

ИНДУКЦИЯ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА NRF2 УГНЕТАЕТ ПРОДУКЦИЮ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА И АЗОТА В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В УСЛОВИЯХ КРУГЛОСУТОЧНОГО ОСВЕЩЕНИЯ



Ю. Д. Френкель¹, В. С. Черно¹, В. А. Костенко²

¹Черноморский национальный университет им. Петра Могилы, Николаев, Украина

²Полтавский государственный медицинский университет, Полтава, Украина

Цель. Оценить влияние индуктора Nrf2 диметилфумарата на продукцию активных форм кислорода и азота в печени крыс при моделировании метаболического синдрома в условиях круглосуточного освещения.

Материал и методы. Белым крысам на фоне воспроизведения метаболического синдрома (20% водный раствор фруктозы для питья и рацион, обогащенный углеводами и липидами) внутрибрюшинно вводили диметилфумарат в 10% растворе диметилсульфоксида в дозе 15 мг/кг. В гомогенате печени крыс определяли скорость генерации супероксидного анион-радикала ($\bullet\text{O}$), активность общей NO-синтазы (NOS), ее конститутивной и индуцибельной изоформ (cNOS, iNOS), содержание пероксинитритов щелочных и щелочно-земельных металлов.

Результаты. Введение диметилфумарата в условиях эксперимента существенно уменьшало в тканях печени выработку $\bullet\text{O}$ микросомами и NOS – на 48,9%, митохондриями – на 47,3%, NADPH-оксидазой лейкоцитов – на 45,6%, активность NOS (общую и iNOS) на 33,1 и 35,9%, соответственно, концентрацию пероксинитритов – на 39,7% по сравнению со значениями контрольной группы, получавшей только растворитель (10% раствор диметилсульфоксида). Активность cNOS и индекс сопряжения превышали результат контроля в 2,95 и 5,5 раза, соответственно.

Выводы. Введение индуктора Nrf2 диметилфумарата при воспроизведении модели метаболического синдрома в условиях круглосуточного освещения крыс – эффективное средство ограничения в тканях печени выработки активных форм кислорода и азота.

Ключевые слова: транскрипционный фактор Nrf2, диметилфумарат, активные формы кислорода и азота, метаболический синдром, круглосуточное освещение, печень.

Для цитирования: Френкель, Ю. Д. Индукция транскрипционного фактора Nrf2 угнетает продукцию активных форм кислорода и азота в печени крыс при моделировании метаболического синдрома в условиях круглосуточного освещения / Ю. Д. Френкель, В. С. Черно, В. А. Костенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 2. С. 159-164. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-159-164>.

Введение

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования показывают, что нарушение светового режима, сопровождающееся гипомелатонинемией, приводит к изменению углеводного и липидного метаболизма, системному воспалительному ответу, артериальной гипертензии, эндотелиальной дисфункции, избыточной продукции активных форм кислорода и азота (АФК/АФА) [1, 2]. Все эти нарушения считаются компонентами метаболического синдрома (МС). В последние годы получила подтверждение точка зрения о патогенетическом единстве МС и неалкогольной жировой болезни печени [3].

Ранее нами показано, что круглосуточное освещение крыс, содержащихся на углеводно-липидной диете (УЛД), сопровождается более выраженными метаболическими нарушениями (гиперинсулинемией, дислипидемией, гипо- α -липопротеинемией, увеличением массы висцерального жира) по сравнению с отдельным применением приведенного рациона [4]. Однако введение в этих условиях мелатонина лишь частично уменьшает эти признаки, существенно не влияя на индекс инсулинорезистентности [5]. Таким образом, коррекция уровня мелатонина недостаточна для ликвидации метаболических

расстройств. Одним из важнейших механизмов саморазвития патологических процессов при МС считается длительная гиперактивация транскрипционных факторов (NF- κ B, AP-1, STAT и др.) с последующим увеличением экспрессии генов, кодирующих биосинтез ряда провоспалительных и прооксидантных белков [6]. Активация транскрипционных факторов, в частности NF- κ B, может быть связана как с избытком в рационе углеводов и жиров («диета западного типа») [7], так и с изменениями экспрессии индуцибельных генов центрального и периферических циркадианных осцилляторов при нарушении светового режима [8].

Действительно, продукция АФК в тканях печени значительно усиливается при сочетании круглосуточного освещения крыс и УЛД [9]. Введение в этих условиях ингибитора ядерной транслокации NF- κ B пирролидиндифторкарбамата аммония существенно ослабляет маркеры окислительно-нитрозативного стресса в тканях печени [7]. Однако этот ингибитор NF- κ B проявляет высокую генотоксичность [10].

Недостаток продукции мелатонина может сопровождаться снижением активности транскрипционного фактора Nrf2 (англ Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2) [11]. Система Nrf2/

антиоксидант респонсивный элемент (Antioxidant Response Element, ARE) считается антагонистической по отношению к NF-κB-зависимой сигнализации. Nrf2 регулирует базальную и индуцированную экспрессию генов многих антиоксидантных и цитопротекторных белков, включая гемоксигеназу-1, NAD(P)H-хинондегидрогеназу 1, с-глутамилцистеинсинтетазу, глутатионпероксидазу 1, глутатион-S-трансферазу, глутатионредуктазу, супероксиддисмутазу и др. [12]. Выявлено протективное действие индукторов Nrf2 при острой недостаточности печени, ее ишемии-реперфузии, алкогольном и неалкогольном стеатогепатите, вирусном гепатите и раке печени [13].

Однако механизмы, лежащие в основе положительного действия индукторов Nrf2 при воспроизведении разных моделей МС, выяснены недостаточно.

Цель исследования – оценить влияние индуктора Nrf2 диметилфумарата на продукцию активных форм кислорода и азота в печени крыс при моделировании метаболического синдрома в условиях круглосуточного освещения.

Материал и методы

Эксперименты были выполнены на 21 белой крысе-самце линии Вистар массой 215-255 г, распределенных на 3 группы (по 7 животных). Животных 1 группы (контроль I) содержали на стандартном рационе вивария и равном чередовании периодов света и темноты. Крысам 2 группы моделировали МС в условиях круглосуточного освещения животных (контроль II). Животным 3 группы на фоне воспроизведения МС внутрибрюшинно вводили диметилфумарат («Sigma-Aldrich, Inc.», США) в 10% растворе диметилсульфоксида в дозе 15 мг/кг [14] 3 раза в неделю, начиная с 30 суток эксперимента. Животным первых двух групп вместо диметилфумарата внутрибрюшинно вводили «плацебо» – 1 мл 10% раствора диметилсульфоксида.

Для моделирования МС крысам в течение 2 месяцев назначали УЛД, состоящую из 20% водного раствора фруктозы для питья (торговая марка "Vitamin", производитель – Украина, страна происхождения – США) и рациона питания следующего состава: рафинированная пшеничная мука – 45%, сухое обезжиренное коровье молоко – 20%, крахмал – 10%, столовый маргарин с содержанием жиров 72-82% – 20%, перекисленное подсолнечное масло – 4%, натрия хлорид – 1%. Кроме того, животных, начиная с 30-х суток эксперимента, подвергали круглосуточному освещению интенсивностью 1500 лк в течение следующих 30 дней [15].

Животных декапитировали под эфирным наркозом, соблюдая положения «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 1986). Согласно заключению комиссии по биоэтике Черноморского национального университета им. Петра Могилы, все процедуры, связанные с гуманным обращением с животными и их использованием в экспериментах, были соблюдены.

Скорость генерации супероксидного анион-радикала ($\bullet\text{O}$) в гомогенате печени оценивали при проведении теста с нитросиним тетразолием с использованием спектрофотометра Ulab 101 (Китай) с индукторами в виде никотинамидадениндинуклеотида восстановленного (NADH, «Sigma-Aldrich, Inc.», США) для оценки продукции $\bullet\text{O}$ дыхательной цепью митохондрий, никотинамидадениндинуклеотидфосфата восстановленного (NADPH, «Sigma-Aldrich, Inc.», США) – микросомальными монооксигеназами и NOS, липополисахарида *Salmonella typhi* (препарат «Пирогенал», филиал ФГБУ Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи «Медгамал», Россия) – NADPH-оксидазой лейкоцитов [16].

Активность общей NO-синтазы (NOS) [17] и ее конститутивной изоформы (cNOS) [18] в гомогенате печени оценивали спектрофотометрически. Активность индуцибельной изоформы (iNOS) определяли по разнице между активностями NOS и cNOS. Для оценки способности последней в разобранном состоянии продуцировать $\bullet\text{O}$ рассчитывали индекс сопряжения cNOS как отношение активности cNOS к скорости выработки $\bullet\text{O}$ NADPH-зависимыми электронно-транспортными цепями (ЭТЦ). Об образовании пероксинитрита судили по содержанию в гомогенате печени пероксинитритов щелочных и щелочно-земельных металлов [17].

Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью пакета Microsoft Office Excel с расширением Real Statistics 2019 с использованием теста Shapiro-Wilk для проверки нормальности дисперсий. Поскольку все выборки имели нормальное распределение, применяли параметрический метод дисперсионного анализа ANOVA с последующим попарным сравнением групп по t-критерию Student для независимых выборок и анализом по Tukey's HSD (Honestly Significant Difference). Во избежание феномена множественных сравнений использована поправка по Dunn-Šidák. Разницу считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Рост продукции $\bullet\text{O}$ в тканях печени NADPH- и NADH-зависимыми ЭТЦ в условиях моделирования метаболического синдрома при круглосуточном освещении нами детально обсуждался в нашей предыдущей публикации [7]. Выработка в этих условиях $\bullet\text{O}$ микросомальными монооксигеназами и NOS (табл. 1) возрастала на 93,1%, дыхательной цепью митохондрий – на 88,8%, NADPH-оксидазой фагоцитов – вдвое (все на уровне $p < 0,001$) по сравнению с соответствующими результатами 1 группы.

Введение индуктора Nrf2 диметилфумарата в условиях моделирования МС и круглосуточного освещения животных существенно уменьшало в тканях печени выработку $\bullet\text{O}$ ЭТЦ микросом и NOS на 48,9%, митохондрий – на 47,3%, NADPH-оксидазы лейкоцитов – на 45,6% (все на уровне $p < 0,001$) по сравнению с соответствующую

Таблица 1. – Влияние диметилфумарата на образование супероксидного анион-радикала в тканях печени в условиях моделирования метаболического синдрома при круглосуточном освещении (M+m)

Table 1. – Effect of dimethyl fumarate on the superoxide anion radical formation in the liver tissues under conditions of modeling metabolic syndrome and round-the-clock lighting (M+m)

Источники продукции генерации •O ₂ , нмоль/г·с	1 группа (контроль I)	Моделирование МС + круглосуточное освещение	
		+ «плацебо» (10% раствор диметилсульфоксида, контроль II)	+ диметилфумарат в 10% растворе диметилсульфоксида
Микросомальные монооксигеназы и NOS.	22,05±0,66	42,57±0,81 *	21,76±0,38 */**
Дыхательная цепь митохондрий	26,98±0,74	50,95±0,92 *	26,87±0,48 **
NADPH-оксидаза фагоцитов	1,37±0,07	2,74±0,06 *	1,49±0,03 **

Примечание – * – $p < 0,05$ по сравнению со значениями в 1 группе; ** – $p < 0,05$ по сравнению со значениями во 2 группе.

Таблица 2. – Влияние диметилфумарата на образование активных форм азота в тканях печени в условиях моделирования метаболического синдрома при круглосуточном освещении (M+m)

Table 2. – Effect of dimethyl fumarate on the reactive nitrogen species formation in the liver tissues under conditions of modeling metabolic syndrome and round-the-clock lighting (M+m)

Показатели	1 группа (контроль I)	Моделирование МС + круглосуточное освещение	
		+ «плацебо» (10% раствор диметилсульфоксида, контроль II)	+ диметилфумарат в 10% растворе диметилсульфоксида
Активность NOS, мкмоль NO ₂ ⁻ /г·мин	8,42±0,88	19,84±1,28 *	13,28±0,85 *,**
Активность cNOS, мкмоль NO ₂ ⁻ /г·мин	0,81±0,03	0,24±0,02 *	0,71±0,03 *,**
Активность iNOS, мкмоль NO ₂ ⁻ /г·мин	7,61±0,87	19,6±1,28 *	12,57±0,86 *,**
Индекс сопряжения cNOS	0,037±0,002	0,006±0,001 *	0,033±0,002 **
Концентрация пероксинитритов, мкмоль/г	1,42±0,05	2,39±0,08 *	1,44±0,03 **

Примечание – * – $p < 0,05$ по сравнению со значениями в 1 группе; ** – $p < 0,05$ по сравнению со значениями во 2 группе.

щими значениями во 2 группе.

При круглосуточном освещении крыс в условиях моделирования МС активности NOS (общая и её индуцибельного изофермента) в тканях печени (табл. 2) превышала в 2,35 и 2,57 раза (оба результата на уровне $p < 0,001$), соответственно, величины контроля I. Активность cNOS, напротив, на 70,4% уступала ($p < 0,001$) результату в 1 группе.

При этом индекс сопряжения cNOS был меньшим на 83,8% ($p < 0,001$), чем результат 1 группы,

что указывает на разобщенное состояние этой изоформы NOS и продукцию ею •O вместо оксида азота (NO). Наиболее частые причины этого нарушения – дефицит субстратов cNOS (L-аргинина, молекулярного кислорода) и ее кофактора – тетрагидробиоптерина [19], что возможно при их чрезмерном потреблении в условиях гиперактивации iNOS.

Следствием избыточной продукции •O и NO является образование других АФК/АФА. Так, в условиях нашего эксперимента на 68,3% ($p < 0,001$) увеличивалась концентрация пероксинитритов.

Известно, что избыточная продукция АФК/АФА сопровождается нарушением функционального состояния печени, способствует развитию при МС неалкогольного стеатогепатита [20].

Применение диметилфумарата в условиях моделирования МС и круглосуточного освещения животных существенно уменьшало в тканях печени активность NOS (общую и её индуцибельного изофермента) на 33,1% ($p < 0,01$) и 35,9% ($p < 0,001$), соответственно, по сравнению со значениями контроля II. Активность cNOS в этих условиях превышала результат 2 группы в 2,95 раза ($p < 0,001$).

При этом индекс сопряжения cNOS возрастал в 5,5 раза ($p < 0,001$) по отношению к значению контроля II, что свидетельствует о восстановлении сопряженного состояния данного изофермента. В этих условиях cNOS генерирует физиологические концентрации NO, выполняющие роль не цитотоксического агента, а сигнальной молекулы [21].

Снижение продукции •O и цитотоксических количеств NO, генерируемых iNOS, закономерно сказывалось на уровне пероксинитрита в тканях печени. Концентрация пероксинитритов щелочных и щелочно-земельных металлов в этих условиях на 39,7% ($p < 0,001$) уступала данным контроля II.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что существенное влияние индуктора Nrf2 на показатели окислительно-нитрозативного стресса в тканях печени, зависящие от активности транскрипционного фактора NF-κB, по-видимому, связаны со способностью системы Nrf2/ARE угнетать NF-κB-сигнализацию, уменьшая тем самым связанную с ней экспрессию генов,

кодирующих биосинтез провоспалительных и прооксидантных белков: цитокинов, индуцибельной изоформы NO-синтазы (iNOS), ферментов семейства P450, gp91 phox и др. [6].

Ранее было показано, что при нокдауне Nrf2 значительно увеличивается транскрипция подконтрольных NF-κB генов в ответ на введение липополисахарида, что свидетельствует о способности Nrf2 препятствовать NF-κB-зависимой сигнализации [22]. Введение индукторов Nrf2 фенетилизотиоцианата и сульфорафана угнетает фосфорилирование на участке IκB киназный комплекс/IκB (белок-ингибитор NF-κB), что нарушает активацию NF-κB (ядерную транслокацию его субчастицы p65) [23].

Кроме того, противорадикальные эффекты индукторов Nrf2 могут быть связаны с ARE-зависимой активацией экспрессии генов антиоксидантных белков (глутатионпероксидазы 1, глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы, тиоредоксина, сульфиредоксина и др.) [24].

Способность диметилфумарата ограничивать окислительно-нитрозативный стресс в тканях печени в условиях экспериментального МС обосновывает целесообразность дальнейшего

исследования этого соединения как потенциального средства патогенетической терапии и профилактики патологии печени, особенно при воздействии таких этиологических факторов МС, как «диета западного типа» и нарушения циркадианного ритма.

Выводы

1. Введение индуктора Nrf2 диметилфумарата при воспроизведении модели метаболического синдрома в условиях круглосуточного освещения крыс – эффективное средство ограничения в тканях печени выработки супероксидного анион-радикала разными источниками: микросомальными монооксигеназами и конститутивными изоформами NO-синтазы в разобленном состоянии, дыхательной цепью митохондрий, NADPH-оксидазой фагоцитов.

2. Индукция транскрипционного фактора Nrf2 в условиях эксперимента эффективно снижает в тканях печени генерацию активных форм азота, что подтверждается значительным ограничением активности NO-синтазы за счет ее индуцибельной изоформы и уменьшением концентрации пероксинитритов.

Литература

- Cardinali, D. P. Inflammation, Metabolic Syndrome and Melatonin: A Call for Treatment Studies / D. P. Cardinali, R. Hardeland // *Neuroendocrinology*. – 2017. – Vol. 104, № 4. – P. 382-397. – doi: 10.1159/000446543.
- Melatonin Levels in Children with Obesity Are Associated with Metabolic Risk and Inflammatory Parameters / M. Gombert [et al.] // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13, № 10. – Art. 3629. – doi: 10.3390/nu13103629.
- Williams, T. Metabolic Syndrome: Nonalcoholic Fatty Liver Disease / T. Williams // *FP Essent*. – 2015. – Vol. 435. – P. 24-29.
- Вплив хронічної гіпомелатоніемії на вуглеводний і ліпідний обмін за умов призначення щурам «дієти західного типу» / О. І. Белікова [та ін.] // *Фізіологічний журнал*. – 2018. – Т. 64, № 3. – С. 52-60. – <https://doi.org/10.15407/fz64.03.052>.
- Белікова, О. І. Поєднаний вплив мелатоніну та метформіну гідрохлориду на біохімічні маркери синдрому інсулінорезистентності в умовах експериментального гіпопінеалізму / О. І. Белікова, В. С. Черно, В. О. Костенко // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2017. – № 4-5. – С. 57-65.
- Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs / L. Chen [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 9, № 6. – P. 7204-7218. – doi: 10.18632/oncotarget.23208.
- Френкель, Ю. Д. Вплив піролідиндитіокарбамату амонію на утворення активних форм кисню та азоту в печінці щурів за умов їх цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті / Ю. Д. Френкель, В. С. Черно, В. О. Костенко // *Актуальні проблеми сучасної медицини*. – 2021. – Т. 21, № 3. – С. 214-218. – doi: 10.31718/2077-1096.21.3.214.
- The interplay between mast cells, pineal gland, and circadian rhythm: Links between histamine, melatonin, and inflammatory mediators / L. Pham [et al.] // *J. Pineal. Res*. – 2021. – Vol. 70, № 2. – Art. e12699. – doi: 10.1111/jpi.12699.
- Белікова, О. І. Прооксидантно-антиоксидантний стан інсулін-чутливих органів щурів за умов гіпомелатоніемії та призначення вуглеводно-ліпідної дієти / О. І. Белікова // *Український журнал медицини, біології та спорту*. – 2018. – Т. 3, № 2. – С. 16-20.
- Pre-clinical safety evaluation of pyrrolidine dithiocarbamate / M. Chabicovsky [et al.] // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol*. – 2010. – Vol. 107, № 3. – P. 758-767. – doi: 10.1111/j.1742-7843.2010.00573.x.
- Ahmadi, Z. Melatonin as a potential modulator of Nrf2 / Z. Ahmadi, M. Ashrafzadeh // *Fundam. Clin. Pharmacol*. – 2020. – Vol. 34, № 1. – P. 11-19. – doi: 10.1111/fcp.12498.
- The Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Mechanisms of the Keap1/Nrf2/ARE Signaling Pathway in Chronic Diseases / W. Tu [et al.] // *Aging Dis*. – 2019. – Vol. 10, № 3. – P. 637-651. – doi: 10.14336/AD.2018.0513.
- The Role of Nrf2 in Liver Disease: Novel Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches / D. Xu [et al.] // *Front. Pharmacol*. – 2019. – Vol. 9. – P. 1428. – doi: 10.3389/fphar.2018.01428.
- Dimethyl Fumarate Protects Brain From Damage Produced by Intracerebral Hemorrhage by Mechanism Involving Nrf2 / X. Zhao [et al.] // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46, № 7. – P. 1923-1928. – doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009398.
- Спосіб моделювання метаболічного синдрому : пат. України 122249 / Ю. Д. Френкель, О. І. Белікова, В. С. Черно, О. М. Ларичева, Л. Д. Чеботар. – Опубл. 26.12.2017.
- Костенко, В. О. Продукція супероксидного аніон-радикала та оксиду азоту у тканині нирок після хірургічного втручання / В. О. Костенко, О. І. Цебржинський // *Фізіологічний журнал*. – 2000. – Т. 46, № 5. – С. 56-62.
- Akimov, O. Ye. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride / O. Ye. Akimov, V. O. Kostenko // *Ukr. Biochem. J*. – 2016. – Vol. 88, № 6. – P. 70-75. – <https://doi.org/10.15407/ubj88.06.070>.

18. Yelins'ka, A. M. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response / A. M. Yelins'ka, O. Ye. Akimov, V. O. Kostenko // *Ukr. Biochem. J.* – 2019. – Vol. 91, № 1. – P. 80-85. – <https://doi.org/10.15407/ubj91.01.080>.
19. Activation of endogenous hydrogen sulfide synthesis inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and restores constitutive NO-synthase coupling in old rat heart / L. A. Mys [et al.] // *Int. J. Physiol. Pathophysiol.* – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 59-67. – doi: 10.1615/IntJPhysPathophys.v9.i1.70.
20. Yeo, Y. H. Redox Regulation of Metabolic Syndrome: Recent Developments in Skeletal Muscle Insulin Resistance and Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) / Y. H. Yeo, Y. C. Lai // *Curr. Opin. Physiol.* – 2019. – Vol. 9. – P. 79-86. – doi: 10.1016/j.cophys.2019.05.003.
21. Nitric Oxide: Biology and Pathobiology / ed.: L. J. Ignarro, B. Freeman. – 3rd ed. – Academic Press, 2017. – 434 p.
22. Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation / S. M. Ahmed [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* – 2017. – Vol. 1863, № 2. – P. 585-597. – doi: 10.1016/j.bbadis.2016.11.005.
23. Suppression of NF-kappaB and NF-kappaB-regulated gene expression by sulforaphane and PEITC through IkappaBalpha, IKK pathway in human prostate cancer PC-3 cells / C. Xu [et al.] // *Oncogene.* – 2005. – Vol. 24, № 28. – P. 4486-4495. – doi: 10.1038/sj.onc.1208656.
24. Tonelli, C. Transcriptional Regulation by Nrf2 / C. Tonelli, I. I. C. Chio, D. A. Tuveson // *Antioxid. Redox Signal.* – 2018. – Vol. 29, № 17. – P. 1727-1745. – doi: 10.1089/ars.2017.7342.
7. Frenkel YuD, Chernov VS, Kostenko VO. Vplyv pirolidynydytiokarbamatu amoniju na utvorennja aktyvnyh form kysnju ta azotu v pechinci shhuriv za umov ih cilodobovogo osviltlenja ta utrymannja na vuglevodno-lipidnij dijeti [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]. *Aktualni problemy suchasnoi medycyny* [Actual problems of modern medicine]. 2021;21(3):214-218. doi: 10.31718/2077-1096.21.3.214. (Ukrainian).
8. Pham L, Baiocchi L, Kennedy L, Sato K, Meadows V, Meng F, Huang CK, Kundu D, Zhou T, Chen L, Alpini G, Francis H. The interplay between mast cells, pineal gland, and circadian rhythm: Links between histamine, melatonin, and inflammatory mediators. *J Pineal Res.* 2021;70(2):e12699. doi: 10.1111/jpi.12699.
9. Belikova OI. Prooksydantno-antyoksydantnyj stan insulin-chutlyvyh organiv shhuriv za umov gipomelatoninemii ta pryznachennja vuglevodno-lipidnoi dijety [Pro- and Antioxidant State of Insulin-sensitive Organs of Rats Kept on Carbon-lipid Disease under Conditions of Hypomelatoninemia]. *Ukrainskyj zhurnal medycyny, biologii ta sportu* [Ukrainian journal of medicine, biology and sport]. 2018;3(2):16-20. (Ukrainian).
10. Chabicosky M, Prieschl-Grassauer E, Seipelt J, Muster T, Szolar OH, Hebar A, Doblhoff-Dier O. Pre-clinical safety evaluation of pyrrolidine dithiocarbamate. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;107(3):758-67. doi: 10.1111/j.1742-7843.2010.00573.x.
11. Ahmadi Z, Ashrafzadeh M. Melatonin as a potential modulator of Nrf2. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020;34(1):11-19. doi: 10.1111/fcp.12498.
12. Tu W, Wang H, Li S, Liu Q, Sha H. The Anti-Inflammatory and Anti-Oxidant Mechanisms of the Keap1/Nrf2/ARE Signaling Pathway in Chronic Diseases. *Aging Dis.* 2019;10(3):637-651. doi: 10.14336/AD.2018.0513.
13. Xu D, Xu M, Jeong S, Qian Y, Wu H, Xia Q, Kong X. The Role of Nrf2 in Liver Disease: Novel Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Front Pharmacol.* 2019;9:1428. doi: 10.3389/fphar.2018.01428.
14. Zhao X, Sun G, Zhang J, Ting SM, Gonzales N, Aronowski J. Dimethyl Fumarate Protects Brain From Damage Produced by Intracerebral Hemorrhage by Mechanism Involving Nrf2. *Stroke.* 2015;46(7):1923-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009398.
15. Frenkel YuD, Belikova OI, Chernov VS, Larycheva OM, Chebotar LD, inventors; Frenkel YuD, assignee. Sposib modeljuvannja metabolichnogo syndromu [Method of metabolic syndrome modeling]. Ukraine patent UA 122249. 2017 Dec. 26. (Ukrainian).
16. Kostenko VO, Tsebrzhinskii OI. Produkcija superoksydnogo anion-radykala ta oksydu azotu u tkanyini nyrok pislja hirurgichnogo vtruchannja [Production of superoxide anion radical and nitric oxide in renal tissues sutured with different surgical suture material]. *Fiziologichnyj zhurnal.* 2000;46(5):56-62. (Ukrainian).
17. Akimov OY, 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):70-75. <https://doi.org/10.15407/ubj88.06.070>.
18. Yelins'ka AM, Akimov OYe, Kostenko VO. Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukr Biochim J.* 2019;91(1):80-85. <https://doi.org/10.15407/ubj91.01.080>.

References

1. Cardinali DP, Hardeland R. Inflammaging, Metabolic Syndrome and Melatonin: A Call for Treatment Studies. *Neuroendocrinology.* 2017;104(4):382-397. doi: 10.1159/000446543.
2. Gombert M, Martin-Carbonell V, Pin-Arboledas G, Carrasco-Luna J, Carrasco-García Á, Codoñer-Franch P. Melatonin Levels in Children with Obesity Are Associated with Metabolic Risk and Inflammatory Parameters. *Nutrients.* 2021;13(10):3629. doi: 10.3390/nu13103629.
3. Williams T. Metabolic Syndrome: Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *FP Essent.* 2015;435:24-9.
4. Belikova OI, Chernov VS, Frenkel YuD, Kostenko VO. Vplyv hronichnoi gipomelatoninemii na vuglevodnyj i lipidnyj obmin za umov pryznachennja shhuram "dijety zahidnogo typu" [Influence of chronic hypomelatoninemia on carbohydrate and lipid metabolism of rats kept on "western pattern diet"]. *Fiziologichnyj zhurnal.* 2018;64(3):52-60. <https://doi.org/10.15407/fz64.03.052>. (Ukrainian).
5. Belikova OI, Chernov VS, Kostenko VO. Pojednanyj vplyv melatoninu ta metforminu gidrohloridu na biohimichni markery syndromu insulinorezystentnosti v umovah eksperymentalnogo gipopinealizmu [Effects produced by co-administration of melatonin and metformin hydrochloride on biochemical markers of insulin resistance syndrome in modeled hypopinealism]. *Farmakologija ta likarska toksykologija* [Pharmacology and Drug Toxicology]. 2017;(4-5):57-65. (Ukrainian).
6. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget.* 2017;9(6):7204-7218. doi: 10.18632/oncotarget.23208.

19. Mys LA, Strutyńska NA, Strutyński VR, Sagach, VF. Activation of endogenous hydrogen sulfide synthesis inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and restores constitutive NO-synthase coupling in old rat heart. *Int J Physiol Pathophysiol.* 2018;9(1):59-67. doi: 10.1615/IntJPhysPathophys.v9.i1.70.
20. 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;9:79-86. doi: 10.1016/j.cophys.2019.05.003.
21. Ignarro LJ, Freeman B, editors. Nitric Oxide: Biology and Pathobiology. 3rd ed. Academic Press; 2017. 434 p.
22. Ahmed SM, Luo L, Namani A, Wang XJ, Tang X. Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(2):585-597. doi: 10.1016/j.bbdis.2016.11.005.
23. Xu C, Shen G, Chen C, Gélinas C, Kong AN. Suppression of NF-kappaB and NF-kappaB-regulated gene expression by sulforaphane and PEITC through IkappaBalpha, IKK pathway in human prostate cancer PC-3 cells. *Oncogene.* 2005;24(28):4486-95. doi: 10.1038/sj.onc.1208656.
24. Tonelli C, Chio IIC, Tuveson DA. Transcriptional Regulation by Nrf2. *Antioxid Redox Signal.* 2018;29(17):1727-1745. doi: 10.1089/ars.2017.7342.

INDUCTION OF NRF2 TRANSCRIPTION FACTOR INHIBITS FORMATION OF REACTIVE OXYGEN AND NITROGEN SPECIES IN THE LIVER OF RATS WHEN MODELING METABOLIC SYNDROME UNDER ROUND-THE-CLOCK LIGHTING

Yu. D. Frenkel¹, V. S. Chernov¹, V. A. Kostenko²

¹Petro Mohyla Black Sea National University, Nikolaev, Ukraine

²Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Aim: To evaluate the effect of dimethyl fumarate, an Nrf2 inducer, on the production of reactive oxygen and nitrogen species in the liver of rats when modeling metabolic syndrome under round-the-clock lighting.

Material and methods. Dimethyl fumarate in a 10% dimethyl sulfoxide solution at a dose of 15 mg/kg was administered intraperitoneally to white rats while modeling the metabolic syndrome (a 20% aqueous fructose solution for drinking and a diet enriched with carbohydrates and lipids). The rate of generation of the superoxide anion radical ($\bullet O$), the activity of total NO synthase (NOS) as well as its constitutive and inducible isoforms (cNOS, iNOS), the content of peroxynitrites of alkali and alkaline earth metals were determined in the liver homogenate of rats.

Results. The administration of dimethyl fumarate under the experimental conditions significantly restrained the $\bullet O$ production in the liver tissues by microsomes and NOS – by 48.9%, by mitochondria – by 47.3%, by leukocyte NADPH oxidase – by 45.6%; it also reduced NOS activity (total and iNOS) by 33.1% and 35.9%, respectively, and the concentration of peroxynitrites by 39.7% as compared with the values of the control group which received only the solvent (10% dimethyl sulfoxide solution). The cNOS activity and coupling index exceeded the control group result 2.95 and 5.5 times, respectively.

Conclusion. The administration of dimethyl fumarate, an Nrf2 inducer, to rats during the simulation of the metabolic syndrome by round-the-clock lighting is an effective means of limiting the production of reactive oxygen and nitrogen species in the liver tissues.

Keywords: Nrf2 transcription factor, dimethyl fumarate, reactive oxygen and nitrogen species, metabolic syndrome, round-the-clock lighting, liver

For citation: Frenkel JuD, Chernov VS, Kostenko VA. 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. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2022;20(2): 159-164. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-2-159-164>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

Френкель Юрий Давидович / Frenkel' Yuriy, e-mail: frenkel@gmail.com.

Черно Валерий Степанович / Chernov Valerii, e-mail: chernov1965@gmail.com.

*Костенко Виталий Александрович / Kostenko Vitalii, e-mail: patofiziolog@psmu.edu.ua, ORCID: 0000-0002-3965-1826

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 27.01.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 22.03.2022