DOI: 10.26693/jmbs07.06.045
УДК 616.716.4:616.316:678.048
Козаєва Р. С., Клименко М. О.

ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛІВ НА ПЕРОКСИДНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНУ СИСТЕМУ В ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ВВЕДЕННІ АЛКОГОЛЮ ТА ЛІПОПОЛІСАХАРИДУ *S. TYPHI*

**Чорноморський національний університет імені Петра Могили,
Миколаїв, Україна**

Мета – вивчити вплив поліфенолів (куркуміну, епігалокатехін-3-галату та кверцетину) на показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в піднижньощелепних слинних залозах щурів при їх алкогольному ураженні на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Матеріали та методи. Дослідження були проведені на 35 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 205-220 г, розподілених на 5 груп: тваринам 1-ї групи (контрольної) внутрішньошлунково через зонд вводили ізотонічний розчин хлориду натрію 2 рази на день; 2-ї групи – упродовж останніх 2-х тижнів моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді відтворювали алкогольне ураження слинних залоз; 3-ї, 4-ї та 5-ї груп – під час моделювання алкогольного ураження слинних залоз на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді внутрішньошлунково вводили поліфеноли: куркумін (диферулоїлметан, у денній дозі 200 мг/кг), епігалокатехін-3-галат (у денній дозі 40 мг/кг), кверцетин (у денній дозі 200 мг/кг) відповідно. Рівень пероксидного окиснення ліпідів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз оцінювали за утворенням сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою. Стан антиоксидантного захисту оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних продуктів за час 1,5-годинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині, а також за активністю супероксиддисмутази.

Результати. При застосуванні куркуміну за умов експерименту концентрація ТБК-реактантів в гомогенаті піднижньощелепних слинних залоз до та після інкубації на 59,3 та 55,7% поступалася відповідним результатам 2-ї групи, при призначенні епігалокатехін-3-галату – на 55,7 та 51,2%, кверцетину – на 67,0 та 61,0% відповідно. Це супроводжувалося вірогідним збільшенням у тканинах піднижньощелепних слинних залоз активності супероксиддисмутази.

Висновки. Застосування куркуміну та біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату та кверцетину) за умов поєднаного введення 40%-го етанолу та ліпополісахариду *S. typhi* суттєво обмежує розвиток пероксидного окиснення ліпідів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз, збільшує в них антиоксидантний потенціал, активність супероксиддисмутази.

Ключові слова: ліпополісахарид-індукована системна запальна відповідь, слинні залози, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, поліфеноли, куркумін, епігалокатехін-3-галат, кверцетин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом комплексної НДР ЧНУ імені Петра Могили «Клітинні та гуморальні механізми патологічних процесів і хвороб та розробка принципів і методів їхньої корекції», № державної реєстрації 0120U104996.

Вступ. Надмірне вживання алкоголю призводить до численних соматичних ускладнень і станів, включаючи наслідки для здоров'я слинних залоз (СЗ) та органів порожнини рота [1]. За цих умов виявлено розвиток сіаладенозу, набряку СЗ, особливо привушних і піднижньощелепних, порушення їх метаболізму та екскреторної функції [2, 3].

Нещодавно було виявлено, що споживання алкоголю сприяє розвитку деяких компонентів метаболічного синдрому (дисліпідемії, гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, абдомінального ожиріння [4, 5]. Одним з компонентів цього синдрому є також низькоінтенсивне хронічне дифузне запалення, що супроводжується системною запальною відповіддю (СЗВ) [6].

Відтворення індукованої ліпополісахаридом (ЛПС) СЗВ збільшує у СЗ щурів активність NO-синтази, викликає дисбаланс активностей індуцибельної та конститутивної ізоформ цього ферменту, що супроводжується надмірним утворенням активних форм оксигену та нітрогену (АФО/АФН), а також активацією в тканинах СЗ декомпенсованого пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) [7].

Примітно, що поєднання 40%-го етанолу та ЛПС-індукованої СЗВ, як показали попередні дослідження, викликає у піднижньощелепних СЗ більш значний розвиток оксидативно-нітрозативного стресу та рівень їх дисфункції порівняно з окремим застосуванням ендотоксину та алкоголю [8].

Деякі біофлавоноїди (епігалокатехін-3-галат, кверцетин) зарекомендували себе як ефективні

засоби корекції нітрооксидативного стресу та функцій піднижньощелепних СЗ при ЛПС-індукованій СЗВ [9-11].

Згідно з даними, опублікованими у попередніх працях, застосування поліфенолів куркуміну, епігалокатехіну-3-галату. кверцетину та ресвератролу при комбінованому введенні 40% розчину етанолу та ліпополісахариду *S. typhi* значно знижує продукцію АФО/АФН (супероксидного аніон-радикала, пероксинітритів і S-нітрозотіолів) [12, 13].

Проте до цього часу нез'ясованими залишаються питання, чи призводить зменшення утворення АФО/АФН до обмеження інтенсивності ПОЛ в тканинах СЗ та яким чином це позначається на стані антиоксидантної (АО) системи в цих органах?

Метою роботи було вивчення впливу поліфенолів (куркуміну, епігалокатехін-3-галату та кверцетину) на показники ПОЛ та АО захисту в піднижньощелепних СЗ щурів при їх алкогольному ураженні на тлі ЛПС-індукованої СЗВ.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження були проведені на 35 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 205-220 г, розподілених на 5 груп: тваринам 1-ї групи (контрольної) внутрішньошлунково через зонд вводили ізотонічний розчин хлориду натрію 2 рази на день; 2-ї групи – упродовж останніх 2-х тижнів моделювання ЛПС-індукованої СЗВ відтворювали алкогольне ураження СЗ; 3-ї, 4-ї та 5-ї груп – під час моделювання алкогольного ураження СЗ на тлі ЛПС-індукованої СЗВ внутрішньошлунково вводили поліфеноли ("Sigma-Aldrich, Inc.", USA): куркумін (диферулоїлметан, у денній дозі 200 мг/кг), епігалокатехін-3-галат (у денній дозі 40 мг/кг), кверцетин (у денній дозі 200 мг/кг) відповідно.

Алкогольне ураження СЗ відтворювали шляхом внутрішньошлункового (через зонд) введення 40%-го розчину етанолу в дозі 24 мг/кг 2 рази на день протягом 14 діб [14].

Для моделювання СЗВ використовували ЛПС *Salmonella typhi* (пірогенал, фірма «Медгамал», РФ), який вводили із розрахунку 4-х мінімальних пірогенних доз (по 0,4 мкг/кг маси) 3 рази протягом 1-го тижня та одноразово щотижнево впродовж наступних 7-ми тижнів [15].

Тварин декапітували під інгаляційним ефірним наркозом, дотримуючись положень «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986).

Рівень ПОЛ у тканинах піднижньощелепних СЗ оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами забарвленого триметінового комплексу до та після 1,5-годинної інкубації гомогенату в прооксидантному залізоаскорбатному буферному розчині [16]. Стан АО захисту оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних продуктів за час 1,5-годинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині, а також за активністю супероксиддисмутази (СОД) [16].

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-Уілка. Якщо варіаційні ряди відповідали нормальному розподілу, то для їх порівняння використовували критерій t Стьюдента для незалежних вибірок. У іншому випадку статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод – тест Мана-Вітні.

Результати дослідження та їх обговорення. У піднижньощелепних СЗ здорових щурів концентрація ТБК-реактантів становила 22,73±3,73 мкмоль/кг до інкубації (**рис. 1**) та 43,13±2,66 мкмоль/кг після інкубації в прооксидантному буферному розчині (**рис. 2**).

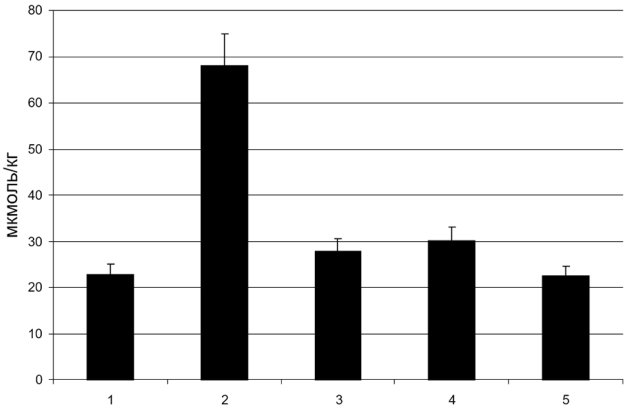

Рис. 1 – Концентрація ТБК-реактантів до інкубації гомогенату піднижньощелепних слинних залоз: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі СЗВ (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехін-3-галату (4), кверцетину (5)

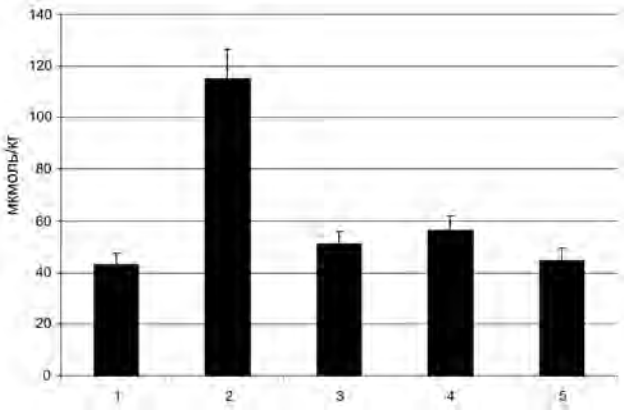

Рис. 2 – Концентрація ТБК-реактантів після інкубації гомогенату піднижньощелепних слинних залоз: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі СЗВ (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехін-3-галату (4), кверцетину (5)

Введення алкоголю на тлі СЗВ сприяло збільшенню в гомогенаті піднижньощелепних СЗ концентрації вторинних продуктів ПОЛ. При цьому концентрації ТБК-реактантів до інкубації та після інкубації в прооксидантному буферному розчині, що становили 68,06±3,37 та 115,01±5,03 мкмоль/кг, перевищували відповідні значення контрольної групи на 199,0% (p<0,001) та 166,0% (p<0,001).

Застосування куркуміну за умов експерименту зменшувало концентрацію ТБК-реактантів в гомогенаті піднижньощелепних СЗ до 27,71±2,44 мкмоль/кг до інкубації та до 50,93±4,57 мкмоль/кг після інкубації гомогенату в прооксидантному буферному розчині. Ці показники на 59,3% (p<0,001) та 55,7% (p<0,001) поступалися відповідним результатам 2-ї групи.

При призначенні епігалокатехін-3-галату за умов експерименту вміст ТБК-реактантів в гомогенаті СЗ зменшувався до 30,15±3,79 мкмоль/кг до інкубації та до 56,18±5,79 мкмоль/кг після інкубації в прооксидантному буферному розчині, що на 55,7% (p<0,001) та 51,2% (p<0,001) було нижче за відповідні значення 2-ї групи. При введенні кверцетину за цих умов відповідні показники зменшувалися до 22,46±4,35 та 44,81±5,85 мкмоль/кг, що на 67,0% (p<0,001) та 61,0% (p<0,001) було нижче за відповідні результати 2-ї групи.

Приріст вмісту ТБК-реактантів за час інкубації в прооксидантному буферному розчині, що відображає АО потенціал тканин, у піднижньощелепних СЗ інтактних щурів становив 20,4±1,56 мкмоль/кг (**рис. 3**). При введенні тваринам алкоголю на тлі СЗВ значення цього показника збільшувалося на 130,0% (p<0,001).

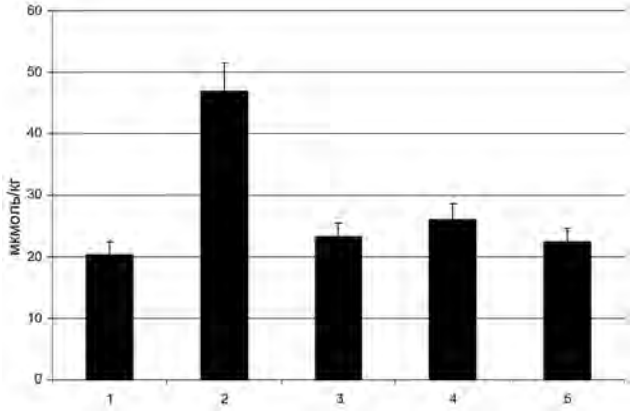

Рис. 3 – Приріст концентрації ТБК-реактантів за час інкубації гомогенату піднижньощелепних слинних залоз: в контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі СЗВ (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехін-3-галату (4), кверцетину (5)

Приріст вмісту ТБК-реактантів за час інкубації гомогенату СЗ в прооксидантному буферному розчині при призначенні за умов експерименту куркуміну зменшувався до 23,21±3,13 мкмоль/кг, що на 50,6% (p<0,01) поступалося значенню 2-ї групи. При введенні за цих умов епігалокатехін-3-галату та кверцетину зазначений показник зменшувався до 26,03±3,35 та 22,36±2,73 мкмоль/кг, що на 44,5% (p<0,01) та 52,4% (p<0,001) було нижче за відповідні результати 2-ї групи.

Падіння приросту вмісту ТБК-реактантів за час інкубації гомогенату СЗ в прооксидантному буферному розчині при застосуванні куркуміну та біофлавоноїдів свідчить про певне зростання АО потенціалу, який залежить від забезпеченості тканин високо- та низькомолекулярними антиоксидантами [16].

Значний внесок в АО потенціал справляє функціонування АО ферментів, зокрема, СОД. Так, у піднижньощелепних СЗ інтактних щурів активність цього ферменту (**рис. 4**) становила 0,23±0,02 од. акт. Введення алкоголю на тлі СЗВ значно зменшувало в гомогенаті СЗ активність СОД до 0,08±0,01 од. акт., що було нижчим за значення контрольної групи на 65,2% (p<0,001).

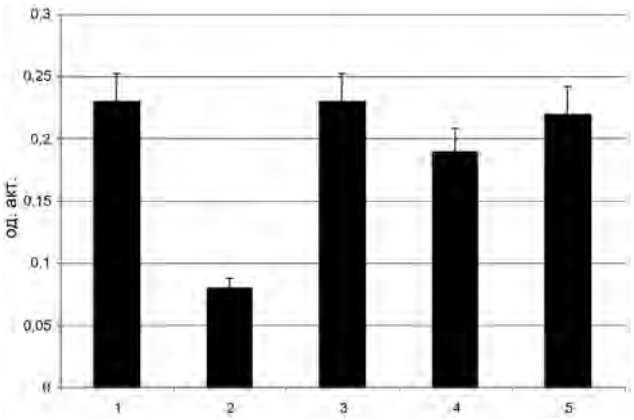

Рис. 4 – Активність супероксиддисмутази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз: в контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі СЗВ (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехін-3-галату (4), кверцетину (5)

При застосуванні за умов експерименту куркуміну активність СОД у тканинах піднижньощелепних СЗ підвищувалася до 0,23±0,02 од. акт., тобто в 2,87 раза (p<0.001) перевищувала результат 2-ї групи. При введенні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину активність цього ферменту у тканинах СЗ збільшувалася до 0,19±0,01 та 0,22±0,01 од. акт. відповідно, що в 2,37 раза (p<0,001) та 2,75 раза (p<0,001) було вище за значення 2-ї групи.

У попередніх роботах повідомлялося про залежність між розвитком нітрооксидантного стресу та активацією ПОЛ у СЗ за умов СЗВ та активністю NF-капа В-залежного сигнального шляху. Введення піролідиндитіокарбамату, потужного інгібітора цього транскрипційного фактора, знижує

активність індуцибельної ізоформи NO-синтази, продукцію супероксидного аніон-радикала та рівень ПОЛ у СЗ, посилює АО захист [17]. Було також показано, що СЗВ також супроводжується порушенням функціонування транскрипційного фактора Nrf2, який зв'язується з антиоксидант-респонсивним елементом, що справляє регуляторний вплив на експресію низки генів, задіяних у клітинному АО та протизапальному захисті [9].

АФО/АФН вважаються засобом регуляції редокс-чутливих факторів транскрипції (зокрема NF-капа B, Nrf2 та ін.), зміни активності яких впливають не лише на окисний метаболізм у СЗ, але й в інших органах через розвиток СЗВ. Ця відповідь є важливим механізмом клітинного пошкодження, оскільки індукує нітрооксидативний стрес [18, 19]. Багато досліджень показує, що основна фізіологічна функція поліфенолів полягає в тому, щоб коригувати цей процес. Серед основних механізмів, які забезпечують захисну дію поліфенолів, поряд з їхньою високою антирадикальною активністю, велике значення відводиться їх здатності взаємодіяти з сигнальною системою Nrf2/ARE [20, 21]. Nrf2 регулює експресію ARE, який є енхансером низки генів, включаючи гени більшості АО ферментів і гени багатьох ферментів II фази метаболізму ксенобіотиків, зокрема НАД(Ф)Н-хіноноксидоредуктази, гемоксигенази-1, глутатіону. УДФ-глюкуронілтрансферази, які важливі для АО захисту клітин.

Крім того, куркумін і кверцетин можуть пригнічувати активацію NF-каппа B, демонструючи різні механізми дії: перший здатний блокувати фосфорилювання та деградацію інгібіторного білка IκB [22], тоді як другий пригнічує утворення протеасоми [23]. Куркумін також може впливати на активність фактора транскрипції AP-1 (білка-активатора 1), інгібуючи c-Jun N-кінцеві кінази, що пояснюється переважною інгібіторною дією на експресію гена c-jun [24].

Дане дослідження підтверджує високу ефективність застосування поліфенолів для обмеження ПОЛ та збільшення АО потенціалу у СЗ, тому подальше поглиблене дослідження цих сполук як засобів профілактики та лікування захворювань СЗ за умов СЗВ може вважатися перспективним.

Висновки. Застосування куркуміну та біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату та кверцетину) за умов поєднаного введення 40%-го етанолу та ліпополісахариду *S. typhi* суттєво обмежує розвиток ПОЛ у тканинах піднижньощелепних слинних залоз, збільшує в них антиоксидантний потенціал, активність супероксиддисмутази.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати підтверджують доцільність подальших експериментальних і клінічних досліджень щодо застосування поліфенолів як засобів попередження та лікування ушкоджень слинних залоз при захворюваннях, що супроводжуються системною запальною відповіддю.

References

1. Kunavina KA, Opravin AS, Solov'yev AG. Characteristics of dental pathology in chronic alcohol intoxication. *Narkolohiya*. 2017;(12):72-80.
2. Arya S, Pilania A, Kumar J, Talnia S. Diagnosis of bilateral parotid enlargement (Sialosis) by sonography: A case report and literature review. *J Indian Acad Oral Med Radiol.* 2019;31:79-83.
3. Adhikari R, Soni A. Submandibular Sialadenitis and Sialadenosis [Updated 2021 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562211/
4. Kim SK, Hong SH, Chung JH, Cho KB. Association Between Alcohol Consumption and Metabolic Syndrome in a Community-Based Cohort of Korean Adults. *Med Sci Monit*. 2017;23:2104-10. PMID: 28465500. PMCID: PMC5424649. doi: 10.12659/MSM.901309
5. Magis DC, Jandrain BJ, Scheen AJ. Alcohol, insulin sensitivity and diabetes. *Rev Med Liege*. 2003 Jul-Aug; 58(7-8):501-7.
6. Stafeev IS, Menshikov MY, Tsokolaeva ZI, Shestakova MV, Parfyonova YV. Molecular Mechanisms of Latent Inflammation in Metabolic Syndrome. Possible Role of Sirtuins and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Type γ. *Biochemistry.* 2015;80(10):1217-26. PMID: 26567565. doi: 10.1134/S0006297915100028
7. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Sources of production of reactive oxygen and nitrogen species in tissues of periodontium and salivary glands of rats under modeled systemic inflammation. *Problemy ekolohiyi ta medytsyny*. 2017;21(3-4):51-4.
8. Kozaeva RS, Klymenko MO, Kostenko VO. Lipopolisakharyd-indukovana systemna zapal'na vidpovid' obtyazhuye rozvytok okysno-nitrozatyvnoho stresu v slynnykh zalozakh shchuriv pry yikh alkohol'nomu urazhenni [Lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response enhances the development of oxidative-nitrosative stress in salivary glands of rats under alcohol damage]. *Fiziol Zh*. 2021;67(6):60-7. [Ukrainian]. doi: 10.15407/fz67.06.060

9. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Vplyv epihalokatekhinu-3-halatu na produktsiyu aktyvnykh form kysnyu i azotu v tkanynakh parodonta ta slynnykh zaloz shchuriv za umov systemnoyi zapal'noyi vidpovidi [Influence of epigallocatechin-3-gallate on production of reactive oxygen and nitrogen species in tissue of peridontium and salivary glands under systemic inflammatory response in rats]. *Farmakolohiya ta likars'ka toksykolohiya*. 2018;(1):32-38. [Ukrainian]
10. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Epigallocatechin-3-gallate prevents disruption of connective tissue in periodontium and salivary glands of rats during systemic inflammation. *Wiad Lek*. 2018;71(4):869-73.
11. Shvaykovs'ka OO, Denysenko SV, Kostenko VO. Vplyv vodorozchynnoyi formy kvertsetynu na pokaznyky okysno-nitrozatyvnoho stresu v tkanynakh pidnyzhn'oshchelepnykh slynnykh zaloz shchuriv za umov lipopolisakharyd-indukovanoyi systemnoyi zapal'noyi vidpovidi [Effect of water-soluble quercetin on indicators of oxidative-nitrosative stress in tissues of submandibular salivary glands of rats under lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn Ukrayins'koyi med stomat akademiyi*. 2021;21(2):175-81. [Ukrainian]. doi: 10.31718/2077-1096.21.2.175
12. Kozaeva R, Klymenko MO, Katrushov OV, Kostenko VO. Bioflavonoids as agents for correcting nitro-oxidative stress and salivary gland functions in rats exposed to alcohol during modeled lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *Wiad Lek.* 2022;75(3):685-90.
13. Kozaeva R, Klymenko MO, Kostenko VO. Resveratrol inhibits reactive oxygen and nitrogen species formation in rats' salivary glands and their functions under alcohol exposure and lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *Pharmacol OnLine*. 2021;3:106-115. PMID: 35522879. doi: 10.36740/WLek202203121
14. Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Yakushko OS. Morphometric characteristics of rat salivary glands hemomicrovasculature capacity component under normal conditions and in ethanol chronic intoxication. *Svit Med ta Biol.* 2018;(3):149-52. doi: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-149-152
15. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Epigallocatechin-3-gallate prevents disruption of connective tissue in periodontium and salivary glands of rats during systemic inflammation. *Wiad Lek*. 2018;71(4):869-73.
16. Akimov OYe, Kostenko VO. *Oksydatyvno-nitrozatyvnyy stres ta metody yoho doslidzhennya* [Oxidative-nitrosative stress and methods of its research]. Lviv: Magnolia; 2021. [Ukrainian]
17. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Vplyv pirolidyndytiokarbamatu amoniyu na produktsiyu aktyvnykh form kysnyu i azotu v tkanynakh parodonta ta slynnykh zaloz shchuriv za umov systemnoho vvedennya lipopolisakharydu [Influence of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate on the production of reactive oxygen and nitrogen species in tissues of periodontium and salivary glands in rats exposed to Salmonella typhi lipopolisaccharide]. *Fiziol Zh.* 2018;64(5):63-69. [Ukrainian]. doi: 10.15407/fz64.05.063
18. Yavtushenko IV, Kostenko VO. Pryhnichennya transkryptsiynykh chynnykiv NF kappa B ta AP-1 obmezhuye rozvytok okysno-nitrozatyvnoho stresu v tkanyni velykykh pivkul' holovnoho mozku shchuriv pislya vidtvorennya eksperymental'noyi cherepno-mozkovoyi travmy [Inhibition of transcription factors NF kappa B and AP-1 limits the progression of oxidative-nitrosative stress in the tissue of cerebral hemispheres in rats after modelled traumatic brain injury]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn Ukr med stomatol akad*. 2020;20(1):80-5. [Ukrainian]. doi: 10.31718/2077-1096.20.1.80
19. Frenkel YuD, Cherno 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 J Diabetes Nutrit Metabolic Dis*. 2022;29(2):194-201.
20. Mendonca P, Soliman KFA. Flavonoids Activation of the Transcription Factor Nrf2 as a Hypothesis Approach for the Prevention and Modulation of SARS-CoV-2 Infection Severity. *Antioxidants (Basel).* 2020 Jul 24;9(8):659. PMID: 32722164. PMCID: PMC7463602. doi: 10.3390/antiox9080659
21. Zhang DD, Chapman E. The role of natural products in revealing NRF2 function. *Nat Prod Rep*. 2020 Jun 1;37(6):797-826. PMID: 32400766. PMCID: PMC7316599. doi: 10.1039/C9NP00061E
22. Wang Y, Tang Q, Duan P, Yang L. Curcumin as a therapeutic agent for blocking NF-κB activation in ulcerative colitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2018 Dec;40(6):476-82. PMID: 30111198. doi: 10.1080/08923973.2018.1469145
23. Kang CH, Choi YH, Moon SK, Kim WJ, Kim GY. Quercetin inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV2 microglial cells by suppressing the NF-κB pathway and activating the Nrf2-dependent HO-1 pathway. *Int Immunopharmacol*. 2013 Nov;17(3):808-13. PMID: 24076371. doi: 10.1016/j.intimp.2013.09.009
24. Shanmugam MK, Rane G, Kanchi MM, Arfuso F, Chinnathambi A, Zayed ME, et al. The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and treatment. *Molecules.* 2015;20(2):2728-69. PMID: 25665066. PMCID: PMC6272781. doi: 10.3390/molecules20022728

UDC 616.716.4:616.316:678.048

The Effect of Polyphenols on Lipid Peroxidation and the Antioxidant System in the Submandular Salivary Glands during Combined Administration of Alcohol and S. typhi Lipopolysaccharide

Kozaeva R. S., Klymenko M. O.

Abstract. *The purpose of the study* was to study the effect of polyphenols (curcumin, epigallocatechin-3-gallate, and quercetin) on indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection in the submandibular salivary glands of rats with alcohol damage against the background of lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response.

Materials and methods. The studies were conducted on 35 rats of the Wistar line weighing 205–220 g, divided into 5 groups of seven animals in each: the 1st group (control) included animals receiving isotonic sodium chloride solution intragastrically twice a day; the 2nd group included rats exposed to alcohol (in a dose of 24 mg/kg intragastrically through gavage twice a day) for last 2 weeks during lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response; the rats of the 3rd, 4th and 5th groups were exposed to alcohol during lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response, which also received polyphenols, administered intragastrically: curcumin (diferuloylmethane, in a daily dose of 200 mg/kg), epigallocatechin-3-gallate (in a daily dose of 40 mg/kg), quercetin (in a daily dose of 200 mg/kg), respectively. The level of lipid peroxidation in the tissues of the submandibular salivary glands was assessed by the formation of compounds that react with thiobarbituric acid. The state of antioxidant protection was assessed by the increase in the concentration of thiobarbituric acid-active products during a 1.5-hour incubation in iron ascorbate buffer solution, as well as by the activity of superoxide dismutase.

Results and discussion. When using curcumin under the experimental conditions, the concentration of thiobarbituric acid-reactants in the homogenate of submandibular salivary glands before and after incubation was 59.3 and 55.7% inferior to the corresponding results of the 2nd group, when prescribing epigallocatechin-3-gallate – by 55.7 and 51.2%, quercetin – by 67.0 and 61.0%, respectively. This was accompanied by a probable increase in the activity of superoxide dismutase in the tissues of the submandibular salivary glands.

Conclusion. The use of curcumin and bioflavonoids (epigallocatechin-3-gallate and quercetin) under conditions of combined administration of 40% ethanol and S. typhi lipopolysaccharide significantly limits the development of lipid peroxidation in the tissues of the submandibular salivary glands, increases their antioxidant potential, superoxide dismutase activity.

Keywords: lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response, salivary glands, lipid peroxidation, antioxidant protection, polyphenols, curcumin, epigallocatechin-3-gallate, quercetin.

ORCID and contributionship

Rita Kozaeva : A,B,C,D

Mykola Klymenko : 0000-0002-7671-1891 A,C,E,F

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,
E – Critical review, F – Final approval of the article.

CORRESPONDING AUTHOR

Mykola Klymenko

Petro Mohyla Black Sea National University

10, 68 Desantnykiv Str., Mykolaiv 54003, Ukraine

tel. +380672990322, e-mail: mykola.klymenko@chmnu.edu.ua

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 09.10.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування