 2011. P. 323-340.
12. Naismith RT, Wundes A, Ziemssen T et al. Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. CNS Drugs. 2020 Feb;34(2):185-196.
13. Frenkel YuD, Chernov VS, Kostenko VO. Polifenoly yak zasoby korektsiyi oksydatyvno-nitrozatyvnoho stresu v skeletnykh m'yazakh shchuriv za umov eksperymental'noho metaboličnoho syndromu [Polyphenols as a means to correct oxidative-nitrosative stress in skeletal muscles of rats under experimental metabolic syndrome]. Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny. 2021;21(4):164-168. (Ukrainian).
14. Frenkel YuD, Chernov VS, Kostenko VO. Vplyv bioflavonoyidiv na rozvytok oksydatyvno-nitrozatyvnoho stresu v holovnomu mozku shchuriv za umov yikh tsilodobovoho osvittennya ta utrymannya na vuhlevodno-lipidnyy diyeti [Effect of bioflavonoids on the development of oxidative-nitrosative stress in the brain of rats exposed to round-the-clock light and kept on carbohydrate-lipid diet]. Farmakolohiya ta likars'ka toksykolohiya. 2021;15(6):406-413. (Ukrainian).
15. Frenkel YuD, Zyuzyn VO, Chernov VS, Kostenko VO. Vplyv epihalokatekhin-3-halatu ta kvartsetynu na utvorennia aktyvnykh form kysnyu ta azotu v pechintsi shchuriv za umov yikh tsilodobovoho osvittennya ta utrymannya na vuhlevodno-lipidnyy diyeti [Effect of bioflavonoids on the production of reactive oxygen and nitrogen species in liver of rats exposed to round-the-clock light and kept on carbohydrate-lipid diet]. Fiziol Zh. 2022; 68(1):20-27. (Ukrainian).
16. Shishodia S, Sethi G, Aggarwal BB. Curcumin: getting back to the roots. Ann N Y Acad Sci. 2005 Nov;1056:206-217.
17. Balogun E, Hoque M, Gong P et al. Curcumin Activates the Haem Oxygenase-1 Gene via Regulation of Nrf2 and the Antioxidant-Responsive Element. Biochem J. 2003 May 1;371(Pt 3):887-895.
18. Plummer SM, Holloway KA, Manson MM et al. Inhibition of cyclooxygenase 2 expression in colon cells by the chemopreventive agent curcumin involves inhibition of NF- $\kappa\text{B}$  activation via the NIK/IKK signalling complex. Oncogene. 1999 Oct 28;18(44):6013-6020.
19. 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):685-690.
20. Frenkel' YuD, Belikova OI, Chernov VS, Larycheva OM, Chebotar LD, inventors; Frenkel' YuD, assignee. Method of metabolic syndrome modeling. Ukraine patent UA 122249, publ. 12/26/2017, Bull. № 24.
21. Akimov OYe, Kostenko VO. Oksydatyvno-nitrozatyvnyy stres ta metody yoho doslidzhennya [Oxidative-nitrosative stress and methods of its research]. Lviv: Magnolia; 2021.
22. Yeo YH, Lai YC. Redox Regulation of Metabolic Syndrome: Recent Developments in Skeletal Muscle Insulin Resistance and Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). Curr Opin Physiol. 2019 Jun;9:79-86.
23. Ignarro LJ, Freeman B, eds. Nitric Oxide: Biology and Pathobiology; 3rd ed. Academic Press; 2017. 434 p.

24. Chen L, Deng H, Cui H et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2017 Dec 14;9(6):7204-7218.
25. Saha S, Buttari B, Panieri E, Profumo E, Saso L. An Overview of Nrf2 Signaling Pathway and Its Role in Inflammation. *Molecules*. 2020 Nov 23;25(22):5474.

### Summary

EFFECT OF CURCUMIN ON THE DEVELOPMENT OF OXIDATIVE-NITROSATIVE STRESS IN THE LIVER TISSUES OF RATS EXPOSED TO MODELED METABOLIC SYNDROME UNDER ROUND-THE-CLOCK LIGHTING

Frenkel Yu.D., Chernov V.S., Kostenko V.O.

Key words: curcumin, transcription factors NF- $\kappa$ B and Nrf2, oxidative-nitrosative stress, metabolic syndrome, round-the-clock lighting, liver.

The aim of this study is to evaluate the effect of curcumin, a natural polyphenol, on indicators of oxidative-nitrosative stress in the liver of rats exposed to modeled metabolic syndrome (MS) under 24-hour lighting. The experiments were performed on 21 Wistar male white rats weighing 215-255 g. The animals were divided into 3 groups of 7 animals in each. The animals of the 1st group (control I) were kept on a standard vivarium diet and an ordered alternation of light / dark periods. The rats of the 2nd group were used for modeling diet-induced MS (a 2-month carbohydrate-lipid diet including 20% aqueous fructose solution for drinking and appropriate food) under the 24-hour lighting (control II). The rats of the 3rd group received curcumin (Sigma-Aldrich, Inc., USA) intragastrically through a gavage in a dose of 200 mg/kg daily during the 24-hour lighting exposure. We investigated the liver homogenate of rats to assess the rate of generation of the su-

peroxide anion radical ( $\bullet\text{O}_2^-$ ), the activity of total NO synthase (NOS), its constitutive and inducible isoforms (cNOS, iNOS), and the content of peroxynitrites of alkali and alkaline earth metals. The administration of cur-

cumin under the experimental conditions significantly suppresses the  $\bullet\text{O}_2^-$  production in liver tissues by microsomal monooxygenases and NOS by 40.1%, by the mitochondrial respiratory chain by 34.4%, and by leukocyte NADPH oxidase by 32.1%; the activity of NOS and iNOS by 39.0% and 41.6%, the concentration of peroxynitrites of alkaline and alkaline earth metals by 23.8 compared to the values in the 2nd group. The activity of cNOS under these conditions was 2.79 times higher than the respective results in the II control, and the coupling index of this isoenzyme was 4.3 times higher. The main conclusion that can be drawn is that the administration of curcumin in the rat model of MS under the round-the-clock lighting significantly reduces the signs of oxidative-nitrosative stress in the liver tissues.