УДК 577.1:616.316-001.17-052.9

Д. С. Аветіков, В. В. Бондаренко, Л. Г. Нетюхайло, С. І. Данильченко

NO-ЕРГІЧНА СИСТЕМА ТКАНИН СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

Зв'язок з науковими темами і планами. Робота виконана в межах НДР «Біохімічні та патофізіологічні механізми ушкодження внутрішніх органів при опіковій хворобі», державний реєстраційний № 0111U005142.

Вступ. Незважаючи на значні досягнення сучасної комбустіології опіковий травматизм, як і раніше займає одне з провідних місць в структурі смертності [1,3, 4, 6, 7, 9-13, 15].

На сьогоднішній день в дослідженнях приділяється багато уваги ролі NO-ергічних систем у нормальному функціонуванні практично усіх органів, також у патогенезі багатьох захворювань, тому їх дослідження, зокрема, в слинних залозах в умовах експериментальної опікової хвороби є досить актуальним.

Оксид азоту є важливим регулятором фізіологічних функцій в організмі людини та ендогенним продуктом ендотелію більшості тканин. Характер біологічної дії NO-синтетаз залежить від їх локалізації в організмі.

Нітрати і нітрити є звичайними та розповсюдженими елементами кругообігу в природі, які потрапляють до внутрішнього середовища людини практично всіма каналами зв'язку живого організму з зовнішнім середовищем. Широке використання цих сполук в промисловості, сільському господарстві, фармакології призвело до забруднення довкілля неорганічними окислами азоту і їх хронічної токсичної дії на організм людини [5, 16,17].

Відомо, що токсична дія нітратів та нітритів полягає в здатності активувати вільнорадикальні процеси окислення, які призводять до розвитку

пухлинних процесів, інгібування синтезу ДНК, порушення функції ферментних систем [3, 5, 16, 17]. Окрім того, при гострих і важких отруєннях розвивається гемічна гіпоксія внаслідок переходу оксигемоглобіну в метгемоглобін, що раніше вважалося головним наслідком нітритної інтоксикації. При цьому в організмі людини виникають ураження практично всіх органів.

З нітритів в тканинах організму також можуть утворюватись нітрозосполуки, які володіють канцерогенною та мутагенною дією [3, 5, 16, 17], що також пояснює підвищений ризик розвитку злоякісних захворювань.

Незважаючи на великий спектр токсичних ефектів, нітрати та нітрити відносяться до помірно токсичних речовин. Однак, публікації останніх років показують, що неорганічні окисли азоту, окрім токсичної дії, можуть чинити регуляторний та фармакологічний вплив як на рівні цілого організму, так і окремих органів.

Оксид азоту утворюється з амінокислоти аргінін шляхом ферментативних перетворень під дією NO-синтази (NOS, КФ 1.14.13.19). Ізоформи NOS є продуктами різноманітних генів і, як правило, розподіляється на конституційну і індуцибельну.

NO являє собою розчинний в воді і жирах газ. Його молекула є нестійким вільним радикалом і легко дифундує в тканини. За різними даними тривалість життя NO в тканині складає від декількох до 30 секунд. NO, звільнений з клітин після дії ендотоксинів, мікроорганізмів і цитокінів, виступає в ролі цитотоксичної молекули, яка приймає участь в захваті мікроорганізмів і злоякісних клітин. Проте NO може мати і інше біологічне значення, порушуючи функціонування органів під час запальних процесів [3, 5, 16, 17].

Відомо, що за екстремальних умов існування організму в тканинах інтенсифікується анаеробний гліколіз, що робить їх певною мірою незалежними від забезпечення киснем і сприяє виживанню. За нормальних умов існує динамічна рівновага між диханням і анаеробним гліколізом, про що свідчить наявність у тканинах певної кількості лактату. Однак глибокі

порушення співвідношення між аеробним та анаеробним гліколізом можуть бути небезпечними для функціонування клітин унаслідок розвитку ацидозу та пов'язаних з ним метаболічних порушень [3, 5, 9, 16]. Вважають, що гіпоксія ініціює підвищення активності індуцибельної NO-синтази та збільшує утворення NO, якому придають важливе значення в адаптивних відповідях організму на гіпоксію. Вони також зазначають, що важливу роль в загибелі клітин під дією гіпоксії відіграв NO.

Метою дослідження було вивчення стану NO-ергічної системи тканин слинних залоз щурів в умовах експериментальної опікової хвороби.

Об'єкт і методи дослідження. Експерименти виконані на білих щурах-самцях вагою 200 - 220 г. Опікову хворобу моделювали за методом Довганського [2] шляхом занурення епільованої поверхні шкіри задньої кінцівки експериментальних тварин в гарячу воду (t 70-75°C) під легким ефірним наркозом, протягом 7 сек. Розмір ділянки пошкодження визначали в залежності від площі шкіряного покриву, яка в середньому становила 12-15% поверхні тіла тварини. Площу ураження розраховували за допомогою спеціальної таблиці Н. І. Кочетигова [8]. Гістологічне дослідження пошкодженої шкіри свідчило, що при вищезазначених умовах утворювався опік III А-Б ступеня, що, згідно до сучасних уявлень, є стандартною моделлю розвитку опікової хвороби в експерименті [14]. Щурів декапітували під ефірним наркозом через 1 та 7 діб, що, за сучасними уявленнями, відповідає стадіям шоку і токсемії. Одночасно забирали матеріал від інтактних щурів.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом збіоетики (Київ, 2001).

Таблиця

NOS та нітрити в тканинах слинних залоз

(M±m)

Групи тварин	NOS, мкмоль/г/хв	Нітрити, мкмоль/г
1. Контроль (п=6)	1,30±0,18	0,61±0,049
2. Опік 1 доба (п=6)	4,22±1,42	0,06±0,01
3. Опік 7 доба (п=6)	1,40±0,42	0,01+0,003
	p1-2<0.05 p2-3<0.05	p1-3<0.05 p2-3<0.05

Для оцінки стану NO-ергічної системи визначали активність NO-синтази (КФ 1.14.13.19) та вмісту нітритів в тканинах слинних залоз [17].

Результати досліджень та їх обговорення. В умовах експериментальної опікової хвороби в слинних залозах щурів підвищується активність NOS в 3,24 рази порівняно з контрольною групою **(табл.)**. В цих умовах відбувалося зменшення вмісту нітритів в гомогенаті тканин слинних залоз. Максимальне зменшення NO_2 - порівняно з контролем в 32,4 рази спостерігалось на 7-у добу. Це свідчить про накопичення метаболітів NO у тканинах слинних залоз та підвищення резервів синтезу NO за рахунок нітритредуктазних систем.

Найбільш вірогідним механізмом зниження вмісту стабільних метаболітів NO-нітритів є інгібіторний вплив глюкокортикоїдів на родину NOS − важливого ланцюга стресреалізуючої системи в умовах експериментальної опікової хвороби.

Більшість патологічних процесів супроводжується гіпоксичним стресом. У його розвитку і перебігу виділяють оксидаційну і нітрозативну ланки. Нітрозативний стрес характеризується посиленою продукцією та пошкоджуючою дією оксиду азоту (II) і його вільнорадикальних похідних. Головним шляхом синтезу NO у різних тканинах є ензиматичний за участю NO-синтаз з використанням таких субстратів, як аргінін, креатин, брадикінін. Альтернативними способами утворення NO in vivo є відновлення нітрат/нітрит-аніонів до NO гемовмісними та Mo^{6+}-умісними білками до розвитку гемічної гіпоксії, біотрансформація нітриту до NO за умов тканинного ацидозу, реакція між аргініном та пероксидом водню. Ці механізми об’єднані

у метаболічний цикл оксиду азоту. Залежно від умов утворення оксид азоту та його вільнорадикальні похідні виявляють регуляторні або цитотоксичні ефекти, що полягають в інгібуванні активності окремих ензимів, зокрема внаслідок нітрозування функціональних груп у білках, пошкодження компонентів дихального ланцюга, розщеплення ДНК, РНК та пошкодження ліпідів.

Висновок. Таким чином, встановлено, що в стадії опікового шоку та токсемії активність NOS в слинних залозах підвищувалась, а вміст нітритів зменшувався.

Перспективи подальших розробок у даному напрямку. Планується подальше вивчення особливостей стану NO-ергічної системи при опіковій хворобі на фоні застосування препарату «ліпін».

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антонюк С. А. Морфофункціональні зміни міокарда при тяжкій термічній травмі та після сорбційної детоксикації : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.01 "Нормальна анатомія" / С. А. Антонюк. - Тернопіль. – 2000. - 22 с.

2. Довганский А. П. Материалы к патогенезу ожоговой болезни: автореф. дис. на соискание учен. степени д-ра. мед. наук: спец. 14765 «Патологическая физиология» / А. П. Довганский. - Кишинев, 1971. – 32 с.

3. Ермолов А.С. Синдром полиорганной недостаточности у обожжённых: проблемы диагностики, профилактики и лечения /А. С. Ермолов, С. В. Смирнов, Л. И. Герасимова // Комбустиология. 2000. - №3, - С. 1 - 8.

4. Клименко М. О. Опікова хвороба (патогенез і лікування) / М О. Клименко, Л. Г. Нетюхайло. - Полтава, 2009. - 118 с.

5. Клименко М. О. Патобіохімія обміну речовин / М. О. Клименко, Л. Г. Нетюхайло. - Полтава. 2012. - 137 с.

6. Клігуненко О. М. Інтенсивна терапія опікової хвороби / Навчально-методичний посібник // О. М. Клігуненко, Д. П. Лещов, С. В. Слісаренко, В. В. Слінченков, О. Ю. Сорокіна. - Дніпропетровськ: Пороги, 2004. - 196 с.

7. Козинець Г.П. Ожоговая болезнь: современные методы лечения / Т. П. Козинець, О. М. Коваленко, М. Ю. Повстяний // Журнал практичного лікаря. - 2004. - № l. - С. 19 - 23.

8. Кочетыгов Н. И. Ожоговая болезнь : Монография / Н. И. Кочетыгов. - Л.: Медицина, 1973. - 244 с.

9. Кузин М.И. Ожоговая болезнь : Монография / М. И. Кузин, В. К. Сологуб, В. В. Юденич. - М.: Медицина, 1982.-160с.

10. Нетюхайло Л.Г. Механізми опікової хвороби та обґрунтування застосування препарату «Кріохор» для її лікування : автореф. дис. на здобуття наук, ступеня доктора мед. наук : спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / Л.Г. Нетюхайло. - Харків, 2007. - 34 с.

11. Нетюхайло Л.Г. Патогенез опікової хвороби (в 2 частинах) / Л. Г. Нетюхайло, С. В. Харченко, А. Г. Костенко // Світ медицини та біології. - 2011. - № 1. - С. 127-131,131 -135.

12. Нетюхайло Л. Г. Активність супероксиддисмутази та каталази при опіковій хворобі та введенні препарату «Кріохор» / Л. Г. Нетюхайло, Я. О. Басараб, С. В. Харченко // Світ медицини та біології. - 2010. - № 4. - С. 141-145.

13. Парамонов Б.А. Ожоги: Руководство для врачей / Б. А. Парамонов, Я.О. Порембский, В. Г Яблонский. - СПб.: СпецЛит. - 2000. – 480 с.

14. Пасечка Н. В. Морфологія кишки при опіковій хворобі та після корекції ентеросорбентами: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: 14.03 16 / Н. В. Пасечка. - Київ, 1996. - 47с.

15. Слесаренко С.В. Ожоговая травма: Рекомендации для практических врачей / С. В. Слесаренко, С. П. Козинец, Е. Н. Клигуненко. - Днепропетровск, 2002. – 60 с.

16. Черешнев В. А. Патофизиология / В. А. Черешнев, Б. Г. Юшков –М: Вече. 2001. – 693 с.

17. Hevel J.M. Purification of the inducible murene machrophage nitric oxide synthase / Hevel J.M. //J. Biol. Chem.. - 1991. - V.266, №34, - P. 22.

УДК 577.1:616.316-001.17-052.9

NO−ЭРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ТКАНЕЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЁЗ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

Аветиков Д.С., Бондаренко В.В., Нетюхайло Л.Г., Данильченко С.И.

Резюме. Целью исследования было изучение состояния NO-ергичной системы тканей слюнных желёз крыс в условиях экспериментальной ожоговой болезни. Исследования состояния NO-эргической системы в тканях слюнных желез обожжённых животных свидетельствует, что в стадии ожогового шока и токсемии активность NOS в слюнных желёз повысилась, а содержание нитратов снизилось.

Ключевые слова: экспериментальная ожоговая болезнь, NO-эргическая система, слюнные железы.

УДК 577.1:616.316-001.17-052.9

NO-ЕРГІЧНА СИСТЕМА ТКАНИН СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ

Аветіков Д.С., Бондаренко В.В., Нетюхайло Л.Г., Данильченко С.І.

Резюме. Метою дослідження було вивчення стану NO-ергічної системи тканин слинних залоз щурів в умовах експериментальної опікової хвороби. Дослідження стану NO-ергічної системи в тканинах слиних залоз обпечених тварин свідчить, що в стадії опікового шоку та токсемії активність NOS в слинних залозах підвищувалась, а вміст нітритів зменшувався.

Ключові слова: експерементальна опікова хвороба, NO-ергічна система, слинні залози.

UDC 577.1:616.316-001.17-052.9

NO-Ergic System in Tissues Of Salivary Glands In Result Of Experimental Burn Disease

Avetikov D.S., Bondarenko V.V., Netyukhaylo L.G., Danylchenko S.I.

Summary. Condition studying systems of fabrics of sialadens of rats by NO-ergichna in the conditions of the experimental burn disease was a research objective. Researches of the state of NO-ergic system in salivary glands tissues of the burn animals shows that in the stage of burn shock and toksemia the activity of NOS in salivary glands increased and contance of nitrates dicreased.

Key words: experimental burn disease, NO-ergic system, salivary glands.