

Проблеми екології та медицини

УДК 616.341-089:612.08:599.323.4

<https://doi.org/10.31718/mep.2025.29.2.05>

ORIGINAL RESEARCH/ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ВПЛИВ МОДУЛЯТОРІВ СИГНАЛЬНИХ ШЛЯХІВ NF- κ B І NRF2 НА ДЕПОЛІМЕРІЗАЦІЮ БІОПОЛІМЕРІВ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТОНКОЇ КИШКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ХІРУРГІЧНОЇ ТРАВМИ, ВІДТВОРЕНОЇ НА ТЛІ ОДНОРАЗОВОГО ТРИВАЛОГО СТРЕСУ

Рябушко Р.М.¹, Боярська З.О.², Костенко В.О.¹

¹Полтавський державний медичний університет, Україна

²Центр наук про життя, Вільнюський університет, Литва

Адреса для листування:

Костенко В.О., Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, Україна, 36011.

E-mail: v.kostenko@pdmu.edu.ua

Фінансування:

Робота є фрагментом НДР «Високота низько інтенсивні фенотипи системної запальної відповіді: молекулярні механізми та нові медичні технології їх профілактики та корекції». Державний реєстраційний номер: 0124U000092.

Метою дослідження було з'ясування впливу амонію піролідіндитіокарбамату (інгібітора активації NF- κ B) та сульфорафану (індуктора сигнального шляху Nrf2/антиоксидант-респонсивний елемент (ARE)) на процеси деполімеризації біополімерів сполучної тканини тонкої кишки щурів за умов хірургічної травми, змодельованої на тлі одноразового тривалого стресу (ОТС).

Матеріали та методи. Експериментальне дослідження було проведено на 28 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 210–230 г, розподілених на 4 групи. До 1-ї (контроль I) увійшли інтактні щури. У решті груп виконували лапаротомію після моделювання ОТС, а протягом наступних семи діб тваринам щоденно внутрішньоочеревинно вводили відповідний розчин: ізотонічного натрію хлориду («плацебо», контроль II), амонію піролідіндитіокарбамату (76 мг/кг) або сульфорафану (10 мг/кг). Визначали у гомогенаті тонкої кишки вміст біомаркерів деполімеризації основних матриксних біополімерів: вільного оксипроліну (продукт колагенолізу), гексуронової кислоти (індикатор деградації глікозаміногліканів) та N-ацетилнейрамінової кислоти (маркер порушення структур сіалоглікопротеїнів), використовуючи спектрофотометр Ulab 101 (Китай)

Результати. Введення амонію піролідіндитіокарбамату суттєво зменшувало вираженість деструкції біополімерів сполучної тканини. Зокрема, вміст вільного оксипроліну у тканинах тонкої кишки знижувався на 22,7%, гексуронової кислоти – на 21,7%, а N-ацетилнейрамінової кислоти – на 22,1% відносно значень контрольної групи II (P<0,001). Водночас сульфорафан також проявляв виражений протективний ефект. При його застосуванні концентрація вільного оксипроліну знижувалася на 18,5%, гексуронової кислоти – на 17,6%, а N-ацетилнейрамінової кислоти – на 15,3% у порівнянні з «плацебо» (P<0,001).

Висновки. Активація NF- κ B є важливим механізмом запуску деструктивних процесів у сполучній тканині тонкої кишки, тоді як зниження активності цього фактора за допомогою амонію піролідіндитіокарбамату достовірно обмежує деградацію колагену, глікозаміногліканів і сіалоглікопротеїнів. Індукція сигнального шляху Nrf2/ARE за допомогою сульфорафану також чинить протективний ефект, зменшуючи ступінь деполімеризації біополімерів, що свідчить про його роль як ендogenous антиоксидантного та цитопротекторного механізму.

Ключові слова: транскрипційні фактори, тривалий стрес, посттравматичний стресовий розлад, хірургічна травма, лапаротомія, сполучна тканина, колаген, протеоглікани, глікопротеїни, тонка кишка.

All materials are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License International CC-BY, which allows others to distribute the work with acknowledgement of the authorship of this work and the first publication in this journal. © All authors, 2025
Надійшла/Received: 04.06.2025. **Прийнята/Accepte:** 15.08.2025. **Опублікована/Published:** 29.08.2025.

ISSN 2073-4662 (print), ISSN 2519-2302 (on-line)

The Medical and Ecological Problems.2025; 29(2):45-50. <https://doi.org/10.31718/mep.2025.29.2.05>

Вступ

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) залишається однією з найбільш поширених і водночас складних для лікування форм психічної та соматичної дезадаптації, зокрема в умовах воєнного конфлікту. Повномасштабне вторгнення Російської Федерації в Україну у 2022 році призвело до зростання частоти ПТСР серед як військових, так і цивільного населення [3,4]. Оскільки ПТСР часто асоціюється не лише з психічними, а й з важкими соматичними порушеннями, пов'язаними з системною запальною відповіддю [5,17], його патогенез активно вивчається в експериментальних моделях. Однією з найбільш валідних і відтворюваних моделей ПТСР у гризунів є модель одноразового тривалого стресу (ОТС), яка адекватно імітує ключові нейробіологічні механізми цього розладу, включаючи гіперреактивність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі, дисфункцію лімбичних структур та підвищену експресію прозапальних медіаторів [16].

Відомо, що СЗВ, яка розвивається у відповідь на стресові впливи або хірургічне втручання, супроводжується активацією сигнальних каскадів, які суттєво порушують гомеостаз тканин, особливо в органах з високою інтенсивністю метаболічних процесів, таких як тонка кишка [10]. Раніше було показано, що лапаротомія за умов ОТС значно посилює оксидативно-нітрозативний стрес у тканинах тонкої кишки, що частково модулюється активністю транскрипційних факторів NF-κB (англ. Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) і Nrf2 (англ. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2) [12]. Водночас, молекулярні механізми, які лежать в основі деструкції позаклітинного матриксу сполучної тканини тонкої кишки в цих умовах, залишаються малодослідженими.

Зокрема, в патогенезі ушкодження сполучної тканини за умов хірургічної травми важливу роль відіграє деполімеризація макромолекул – глікозаміногліканів, протеогліканів та структурних білків, що входять до складу колагенових та еластинових волокон [19]. Цей процес, опосередкований дією металопротеїназ, активних форм кисню і азоту, є ключовим маркером деградації матриксу та порушення бар'єрної функції слизової оболонки кишки. Накопичення даних про редокс-регуляцію біополімерів сполучної тканини дозволяє припускати, що взаємодія між NF-κB- і Nrf2-асоційованими сигнальними шляхами є критичним фактором у модуляції ферментативного та неферментативного руйнування матриксних компонентів під впливом стресу та хірургічної травми [7].

Молекули, які пошкоджують клітини (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs) – зокрема

фрагменти деградованих біополімерів – можуть посилювати СЗВ через активацію Toll-подібних рецепторів та подальшу індукцію NF-κB-залежної експресії прозапальних цитокінів і матриксних металопротеїназ [8]. У свою чергу, Nrf2 виконує захисну роль, активуючи транскрипцію генів антиоксидантного захисту, зменшуючи інтенсивність тканинної деструкції [7]. Таким чином, модуляція активності NF-κB і Nrf2 потенційно може змінювати перебіг матриксної деградації сполучної тканини в умовах хірургічного стресу на тлі ПТСР, знижуючи ризик виникнення структурно-функціональних порушень кишечника.

Метою дослідження було з'ясування впливу амонію піролідіндитіокарбамату (інгібітора активації NF-κB) та сульфорафану (індуктора сигнального шляху Nrf2/антиоксидант-респонсивний елемент (ARE)) на процеси деполімеризації біополімерів сполучної тканини тонкої кишки щурів за умов хірургічної травми, змодельованої на тлі ОТС.

Матеріал та методи дослідження

Експериментальне дослідження було проведено на 28 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 210–230 г, яких утримували у стандартних умовах віварію (температура повітря $+22\pm 2$ °C, відносна вологість 30–60 %), за вільного доступу до води та повнораціонного корму. Усі процедури відповідали положенням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Тварин було розподілено на 4 групи. До 1-ї (контроль I) увійшли інтактні щури. У решті груп виконували лапаротомію після моделювання ОТС, а протягом наступних 7 діб тваринам щоденно внутрішньоочеревинно вводили відповідний розчин: 1 мл ізотонічного натрію хлориду («плацебо», контроль II), амонію піролідіндитіокарбамату (76 мг/кг) або сульфорафану (10 мг/кг) (обидва – «Sigma-Aldrich, Inc.», США) [1,11].

Для відтворення моделі ОТС щурів піддавали послідовно трьом стресогенним впливам: 2-годинна іммобілізація на металевій пластині з фіксацією кінцівок хірургічним скотчем; 20-хвилинне примусове плавання в прозорому циліндрі, заповненому водою ($t = 24$ °C); інгаляційна седация парами севофлурану («Севоран», Abbott Laboratories Ltd, Велика Британія) до втрати свідомості. Після цього щурів розміщували попарно в клітки, де вони перебували у спокої протягом 7 діб [15]. Вибрана модель є валідною для відтворення нейроповедінкових та фізіологічних змін, характерних для ПТСР [16].

Хірургічне втручання (лапаротомію) проводили відповідно до раніше описаного протоколу [18]

під наркозом тіопенталом натрію (50 мг/кг, ПАТ «Київмедпрепарат», Україна), що призначався внутрішньочеревинно. Після обробки шкіри антисептичним розчином у нижній частині живота виконували розріз довжиною 1 см із послідовною дисекцією м'язового шару, фасції та очеревини. Петлю тонкої кишки виводили у рану та делікатно масажували протягом 10 с. Після репозиції кишки в черевну порожнину, рану ушивали пошарово полігліколідною ниткою з атравматичною голкою (НВО «Біополімер», Україна). Евтаназію тварин здійснювали на 7-му добу після лапаротомії шляхом введення тіопенталу натрію.

Оцінку ступеня деструкції компонентів сполучної тканини проводили шляхом кількісного визначення у гомогенаті тонкої кишки вмісту біомаркерів деполімеризації основних матриксних біополімерів: вільного оксипроліну (продукт колагенолізу), гексуранових кислот (індикатор деградації глікозаміногліканів) та N-ацетилнейрамінової кислоти (маркер порушення структур сіалоглікопротеїнів), використовуючи спектрофотометр Ulab 101 (Китай) [6].

Статистичну обробку отриманих результатів було здійснено з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel із додатковим модулем Real Statistics. Перевірку на відповідність нормальному розподілу виконували за критерієм Shapiro-Wilk. Оскільки дані відповідали умовам нормальності, для міжгрупових порівнянь використовували параметричний t-критерій (Student's t-test) для незалежних вибірок. Для вирішення проблеми множинних порівнянь застосовували поправку за Dunn-Šidák.

Результати дослідження

У тканинах тонкої кишки щурів, яким було відтворено модель ОТС у поєднанні з хірургічною травмою (контроль II), було зафіксовано суттєве посилення процесів деградації біополімерів сполучної тканини. Це проявлялося достовірним зростанням концентрації маркерів деполімеризації – вільного оксипроліну, гексуранових кислот та N-ацетилнейрамінової кислоти – порівняно з інтактними тваринами (контроль I) (табл.). Підвищення цих біохімічних показників свідчить про активацію як ферментативних, так і вільнорадикальних механізмів руйнування позаклітинного матриксу.

Зокрема, вміст вільного оксипроліну – маркера інтенсивності колагенолізу – зростав на 73,8% ($P < 0,001$) відносно інтактних щурів. Це вказує на значне посилення деградації колагенових волокон, які є основою механічної міцності сполучної тканини. Аналогічні зміни виявлено й для гексуранових кислот, концентрація яких збільшувалася на 74,0% ($P < 0,01$), що відображає інтенсивну деполімеризацію глікозаміногліканів – важливих структурних компонентів протеогліканів матриксу. Виражені зміни спостерігалися також у вмісті N-ацетилнейрамінової кислоти, концентрація якої підвищувалася на 74,5% ($P < 0,001$), що свідчить про активне руйнування сіалоглікопротеїнів і порушення цілісності глікокаліксу клітин слизової оболонки тонкої кишки. Сукупність цих змін відображає глибоку деструкцію сполучнотканинних структур під впливом стресово-травматичного навантаження.

Таблиця

Вплив модуляторів сигнальних шляхів NF-κB і Nrf2 на деполімеризацію біополімерів сполучної тканини тонкої кишки щурів за умов хірургічної травми, відтвореної на тлі одноразового тривалого стресу ($M \pm m$)

Показники, мкмоль/г	Інтактні тварини (контроль I)	Виконання лапаротомії після відтворення ОТС		
		«Плацебо» (контроль II)	Амонію піролідіндитіокарбамат	Сульфорафан
Вміст вільного оксипроліну, мкмоль/г	3,85±0,07	6,69±0,07 *	5,17±0,15 *,**	5,45±0,20 *,**
Вміст гексуранових кислот, мкмоль/г	2,15±0,05	3,74±0,02 *	2,93±0,09 *,**	3,08±0,11 *,**
Вміст N-ацетилнейрамінової кислоти, мкмоль/г	5,02±0,08	8,76±0,10 *	6,82±0,17 *,**	7,42±0,28*,**

Примітка: * – $P < 0,05$ порівняно зі значеннями контролю I; ** – $P < 0,05$ порівняно зі значеннями контролю II.

Фармакологічна корекція за допомогою амонію піролідіндитіокарбамату (інгібітора NF-κB) та сульфорафану (індуктора Nrf2/ARE) достовірно зменшувала вираженість деструктивних процесів. Введення амонію піролідіндитіокарбамату супроводжувалося зниженням вмісту вільного оксипроліну на 22,7%, гексуранових кислот – на 21,7%, а N-ацетилнейрамінової кислоти – на 22,1% відносно значень контролю II ($P < 0,001$). Це свідчить про суттєве обмеження колагенолізу та пригнічення деполімеризації глікозаміногліканів і сіалоглікопротеїнів, що опосередковано може бути пов'язане з гальмуванням NF-κB-

залежної активації прозапальних медіаторів і матриксних металопротеїназ.

Застосування сульфорафану також виявило виражену протективну дію. Так, концентрація вільного оксипроліну знижувалася на 18,5%, гексуранових кислот – на 17,6%, а N-ацетилнейрамінової кислоти – на 15,3% порівняно з групою «плацебо» ($P < 0,001$). Така динаміка вказує на активацію антиоксидантних і цитопротекторних механізмів за участю Nrf2, які послаблюють інтенсивність оксидативного стресу та непрямо

обмежують деструктивні процеси в позаклітинному матриксі.

Додатковий статистичний аналіз із використанням методів множинного порівняння (дисперсійний аналіз ANOVA із пост-хок оцінкою та поправкою Dunn–Šidák) показав відсутність достовірних відмінностей між групами, що отримували амонію піролідіндитіокарбамат і сульфорафан ($P > 0,05$). Це свідчить про порівнянню ефективність обох модуляторів у запобіганні руйнуванню сполучнотканинних структур тонкої кишки.

Отримані результати свідчать, що обидва досліджувані модулятори транскрипційних факторів – амонію піролідіндитіокарбамат (інгібітор активації NF-κB) та сульфорафан (індуктор сигнального шляху Nrf2/ARE) – демонструють зіставну ефективність у зменшенні деполімеризації біополімерів сполучної тканини тонкої кишки після лапаротомії на тлі одноразового тривалого стресу. Незважаючи на відсутність вірогідних відмінностей між цими препаратами, обидва вони значно перевищували за ефективністю «плацебо»-контроль, що підтверджує ключову роль NF-κB- та Nrf2-залежних сигнальних механізмів у регуляції матрикс-деструктивних процесів.

Проведене дослідження продемонструвало, що фармакологічна модуляція активності NF-κB і Nrf2 є ефективною тактикою обмеження деградації позаклітинного матриксу тонкої кишки за умов хірургічного стресу, індукованого на тлі експериментального ПТСР. Це відкриває перспективи для подальшого використання таких засобів у профілактиці післяопераційних ускладнень у клінічній практиці.

Обговорення

Отримані результати демонструють, що поєднання хірургічної травми з експериментально відтвореним ОТС значно посилює деполімеризацію основних біополімерів сполучної тканини тонкої кишки. Це підтверджується достовірним підвищенням вмісту вільного оксипроліну, гексуронових кислот і N-ацетилнейрамінової кислоти, що відображає активацію процесів колагенолізу, деградації глікозаміногліканів і руйнування сіалоглікопротеїнів відповідно. Подібні структурні зміни можуть істотно порушувати цілісність позаклітинного матриксу та бар'єрні властивості слизової оболонки кишки, підвищуючи її вразливість до вторинних чинників, що ушкоджують [19].

Підвищення маркерів деградації біополімерів у нашій моделі узгоджується з даними інших дослідників, які показали, що активація СЗВ при ПТСР і хірургічному втручанні асоційована зі значним збільшенням активності металопротеїназ і продукцією активних форм кисню та азоту, здатних пошкоджувати структурні компоненти

сполучної тканини [2,9,19]. Відомо, що оксидативний стрес сприяє деполімеризації колагену та протеогліканів шляхом окисної модифікації білків і активації колагеназ та глікозаміноглікангідролаз [21].

Застосування амонію піролідіндитіокарбамату – інгібітора активації NF-κB – призвело до вираженого зниження рівнів усіх досліджуваних маркерів деполімеризації. Це свідчить про те, що NF-κB відіграє ключову роль у запуску матрикс-деструктивних процесів через індукцію прозапальних цитокінів, індуцибельної NO-синтази та матриксних металопротеїназ, які безпосередньо руйнують колаген та інші компоненти позаклітинного матриксу [20]. Наші результати узгоджуються з попередніми роботами, які показали, що фармакологічне пригнічення NF-κB значно обмежує оксидативно-нітрозативний стрес у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту щурів [1].

Сульфорафан, відомий як індуктор шляху Nrf2/ARE, також проявив протективний ефект, що можна пояснити тим, що активація Nrf2 насамперед посилює антиоксидантний захист клітин, знижуючи рівень вільних радикалів та продуктів нітрозативного стресу [7]. Водночас його непрямий вплив на експресію матриксних металопротеїназ також може пояснювати ефективність у запобіганні деструкції сполучної тканини. Аналогічні результати наведено Schmidlin et al., які продемонстрували, що активація Nrf2 зменшує окисне ушкодження і підтримує морфофункціональний стан позаклітинного матриксу в умовах стресу [14].

Таким чином, наше дослідження підтверджує, що NF-κB та Nrf2 є важливими редокс-чутливими транскрипційними факторами, які визначають баланс між процесами деструкції та захисту сполучної тканини. Таргетна фармакологічна модуляція цих шляхів дозволяє суттєво обмежити деградацію біополімерів тонкої кишки в умовах поєднаної дії стресу та хірургічної травми. Отримані дані розширюють уявлення про механізми пошкодження кишечника при ПТСР та можуть стати підґрунтям для розробки нових підходів до фармакологічної профілактики післяопераційних ускладнень у пацієнтів із цим розладом.

Висновки

1. Активація NF-κB є важливим механізмом запуску матрикс-деструктивних процесів у сполучній тканині тонкої кишки за умов хірургічної травми, відтвореної на тлі одноразового тривалого стресу, тоді як зниження активності цього фактора за допомогою амонію піролідіндитіокарбамату достовірно обмежує деградацію колагену, глікозаміногліканів і сіалоглікопротеїнів.

2. Індукція сигнального шляху Nrf2/ARE за допомогою сульфорафану також чинить протективний ефект за умов хірургічної травми, відтвореної на тлі одноразового тривалого стресу, зменшуючи ступінь деполімеризації біополімерів, що свідчить про його роль як ендogenous антиоксидантного та цитопротекторного механізму.

Перспективи подальших досліджень

Модулятори сигнальних шляхів NF-κB і Nrf2 чинять виражену протекторну дію на структури позаклітинного матриксу тонкої кишки за умов хірургічного стресу, відтвореного на тлі ПТСР. Це підкреслює доцільність їх подальшого дослідження як потенційних фармакологічних засобів для профілактики та корекції післяопераційних ускладнень у пацієнтів із посттравматичним стресовим розладом.

ORCID авторів:

Рябушко Р.М.

<https://orcid.org/0000-0002-5073-9095>

Боярська З.О.

<https://orcid.org/0000-0002-6722-2498>

Костенко В.О.

<https://orcid.org/0000-0002-3965-1826>

Особистий внесок авторів:

Рябушко Р.М.^{ABCD}

Боярська З.О.^{CE}

Костенко В.О.^{EF}

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті.

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичне схвалення:

Етичну оцінку дослідження надано Комісією з етичних питань та біоетики Полтавського державного медичного університету (протокол № 213 від 22.02.2023 р.).

References

1. Akimov OY, Kostenko VO. Role of NF-κB transcriptional factor activation during chronic fluoride intoxication in development of oxidative-nitrosative stress in rat's gastric mucosa. *J Trace Elem Med Biol.* 2020 Sep;61:126535. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126535>
2. Dell'Oste V, Fantasia S, Gravina D, Palego L, Betti L, Dell'Osso L et al. Metabolic and Inflammatory Response in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review on Peripheral Neuroimmune Biomarkers. *Int J Environ Res Public Health.* 2023 Feb 8;20(4):2937. <https://doi.org/10.3390/ijerph20042937>
3. Kang TS, Goodwin R, Hamama-Raz Y, Leshem E, Ben-Ezra M. Disability and post-traumatic stress symptoms in the Ukrainian General Population during the 2022 Russian Invasion. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2023 Apr 18;32: e21. <https://doi.org/10.1017/S204579602300015X>
4. Karatzias T, Shevlin M, Ben-Ezra M, McElroy E, Redican E, Vang ML, et al. 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):276-285. <https://doi.org/10.1111/acps.13529>
5. Katrinli S, Oliveira NCS, Felger JC, Michopoulos V, Smith AK. The role of the immune system in posttraumatic stress disorder. *Transl Psychiatry.* 2022 Aug 4;12(1):313. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02094-7>
6. Kaydashev IP, editor. *Methods of clinical and experimental research in medicine.* Poltava; 2003. 320 p. (Ukrainian)
7. Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, Kostenko H, Kostenko V, Romantseva T et al. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon.* 2023 Apr 16;9(5):e15551. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15551>
8. Ma M, Jiang W, Zhou R. DAMPs and DAMP-sensing receptors in inflammation and diseases. *Immunity.* 2024 Apr 9;57(4):752-771. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.03.002>
9. Oroian BA, Ciobica A, Timofte D, Stefanescu C, Serban IL. New Metabolic, Digestive, and Oxidative Stress-Related Manifestations Associated with Posttraumatic Stress Disorder. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Dec 20;2021:5599265. <https://doi.org/10.1155/2021/5599265>
10. Pickkers P. Relationships Between Systemic Inflammation, Intestinal Damage and Postoperative Organ Dysfunction in Adults Undergoing Low-Risk Cardiac Surgery. *Heart Lung Circ.* 2023 Mar;32(3):395-404. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2022.12.006>
11. 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. <https://doi.org/10.1124/jpet.117.244376>
12. Ryabushko RM, Ryabushko MM, Kostenko VO. Influence of NF-κB and Nrf2 signaling pathway modulators on oxidative-nitrosative stress indicators in small intestine tissues of rats exposed to surgical trauma under single prolonged stress. (Ukrainian). *Farmakolohiya ta likars'ka toksykolohiya.* 2023;17(6):412-419. <https://doi.org/10.33250/17.06.412>
13. Ryabushko RM, Kostenko VO. Markers of connective tissue degradation in the small intestine of rats undergoing surgical trauma replicated under experimental post-traumatic stress disorder. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk Ukrainy's'koyi medychnoyi stomatolohichnoyi akademiyi.* 2023;23(4):244-247. (Ukrainian). <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.244>
14. Schmidlin CJ, Dodson MB, Madhavan L, Zhang DD. Redox regulation by NRF2 in aging and disease. *Free Radic Biol Med.* 2019 Apr;134:702-707. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.016>
15. 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. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.040>
16. 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. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00615>
17. Sun Y, Qu Y, Zhu J. The Relationship Between Inflammation and Post-traumatic Stress Disorder. *Front Psychiatry.* 2021 Aug 11;12:707543. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.707543>
18. 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). <https://doi.org/10.15407/fz68.03.035>
19. Taran OV. The involvement of redox-sensitive transcription factors in the pathogenesis of surgical trauma during lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response [PhD dissertation]. Poltava State Medical

University; Poltava, 2023. 192 p. (Ukrainian). Available from: <https://pdmu.edu.ua/spetsrada/dysertacii/rsvr/taran-olena-vasilivna>

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. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01330>.

21. Yang-Jensen KC, Jørgensen SM, Chuang CY, Davies MJ. Modification of extracellular matrix proteins by oxidants and electrophiles. *Biochem Soc Trans.* 2024 Jun 26;52(3):1199-1217. <https://doi.org/10.1042/BST20230860>

UDC 616.341-089:612.08:599.323.4

<https://doi.org/10.31718/mep.2025.29.2.05>

EFFECTS OF MODULATING NF-KB AND NRF2 SIGNALING PATHWAYS ON THE DEPOLYMERIZATION OF CONNECTIVE TISSUE BIOPOLYMERS IN THE RAT SMALL INTESTINE UNDER SURGICAL TRAUMA FOLLOWING SINGLE PROLONGED STRESS

Ryabushko R.M.¹, Boiarska Z.O.², Kostenko V.O.¹

¹Poltava State Medical University, Ukraine

²Life Science Centre, Vilnius University, Lithuania

This study aimed to investigate the effects of ammonium pyrrolidinedithiocarbamate (an inhibitor of NF-κB activation) and sulforaphane (an inducer of the Nrf2/antioxidant response element (ARE) signaling pathway) on the depolymerization processes of connective tissue biopolymers in the rat small intestine under conditions of surgical trauma following a single prolonged stress (SPS) model.

Materials and methods. This experimental study was conducted using 28 white male Wistar rats (210–230 g), divided into four groups. Group 1 (Control I) consisted of intact animals. The remaining three groups underwent laparotomy following SPS modeling and then subsequently received daily intraperitoneal injections for seven days of one of the following solutions: isotonic sodium chloride (placebo, Control II), ammonium pyrrolidinedithiocarbamate (76 mg/kg), or sulforaphane (10 mg/kg). In the small intestine homogenates, biomarkers of the extracellular matrix biopolymer degradation were measured using a ULAB 101 spectrophotometer (China). Specifically, the study assessed free hydroxyproline (a marker of collagen breakdown), hexuronic acids (an indicator of glycosaminoglycan degradation), and N-acetylneuraminic acid (a marker of sialoglycoprotein structural impairment).

Results. Administration of ammonium pyrrolidinedithiocarbamate significantly reduced the degradation of connective tissue biopolymers, as evidenced by decreases in the levels of free hydroxyproline by 22.7%, hexuronic acids by 21.7%, and N-acetylneuraminic acid by 22.1%, compared to Control II ($P < 0.001$). Sulforaphane also demonstrated a notable protective effect, resulting in reductions of free hydroxyproline by 18.5%, hexuronic acids by 17.6%, and N-acetylneuraminic acid by 15.3% relative to the placebo group ($P < 0.001$).

Conclusions. NF-κB activation plays a key role in initiating the degradation of the extracellular matrix within the connective tissue of the small intestine. Inhibition of NF-κB by ammonium pyrrolidinedithiocarbamate significantly limits the depolymerization of collagen, glycosaminoglycans, and sialoglycoproteins. Activation of the Nrf2/ARE signaling pathway through sulforaphane administration also exerts protective effects by attenuating the breakdown of connective tissue biopolymers, highlighting the importance of this endogenous antioxidant and cytoprotective mechanism.

Key words: transcription factors, acute stress, post-traumatic stress disorder, surgical trauma, laparotomy, connective tissue, collagen, proteoglycans, glycoproteins, the small intestine.