

**ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

СТАСЮК О.А. КОСТЕНКО В.О.

**НО-ЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ
ОКИСНЮВАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ЗА УМОВ
СПІЛЬНОГО НАДЛИШКОВОГО НАДХОДЖЕННЯ
НІТРАТУ ТА ФТОРИДУ НАТРІЮ У СЛИННИХ
ЗАЛОЗАХ ЩУРІВ**

Монографія

Полтава 2023

УДК613.316:599.323.4:612.08

Стасюк О.А. Костенко В.О. Но-залежні механізми порушень окиснювального метаболізму за умов спільного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію у слинних залозах щурів
Полтава Полтава: ТОВ «Бліц Стайл»; 2023. 120 с.

Рекомендовано Вченою радою Полтавського державного медичного університету протокол № 7 від 19.04.2023 року

Автори:

Стасюк Олексій Анатолійович, Полтавський державний медичний університет, Україна, м. Полтава, доцент, к.мед.н., o.stasiuk@pdmu.edu.ua
Костенко Віталій Олександрович, Полтавський державний медичний університет, Україна, м. Полтава, професор, д.мед.н., v.kostenko@pdmu.edu.ua

Рецензенти:

Силенко Юрій Іванович, Полтавський державний медичний університет, Україна, м. Полтава, професор, д.мед.н., yu.sylenko@pdmu.edu.ua
Ярова Світлана Павлівна, Донецький національний медичний університет, Україна, професор, д.мед.н., proroptstom@pdmu.edu.ua
Деньга Оксана Василівна, Одеський національний медичний університет, Україна, м. Одеса, професор, д.мед.н., oksanadenga@gmail.com

В монографії представлені зміни окислювальних процесів у тканинах слинних залоз білих щурів за умови бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію, та доведено, що введення у раціон щурів борошна вівсяної крупи достовірно знижує екскрецію нітратів.

Високий рівень слизових речовин у складі борошна вівсяної крупи дає можливість використовувати харчові продукти на його основі (наприклад, соуси) у лікувально-профілактичному

харчуванні, що дозволяє при одночасному задоволенні харчових потреб сприяти виведенню з організму токсичних речовин.

Монографія містить нові, статистично доведені наукові дані проведеної порівняльної характеристики та ілюстрована у вигляді 34 рисунків та 23 таблиць .

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	6
Вступ	7
РОЗДІЛ 1. Біохімічні та патофізіологічні аспекти	13
РОЗДІЛ 2. Дослід	33
РОЗДІЛ 3. Зміни окиснювальних процесів у тканинах слинних залоз білих щурів за умов спільного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію	39
РОЗДІЛ 4. Вплив інгібіторів по-синтаз на окиснювальні процеси у тканинах слинних залоз білих щурів за умов спільного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію	52
РОЗДІЛ 5. Вплив l-аргініну на окиснювальні процеси у тканинах слинних залоз білих щурів за умов спільного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію	65
РОЗДІЛ 6. Вплив скевенджерів пероксинітрити на окиснювальні процеси у тканинах слинних залоз білих щурів за умов спільного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію	76

РОЗДІЛ 7. Вплив пектину та пектиновмісних продуктів на окиснювальні процеси у тканинах слинних залоз білих щурів за умов спільного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію	86
Висновки	98
Список використаних джерел	102
Додатки	117

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АО	– антиоксидант, антиоксидантний
АОС	– антиоксидантна система
АТФ, АДФ, АМФ	– аденозинтри-, ди -, монофосфати
АФК	– активні форми кисню
ВРО	– вільнорадикальне окиснення
ЕТЛ	– електронно-транспортний ланцюг
МФК	– мітохондріальний ферментний комплекс, мітохондріальні ферментні комплекси
НАДН	– нікотинамідаденіндинуклеотид відновлений
НАДФН	– нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат відновлений
НСТ	– нітросиній тетразолій
ПОЛ	– пероксидне окиснення ліпідів
СЗ	– слинні залози
СОД	– Супероксиддисмутаза
ТБК	– тіобарбітурова кислота
цГМФ	– циклічний гуанозинмонофосфат
NOS (nNOS, iNOS)	синтаза оксиду азоту (нейрональна), eNOS ендотеліальна, iNOS)індуцибельна)
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
L-NAME	метиловий ефір нітро-L-аргініну
O ₂	супероксидний аніон-радикал
7-NI	7 нітроіндазол

ВСТУП

Кількість екологічних проблем зростає з кожним роком, що є прямо пропорційним підвищенню антропогенного впливу на навколишнє середовище. Людина не помічає як шкодить не тільки собі, а й іншим представникам флори та фауни. На жаль, ми далеко не завжди замислюємося про власне здоров'я, до тих пір, поки йому не буде завдано непоправної шкоди. До того ж, небезпека часто може підстерігати там, де ми цього зовсім не чекаємо. Напевно, кожна людина знає, що фрукти, овочі і зелень дуже корисні, несуть в собі велику кількість вітамінів та інших корисних речовин. Це дійсно так, проте люди часто втручаються в природні процеси в гонитві за врожаєм і прибутком. Зловживання всілякими мінеральними добривами і стимуляторами зростання привело до того, що вибір овочів і фруктів сьогодні схожий на прогулянку по мінному полю. Велика кількість нітратів виявляється також у воді і м'ясі. Концентрація нітратів в деяких продуктах перевищує допустиму в десятки, а деколи і сотні разів!

Останніми роками проблема підвищеного вмісту нітратів в продуктах рослинництва стає усе більш актуальною. Це пов'язано з тим, збільшення чисельності населення планети вимагає значного підвищення врожайності культурних рослин. У цих цілях дуже часто порушуються норми добрив, що вносяться, особливо азотних. Люди власними руками завдають серйозної шкоди своєму здоров'ю, часто навіть не підозрюючи про це.

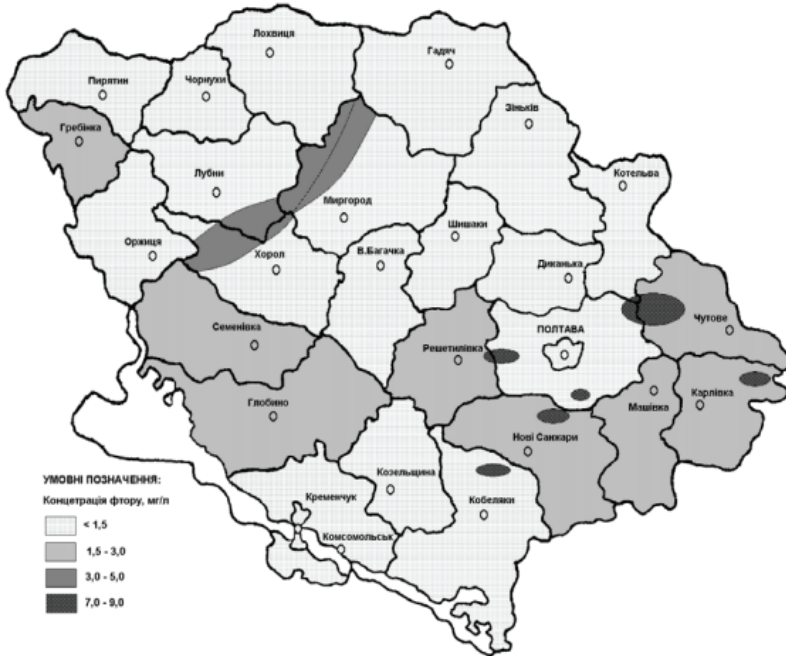


Рис1. Території Полтавської області із підвищеним вмістом фтору в питних водах.

Інколи, на вигляд не шкідливі речі, наприклад добрива в аграрній сфері, можуть стати реальною проблемою та завдавати непоправної шкоди здоров'ю. За оцінками науковців, у аграрнопромислових регіонах України значною проблемою є комбінована дія на організм людини та тварин неорганічних азотовмісних сполук та фторидів, що супроводжується випадками гострих та хронічних нітратнітритних інтоксикацій та ендемічного флюорозу [9,10,27,52,69].

Якщо з нітратами все зрозуміло, то що на рахунок

фторидів? Тут все теж дуже просто. Основний водоносний горизонт Полтавської області (Бучакський ярус) представлений пісками із значним вмістом фосфоритових прошарків і включень, що обумовлює надходження у воду фторидів до 8-9 мг/л [67]. Найбільш високі концентрації фтору встановлені на локальних ділянках, в зонах тектонічних порушень (рис.1).

Встановлено, що фтор є елементом-індикатором тектонічних порушень. Найвищий вміст фтору властивий зонам тектонічних порушень і активізації, де створюються локальні ділянки областей зниженого тиску – найсприятливіші умови для виносу з глибин фтору водами різного походження. Біогеохімічна активність фтороносних вод, зокрема в районах тектонічних порушень, вплив їх на здоров'я людини залежать від фізикохімічних особливостей природних вод і стану фтору в цих водах. Ступінь і характер ендемічної захворюваності залежить від вмісту в питній воді активних форм фтору.

Формування фтороносних вод на території Полтавської області обумовлюється в значній мірі «метаморфізацією» хімічного складу підземних вод. Так, у районі газових і нафтових родовищ, які знаходяться на захід від м. Миргорода, води хлоридно-кальцієвого типу характеризуються високою мінералізацією (2,5 г/л) та вмістом фтору до 4 мг/л; для соляних родовищ виявлено розсоли хлоридно-натрієвого складу зі вмістом фтору близько 8,8 мг/л. В останньому випадку збільшення

вмісту фтору обумовлено надходженням фтороносних вод у зонах тектонічних порушень. Такий самий характер має закономірність розподілу фтору на захід від м. Миргорода та м. Хоролу, де проходить меридіональний розлом, уздовж якого локально виділяються ділянки з вмістом фтору у воді (3,6– 5,0 мг/л).

1. Основними чинниками формування фтороносних вод на території Полтавської області є розвантаження глибинних мінералізованих підземних вод у зонах тектонічної активізації й тектонічних порушень, геолого-структурні фактори та речовинний склад водовмісних порід. Основний водоносний горизонт (бучацький ярус) представлений пісками зі значним вмістом фосфоритових прошарків і включень, що обумовлює надходження фтору у води до 8–9 мг/л. Найвищі концентрації фтору встановлені на локальних ділянках, у зонах тектонічних порушень.

2. Досліджувана територія Полтавської області належить до так званої бучацької фтороносної гідрогеологічної провінції, підземні води якої характеризуються середнім вмістом фтору (2,5– 4,5 мг/л). Це обумовлено, з одного боку, порушенням термодинамічної рівноваги між природним розчином та фосфоритовміщуючими породами верхньої частини бучакського ярусу, а з іншого, – розвантаженням високомінералізованих підземних вод на ділянках розвитку соляних куполів і тектонічних порушень.

3. На характер і ступінь ендемічного захворювання впливають біогеохімічно активні форми фтору, чільне міс-

це серед яких посідає фторидіон, а також наявність інших елементів, що визначають підвищену активність фтору в питній воді. Причиною ендемічних захворювань населення є споживання води з некондиційним вмістом фтору, високим вмістом натрію та низьким вмістом кальцію.

4. Керований контроль екологічного стану геологічного середовища для недопущення фторзалежного захворювання населення може ґрунтуватися на впровадженні технології дефторування природних вод, тому розробка принципово нової технології дефторування допоможе вирішити одну з актуальних соціально-екологічних проблем України.

На забруднення питної води фторидами також позначається вплив техногенного навантаження (вміст фтору у водах гірничопромислових районів сягає 5 мг/л).

Залишається питання, як фториди та нітрати діють в сукупності на організм ссавців, та які метаболічні процеси виникають в СЗ, оскільки вони виступають як важливий орган регуляції утворення оксиду азоту (NO) у кількості, необхідній для нормального функціонування протективних систем слизової оболонки органів шлунково-кишкового тракту, підтримання її цілісності [65,67].

Введення надлишкової кількості попередників NO, може істотно змінювати рівень продукції NO, сприяти утворенню його високотоксичних метаболітів (наприклад, пероксинітрату).

Надмірне утворення NO, що утворюється з екзогенних попередників, впливає на активацію у СЗ вільнора-

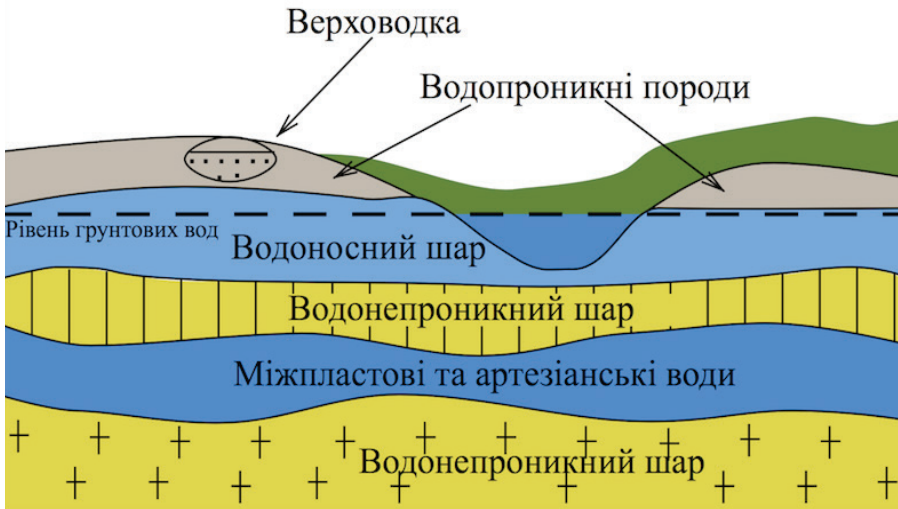


Рис. 2. Види підземних вод.

дикальних процесів, пригнічує енергетичний обмін [14].

Відомо, що фторидіон здатний активувати конститутивні та індукцибельну NOS [65]. Певні його біологічні ефекти подібні до таких при дії NO (пригнічення анаеробного гліколізу, цитохромів, ферментів антиоксидантного (АО) захисту, збільшення утворення активних форм кисню) [35,45], що дозволяє сподіватися на можливість певної синергічної дії фторидів та нітратів.

Отже, наявність двох досить сильних хімічних забруднювачів, та відсутність даних щодо механізмів розвитку метаболічних і функціональних змін у СЗ, пов'язаних із поєднаним впливом цих сполук на організм ссавців, можливість істотної дизрегуляції залежних від функції СЗ механізмів ауторегуляції, стає метою пошуку вирішення даної проблеми.

РОЗДІЛ 1. БІОХІМІЧНІ ТА ПАТОФІЗІОЛІЧНІ АСПЕКТИ

Нітрати (солі азотної кислоти) наприклад, NaNO_3 , KNO_3 , NH_4NO_3 , $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$. Вони є нормальними продуктами обміну азотистих речовин будь-якого живого організму - рослинного і тварини. Навіть у організмі людини в добу утворюється і використовується в обмінних процесах 100 мг і більше за нітрати, тому «безнітратних» продуктів в природі не буває. У природних умовах нітрати зустрічаються в питній воді, м'ясі, овочах, фруктах, зелені і ґрунті. З нітратів, що щодня потрапляють в організм дорослої людини, 70% поступає з овочами, 20% - з водою і 6% - з м'ясом і консервованими продуктами.

Згубний вплив нітратів на здоров'я проявляється лише у разі перевищення допустимих добових норм їх вживання. Опинившись у великій кількості в організмі людини, нітрати не устигають метаболізуватися і накопичуються, утворюючи дуже небезпечні з'єднання - нітрит. Надлишок нітратів і нітриту призводить до утворення метгемоглобіну - нехарактерного для здорової людини з'єднання гемоглобіну, який не в змозі переносити кисень від легенів до тканин. Для утворення 2000 мг метгемоглобіну достатні 1 мг нітриту натрію. Якщо зміст метгемоглобіну зростає до 30%, то з'являються симптоми гострого отруєння, а при 50% метгемоглобіну може настати смерть. Крім того, з нітриту у присутності амінів можуть утворитися N-нітрозаміни, що мають канцеро-

генну активність (сприяють утворенню ракових пухлин).

Перед тим як потрапити до організму, нітрати проходять досить довгий шлях. Основний відсоток нітратів (70%) вживається з овочами, близько 20% – з питною водою. Іншим шляхом надходження неорганічних нітросполук є їх застосування якості лікарських засобів. У кардіології органічні нітрати це вазоділататори, що діють на гладеньком'язові клітини судин через NO/цГМФ сигнальний шлях [83]. Згідно з даними FAO/WHO, допустима норма нітратів становить 5 мг NaNO_3 на добу на 1 кг маси тіла. За даними International Programme on Chemical Safety (WHO Food Additives Series 35) [26], смертельною для людини є доза 4-50 г за нітрат-іоном (еквівалентно 67-833 мг NO^- /кг маси тіла). Токсичні дози за рівнем утворення метгемоглобіну – коливаються від 2 до 9 г за нітрат-іоном. Ці значення еквівалентні 33-150 мг NO^- /кг маси тіла.

За даними WHO (International Programme on Chemical Safety, WHO Food Additives Series 35) [62], LD_{50} при пероральному введенні складає 2480-6250 мг нітрату натрію/кг у мишей, 4860-9000 мг/кг у щурів і 1600 мг/кг маси тіла у кролів. Самки щурів є більш чутливі, ніж самці.

При аліментарному надходженні нітрати досить швидко всмоктуються у верхніх відділах тонкої кишки та у меншій мірі – у шлунку, клубовій, сліпій та проксимальній частині ободової кишки. При введенні нітратів людині з продуктами харчування або водою час всмоктуван-

ня дорівнює 1-3 годинам, при цьому пікові рівні нітратів спостерігаються у сироватці крові, слині та сечі [15,37]. У людей і більшості лабораторних тварин нітрати з крові вибірково надходять до СЗ (рис. 3) і активно секретуються у складі слини [18]. Максимальне значення концентрації нітратів у слині і поті спостерігається через 1-3 годин після прийому їжі. В середньому 25% від перорального прийому нітрату виділяється з слиною [62].

Вміст нітратів у слині, як правило, підвищується із зростанням

Ознаки гострого отруєння нітратами: виражена синюшність шкіри і слизових оболонок (можебути виражена блідість);



Рис. 3. Слинні залози людини.

- різка загальна слабкість, сонливість або навпаки збудження;
- запаморочення, сильні головні болі, потемніння в очах;
- задишка;
- порушення координації рухів;
- зниження артеріального тиску,
- почастішання серцевих скорочень;
- у важких випадках судоми, втрата свідомості, коматозний стан.

Систематичне перевищення добової дози нітратів може провокувати:

- виникнення злоякісних захворювань шлунково-кишкового тракту;
- некроз (загибель) різноманітних клітин (особливо головного мозку, міокарду);
- розвиток виразкового коліту, гострої ниркової недостатності;
- порушення водно-сольового обміну організму, що призводить до гіпертонічної хвороби;
- порушення здатності згущуватися крові;
- ураження печінки;
- розвиток частих інфекцій верхніх дихальних шляхів;
- виразка підшлункової і щитоподібної залоз, що призводить до розвитку цукрового діабету;

- розвиток анемії, яка призводить до порушення пам'яті, уваги, інтелекту.

Оскільки проблема нітратів є поширеною – існує багато методів визначення нітратів в овочах та фруктах. Для проведення лабораторного контролю та вмісту нітратів в харчових продуктах використовують такі методи дослідження:

- фотометричні методи базуються на перетворенні нітратів у нітрити з наступним синтезом барвників (тобто з забарвленням розчину) за участю нітритів. Чим інтенсивніше забарвлення досліджуваного розчину, тим більша концентрація нітратів у ньому.
- хроматографічні методи: метод газової хроматографії, газорідинної та іонної хроматографії. Останній є найбільш перспективним для проведення арбітражних досліджень, які потребують великої точності.
- електрохімічні, вольтамперометричні, потенціометричні з застосуванням іоноселективних електродів методи визначення нітратів.
- спеціальні прилади, наприклад нітрат-тестер SOEKS NUC- 019-1 призначений для оцінки (експрес-аналізу) кількісного вмісту нітратів в продуктах. Це спрощені прилади для вимірювання нітратів в продуктах харчування. Їх особливістю є простота і невибагливість в експлуатації, невеликі розміри вага.

- нітрат-смужки які приймають різне забарвлення залежно від вмісту нітратів у пробах. За шкалою яка додається до ін-дикатора можна встановити і приблизний кількісний вмістнітратів у примірниках. Тому індикаторні папірці можна використовувати на практиці для експрес-оцінки вмісту нітратів у зразках. Хроматографічні, електрохімічні, вольтамперометричні, потенціометричні методи потребують наявності складних спеціальних лабораторних приладів, не- доступних пересічним громадянам. Прості та невибагливі в експлуатації, невеликі за розмірами і вагою нітрат-тестеритипу SOEKS виявилися надто дорогими.

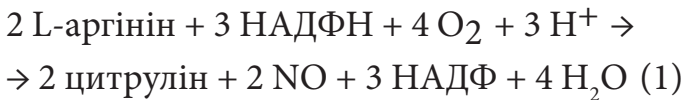
Перебравши ряд методів, вибір впав на фотометричний метод з дифеніламіном. Дифеніламін у сильно кислому середовищі взаємодіє з нітрат-йонами утворюючи сполуку синього кольору, яка при подальшому окисненні переходить у сполуку білого кольору. Вміст нітратів визначався шляхом порівняння забарвлення досліджуваного розчину екстрактів із стандартною шкалою.

Для проведення якісної проби на присутність нітриту в рослинах на поверхню свіжого зрізу наносять декілька кристалів дифеніламіну і змочують їх двома краплями концентрованої сірчаної кислоти. Спостерігається фарбування зрізу різної інтенсивності. Потім за кольоровою шкалою нітратів визначають їх кількість в мг/кг.

Окрім СЗ нітрати екскретуються іншими органами системи травлення. Так, у щурів, нітрати виділяється

у складі секретів шлунка та кишечника, в тому числі з жовчю [30].

При проведенні балансових досліджень було виявлено, що між кількістю нітратів, що надходять у організм і виділяються з організму, не існує відповідності. Розрахунки показали наявність ендogenous синтезу нітратів у організмі людини та тварин, величина якого складає приблизно 100 мг нітратів на добу [19,30]. Головним ендogenous джерелом нітратів є окиснення оксиду азоту (NO), що утворюється в організмі *de novo*. При цьому окиснюється киснем гуанідинова група L-аргініну з утворенням у якості проміжного продукту L-гідроксиаргініну [51,78]:



Важливим етапом біотрансформації нітратів - перетворення у більш токсичні нітрити (Рис. 4). Нітрат-іони здатні відновлюватися до нітрит-іонів як мікрофлорою кишечника, так і власними ні-тратредуктазами ссавців. Так, вперше у останніх цей фермент був виявлений у печінці щурів та слизовій оболонці кишечника [28].

Досліди останніх років показано, що власна нітратредуктазна активність у гризунів і людини послаблюється при введенні інгібітору ксантиноксидоредуктази алопуринолу [73].

Середня концентрація нітритів у слині складає 6-10 мг/л за нітритіоном [12,52]. Це обумовлює надходження

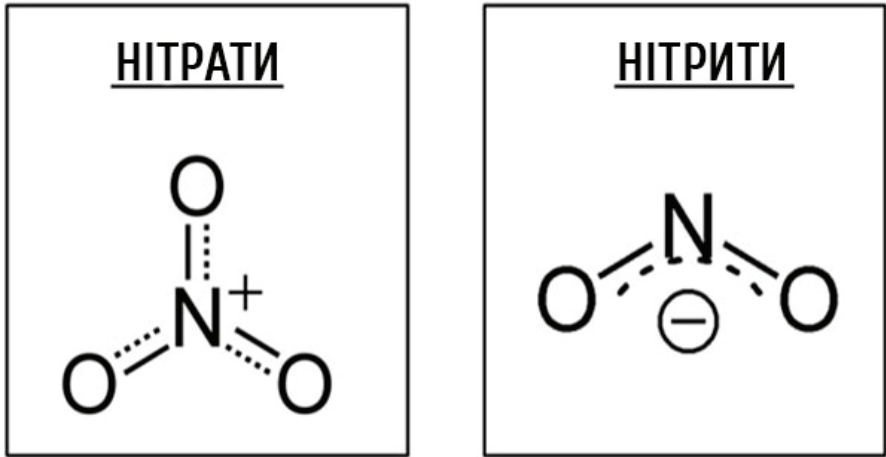


Рис. 4. Нітрати та нітрити.

в організм від 6 до 10 мг/л нітритів на добу. В разі постійного отруєння нітратами доцільно досліджувати їхній вміст як у крові, так і у слині. Період відновлення половинної концентрації нітратів у нітрити в слині дорівнює у середньому 12 годин і залежить від складу мікрофлори ротової порожнини людини.

Повідомляється, що факторами, здатними впливати на нітратредукуючі властивості мікрофлори ротової порожнини, можуть бути особливості харчування, інфекції, температура навколишнього середовища, вік. Рівень нітритів у слині, як правило, є вищим у осіб старших вікових груп [18].

Існує декілька таких додаткових NO-синтазному шляхів утворення оксиду азоту:

Утворення NO при ферментативному та нефер-

ментативному відновленні нітрат- і нітрит-іонів мікроорганізмами – резидентами ШКТ [10, 15,65];

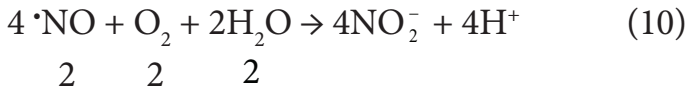
Шляхом відновлення мікроорганізмами до амонію [30];

Завдяки функціонуванню бактеріальної NOS (подібно до роботи еукаріотичної NOS);

Утворення NO при ферментативному відновленні нітрит-іонів за участю електронно-донорних систем організму ссавців [23,56];

Утворення NO при неферментативному відновленні нітрит-іонів.

Примітно, що нітрити розглядаються як головне внутрішньосудинне депо NO [17]. Останній неферментативним шляхом, який у тканинах відбувається досить повільно, або за участю мідьвмісної оксидази церулоплазміну в плазмі крові досить швидко [242], здатний окиснюватися до нітриту:



NO розглядається як посередник у передачі вазодилататорних і секреторних відповідей. За даними дослідників, СЗ щурів мають щільні сплетення нейронів, які містять nNOS. Остання виявлена навколо ацинусів і в стінці артеріол. Відносно протокової системи фермент визначався тільки в піднижньощелепній СЗ навколо гранулярних проток. У людини nNOS виявляється головним чином у нервових волокнах привушних і під'язикових залоз та відсутня умалих СЗ.

NO, який виробляється у СЗ nNOS, виконує сигнальну роль у СЗ у процесі секреції білків у відповідь на дію аутоіметиків.

При стимулюванні СЗ холіноміметиками NOS не визначається в ацинарних гландулоцитах, але спостерігається в епітеліальних клітинах вивідних проток, переважно посмугованих і гранулярних.

За умов М-холінергічної стимуляції вивільнення СЗ α -амілази озосереджене через NO/цГМФ сигнальний шлях [28]. Виявлена можливість активації nNOS, що міститься у не-нервових клітинах підщелепної СЗ, через мускаринові або K_1 рецептори метахоліномі субстанцією Р, що, за даними авторів, призводить до збільшення внутрішньоклітинної концентрації вільного кальцію, який каталізує цей фермент [31]. Далі через реалізацію NO/цГМФ шляху відкриваються іонні канали та ініціюється секреторна активність СЗ.

Процес секреції у СЗ та утворення вазоінтестинального пептиду також опосередковується через продукцією NO ендотеліальними клітинами, що каталізується eNOS. Ізофермент iNOS виявляється не тільки у макрофагах та поліморфноядерних лейкоцитах, а й у клітинах каналців і проток СЗ [23,32]. Цей ізофермент і утворений нею NO, за даними дослідників, відіграють важливу роль у процесах активації ПОЛ, розвитку та прогресуванні запальних захворювань СЗ, пародонта, розладах скронево-нижньощелепного суглоба та раку органів порожнини рота.

Найменше досліджена дія NO, що утворюється з екзогенних попередників унаслідок ферментативних та неферментативних реакцій перетворення нітрат- і нітрит-іонів у NO.

Нещодавно було показано, що надходження нітрату натрію у організм у низьких дозах знижує потребу у кисні, покращує м'язову ефективність при різних рівнях субмаксимальних вправ у здорово-вих молодих добровольців без збільшення анаеробного метаболізму [22], знижує кров'яний тиск [24,31,32], прояви метаболічного синдрому у дослідках на eNOS-дефіцитних мишах [16], знижує склеювання тромбоцитів, захищає організм від ендотеліальної дисфункції та ішемії міокарда [15,27,29,32], обмежує протеїну- рію та запобігає гістологічним ушкодженням нирок, викликаних тривалим призначенням інгібіторів NOS [14], підвищує у слизовій оболонці шлунка кровотік і виділення слизу, тим самим підтриму- ючи механізми гастропротекції.

Отримані дані свідчать про те, що шлях нітрат → нітрит → NO здатний ефективно компенсувати порушення ендогенного синтезу NO за участю NOS.

Проте зі збільшенням дози нітратів та нітритів виявляються ушкодження різних органів та тканин організму, зокрема органів системи травлення – пародонта [4-6], шлунка [4-6,74], печінки [2,11,25], а також СЗ [12-15,20,65].

Оскільки тема стосується не тільки нітратів, а й фторидів, розберемо джерела надходження та молеку-

лярні мішені токсичної дії фторидів в організмі людини.

Вже не один десяток років суспільство впроваджує програми що включають місцеве або системне застосування фториду, з метою профілактики стоматологічних захворювань. Але неконтрольоване вживання засобів на основі фторидів, особливо в місцях з підвищеною кількістю в питній воді цього мікроелемента, стає причиною збільшення флюорозних уражень зубів і скелета тарозладів інших органів.

Показано, що використання питних вод з некондиційним вмістом фтору викликає ендемічні захворювання – карієс (при низькому вмісті – менше 1,2 мг/л); флюороз, нервові захворювання, руйнування кісткової тканини, прискорене старіння організму та інші (при високому вмісті – більше 1,5 мг/л) [67]. Близько 1% населення планети страждає флюорозом чи відчуває вплив підвищених доз фтору навколишнього середовища.

В організм людини фториди надходять з водою, продуктами харчування, лікарськими препаратами, пестицидами, і значна їх частина є результатом діяльності людей [16,54].

За фізико-хімічними характеристиками, фтор як елемент є дуже електронегативним, з чим пов'язана його здатність набувати негативний заряд та формувати в розчині фторид-іони (рис. 5). У водних розчинах у кислому середовищі, такому як у шлунку, фтор перетворюється в HF. Приблизно до 40% фториду всмоктується зі шлунку в вигляді HF [30]. Мембранна проникність для

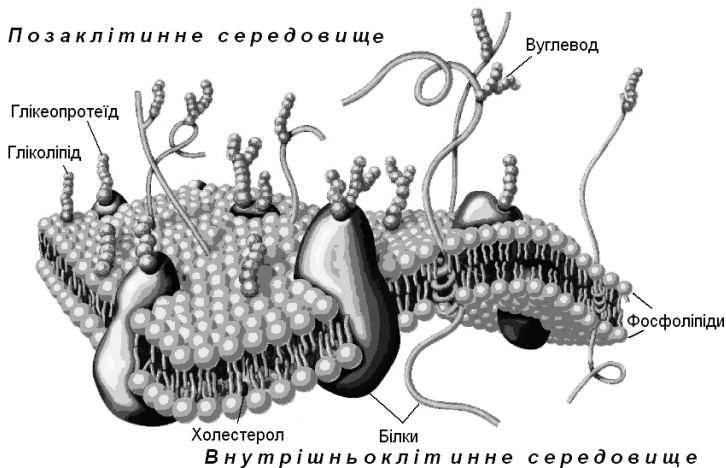


Рис. 6. Клітина мембрана.

HF на п'ять-сім порядків вище, ніж для фторид-іона.

Нещодавні дослідження показали, що близько 45% фторидів, які надійшли у організм аліментарним шляхом, всмоктується з кишечника, і, що цей процес суттєво залежить від величини рН і може відбуватися через механізм полегшеної дифузії [20].

Відомо, що високі концентрації катіонів, які утворюють нерозчинні комплекси з фтором (наприклад, кальцію, магнію і алюмінію), можуть значно зменшити процес всмоктування фторидів у ШКТ, викликаючи розвиток гіпокальціємії та пригнічення магній, в меншій мірі, марганець-залежних ферментів.

Після всмоктується в кров, фториди легко розподіляються по всьому тілу, при цьому у великій кількості зосереджуються у багатих на кальцій ділянках

(кістках, дентині та емалі зубів). У дітей, близько 80-90% поглиненого фтору кумулює, але і у дорослихцей рівень знижується до 60% Основа токсичної дії фторидів у клітинах пов'язана з їх взаємодію з ферментами. У більшості випадків, фторид діє як інгібітор ферментів, але фторидіони іноді можуть стимулювати ферментативну активність

Метаболічні, функціональні і структурні пошкодження, викликані хронічним флюорозом, були знайдені в багатьох тканинах. Результати проведених досліджень переконливо доводять, що фториди пригнічують біосинтез білка, впливають на функціонування різних сигнальних шляхів, що беруть участь у проліферації

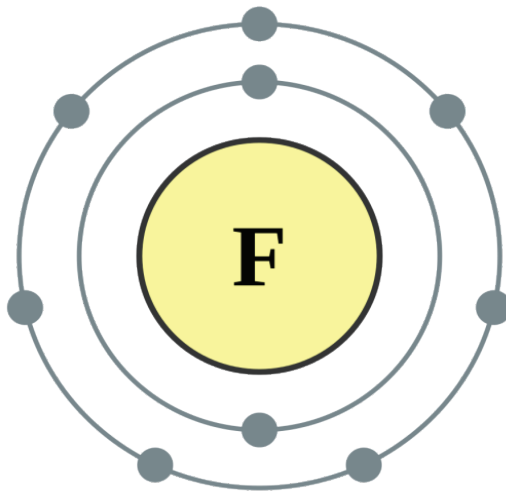


Рис. 5. Електронна оболонка атому фтору

та апоптозу, у т.ч. мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК), білка р53, активатора протеїну-1 (АР-1) і ядерного чинника κВ (NF- κВ).

Фтор змінює активність клітин багатьох органів з великою інтенсивністю біоенергетичних процесів, таких як головний мозок, нирки, печінка, тонка кишка та підшлункова залоза.

Фторид-іони можуть зв'язуватися з функціональними групами амінокислот, які оточують активний центр ферментів, викликаючи пригнічуючу дію. Це доведено у відношенні ферментів гліколізу та циклу Кребса, які чутливі до інгібуючої дії фтору. Na^+/K^+ -АТФази також пригнічуються, що призводить до виснаження вмісту АТФ і порушення мембранного потенціалу.

Введення фториду натрію супроводжується зниженням вироблення АТФ і підвищення вмісту АДФ, АМФ, ГДФ та неорганічного фосфату. Проте потужне довгострокове пригнічення цитохрому свважається токсичним для клітин, які не можуть у достатній мірі активувати гліколітичну продукцію АТФ.

Пригнічення тканинного дихання за умов гострої інтоксикації фторидом натрію супроводжувалося роз'єднанням окисного фосфорилування в мітохондріях [26,63]. Так, вже на ранніх етапах фтористої інтоксикації у тканинах тонкої кишки відмічалось зниження швидкості ендogenous дихання, що свідчить про інгібуванні шляхів окиснення субстратів. Введення фторидів у організм істотно збільшує вироблення O_2 [21]. Рис.6.

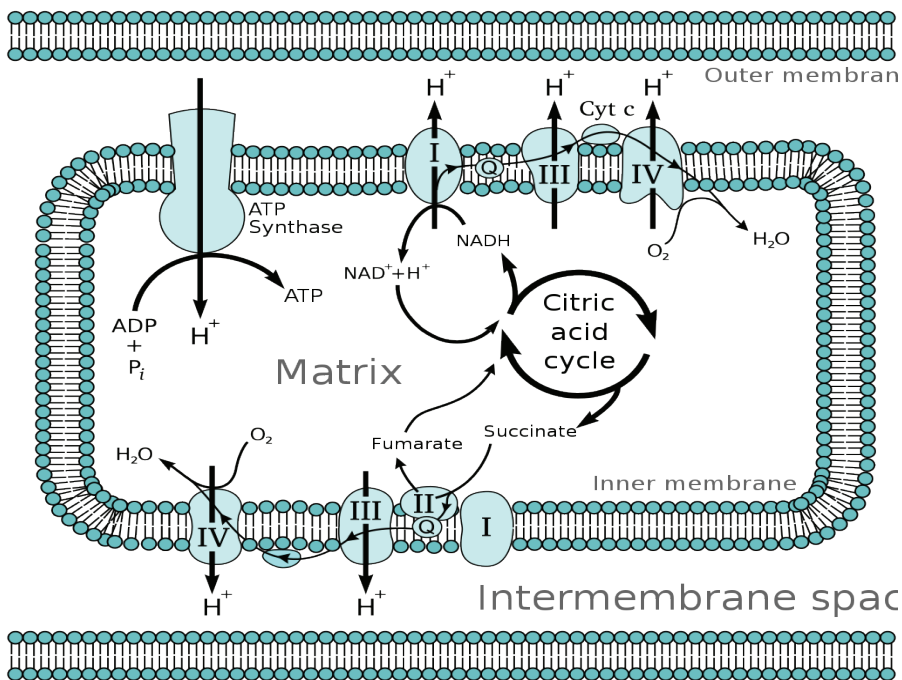


Рис.8. Підвищення концентрації $\cdot O_2$ та інших АФК (перокси-ду водню, пероксинітриту, гідроксильних радикалів) вважається особливо важливим механізмом опосередкованої дії фторидів.

Інтерес викликає той факт, що великі концентрації фторид-іонів активують *in vitro* НАДФН оксидазу, яка є важливим джерелом АФК.

За умов збільшення продукції NO при дії фтору, як повідомлялося вище [168,201,230,289], NO може вступати в реакцію з O_2 з утворенням високотоксичного пероксинітриту.

Визнаним механізмом дії фторидів вважається розвиток окиснювального стресу, що показано на декількох типах культур клітин *in vitro*, а також *in vivo* у тканинах

різних органів (печінки, нирок, мозку, легень, яєчка) у тварин і у людей, людини та тварин– мешканців ендемічних за флюорозом районів [26,62] За даними дослідників, фториди здатні інгібувати активність АО ферментів, таких як СОД, глутатіонпероксидаза та каталаза [12]. Крім того, фториди можуть змінювати рівень глутатіону [49], що часто призводить до надлишкової продукції АФК мітохондріальним ЕТЛ та подальшого пошкодження клітинних компонентів. Доведена ефективність дії антиоксидантів за умов гострої та хронічної інтоксикації фторидами

Як відомо, основним джерелом надходження фторидів у організм людини є питна вода. На цьому шляху впливу фторид може співіснувати з низкою інших ксенобіотиків. При введенні у складі таких сумішей фториди можуть змінювати свої кінетичні характеристики та токсичні властивості. Так, взаємодія фтору та свинцю в організмі тварин супроводжується підвищенням токсичної дії [48].

У деяких випадках виникають антагоністичні ефекти при введенні токсичних концентрацій фторидів та інших сполук. Наприклад, повідомляється, що алюміній і фтор конкурують за всмоктування в кишечнику і це може бути важливим для розробки нових протективних засобів [48]. У той же час є дані щодо нейротоксичності Al-F комплексів [28].

Таким чином, дані літератури свідчать про те, що фтор є необхідним компонентом процесів життєдіяльності. У той же час він може виступати в якості патогенного чин-

ника. За умов інтоксикації фторидами спостерігаються метаболічні порушення практично в усіх органах з розвитком тканинної гіпоксії. Звідси очевидна актуальність комплексного вивчення ПОЛ, енергетичного метаболізму в динаміці хронічної інтоксикації фторидом натрію.

В основі уявлення про механізм саморегуляції рівня NO в організмі ссавців лежить концепція “циклу оксиду азоту” (Рис.6).



Рис. 6. Цикл оксиду азоту (за В.П.Реутовим і співавт. [34-57] з доповненнями за J.O. Lundberg et al.

За нормальних фізіологічних умов NO синтезується тільки тоді, коли він необхідний, і в такій кількості, яка є необхідною в кожний конкретний час. При дефіциті O₂ (наприклад, при функціональній гіпоксії, пов'язаній з посиленням споживанням кисню, або при патологічних процесах, що протікають на тлі гіпоксії / ішемії) роль NOS-механізму може знижуватися і активується більш потужна нітритредуктазна компонента, яка є майже на три порядки ефективнішою, ніж NOS. Активація цієї потужної компоненти в умовах ішемії / гіпоксії може бути однією зі складових ушкодження клітин у період реоксигенації. Проте за фізіологічних умов сила «слабкої» NOS-компоненти полягає в тому, що саме вона лімітує надходження субстрату NO² для «сильної» нітритредуктазної компоненти. Іншими словами, тут діє принцип, аналогічний принципу додатковості, добре відомому фізикам: сила «слабкої» компоненти в слабкості «сильної». В останні роки у ссавців описано феномен етеросаліварної циркуляції нітратів, важливий для концентрування нітратів у СЗ для подальшого їх використання організмом для утворення нітрит-іонів та NO, необхідного для функціонування як системи травлення, так і інших функціональних систем організму за умов дисфункції NOS [17]. Після всмоктування нітратів їжі у верхніх відділах ШКТ, вони у крові змішуються з нітратами, що утворюються внаслідок окиснення ендogenous NO, який виробляється

ся NOS. Після прийому їжі багатої на нітрати їх рівні у плазмі значно збільшуються. Хоча більша частина нітратів, у кінцевому рахунку, виводиться з сечею, до 25% їх кількості активно захоплюється та концентрується СЗ (до 20-разового перевищення в слині) [37]. Далі нітрати біотрансформуються у нітрити під дією нітратредуктазної активності слини.

Утворення NO з нітритів значно зростає за наявності відновлювачів, таких як аскорбінова кислота та поліфеноли, наявність яких у раціоні достатня [18,27]. Значення бактерій ротової порожнини у продукції NO у шлунку показано в експериментах з використанням гнотобіотних щурів, у яких у шлунку утворюється мізерно мало NO навіть після надмірного дієтичного навантаження нітратами.

Таким чином, СЗ можуть вважатися головним органом регуляції функціонування циклу NO за фізіологічних умов. При достатньому кисневому режимі тканин має місце ефективна продукція NO за участю NOS і СЗ виділяють меншу кількість неорганічних нітросполук у складі слини. За умов дефіциту кисню роль NOS-механізму знижується і для підтримки фізіологічного рівня NO у тканинах органів ШКТ та крові зростає секреція нітратів і нітритів зі слиною, зростає внесок нітритредуктазної компонентив утворення NO.

РОЗДІЛ 2. ДОСЛІД

Експеримент виконаний на 57 білих щурах лінії Вістар масою 180-215 г. (Рис.7) Всі дії над тваринами відбувалися згідно чинного закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження».



Рис.10. Білий щур лінії Вістар.

Проведено 11 серій дослідів:

- у першій серії необхідні показники вивчали в інтактних тварин (**контрольна серія**);
- у другій серії – після відтворення хронічної інтоксикації ні- тратом натрію (200 мг/кг маси тіла, 30 діб);
- у третій серії – після відтворення хронічної інтоксикації фторидом натрію (10 мг/кг маси тіла; 30 діб);
- у четвертій серії – після сполученого введення нітрату натрію (200 мг/кг маси тіла) та фториду

натрію (10 мг/кг маси тіла) протягом 30 діб (відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію);

- у п'ятій і шостій серіях – протягом періоду 30-денної сполученої токсичної дії нітрату та фториду натрію тваринам вводилися відповідно селективний інгібітор нейрональної NO-синтази – 7-нітроіндазол (7-NI) та селективний інгібітор індукцибельної NO-синтази – аміногуанідин;
- у сьомій серії – протягом періоду 30-денної сполученої токсичної дії нітрату та фториду натрію вводився субстрат NO-синтазної реакції – L-аргінін;
- у восьмій і дев'ятій серіях – протягом періоду 30-денної сполученої токсичної дії нітрату та фториду натрію вводилися скевенджер пероксинітриду – відповідно L-селенометіонін і сечова кислота;
- у десятій і одинадцятій серіях – протягом періоду 30-денної сполученої токсичної дії нітрату та фториду натрію раціон щурів доповнювався призначенням – відповідно яблучного пектину та пектиновмісного продукту (борошна вівсяної крупи).

Евтаназію тварин проводили методом дислокації шийних хребців під ефірним наркозом.

Відтворення хронічної інтоксикації нітратом натрію та фторидом натрію відбувалось таким чином : нітрат натрію вводили тваринам у дозі 200 мг/кг маси тіла у вигляді водного розчину, фторид натрію вводили тваринам у дозі 10

мг/кг маси тіла у вигляді 0,1% водного розчину Введення здійснювали інтрагастрально за допомогою спеціального зонду щоденно протягом 30 діб для відтворення надлишкового утворення компонентів дослідження.

Для зміни режимів функціонування NO-синтаз та оцінки продукції пероксинітриту застосовували такі препарати:

Селективний інгібітор нейрональної NO-синтази -7-нітроінда виробництва «Sigma Chemical Co» вводили внутрішньоочеревинно в дозі 30 мг/кг;

Селективний інгібітор індукцйбельної NO-синтази – аміногуа-нідин виробництва «Sigma Chemical Co» вводили внутрішньоочеревинно в дозі 20 мг/кг;

Субстрат NO-синтазної реакції – L-аргінін виробництва “Kyowa Hakko Kogyo Co LTD” вводили внутрішньоочеревинно в дозі 500 мг/кг;

Скевенджер пероксинітриту L-селенометіонін виробництва “Sigma-Aldrich, Inc.” вводили внутрішньоочеревинно в дозі 3 мг/кг

Скевенджер пероксинітриту - сечову кислоту виробництва

«Sigma Chemical Co» вводили внутрішньоочеревинно в дозі 250мг/кг.

Всі сполуки вводились два рази на тиждень, окрім сечової кислоти (3 рази на тиждень) протягом періоду 30-денного тотального введення сполучених фторидів та нітратів.

У десятій серії дослідів для збагачення раціону тварин пектином використовували сухий яблучний пектин виробництва “Herbstreith & Fox KG Pektin-Fabriken” (Німеччина), який додавали в їжу із розрахунку 80 г/кг корму [27] в період ранкового годування протягом останніх 14-ти діб бінарної інтоксикації нітратом і фторидом натрію.

У одинадцятій серії дослідів до раціону щурів додавали пектиновмісне борошно вівсяної крупи (вміст білка – $6,5 \pm 0,8\%$, вміст крохмалю – $67,6 \pm 0,7\%$, вміст слизових речовин – $5,10 \pm 0,06\%$) із розрахунку 100 г/кг корму [32] в період ранкового годування протягом останніх 14-ти діб бінарної інтоксикації нітратом і фторидом натрію. Визначено, що введення у раціон щурів борошна вівсяної крупи достовірно знижує екскрецію нітратів на 27,2% проти 11,1% (контроль – пшеничне борошно) [32]. Високий рівень слизових речовин у складі борошна вівсяної крупи дає можливість використовувати харчові продукти на його основі (наприклад, соуси) у лікувально-профілактичному харчуванні, що дозволяє при одночасному задоволенні харчових потреб сприяти виведенню з організму токсичних речовин.

Біохімічні дослідження

Визначення активності NO-синтази. Активність NOS визначали за різницею концентрації NO^- до та після інкубації гомогенату тканин піднижньощелепних СЗ у середовищі, що містить L-аргінін (субстрат NOS)

та нікотинамідаденіндинуклеотид-фосфат відновлений (НАДФН). [20]. Концентрацію NO_2^- визначали шляхом утворення діазосполук у реакції з сульфаніловою кислотою, а потім проводили реакцію з α -нафтилетилендіаміном, у результаті якої утворюються похідні червоного кольору (азобарвники).

Визначення активності орнітин декарбоксилази
Активність орнітиндекарбоксилази визначали за зниженням вмісту орнітину в інкубаційному середовищі методом Chinard у модифікації В.А. Храмова [12]. Метод базується на нінгідриновій реакції при рН=1.0 і є специфічним, оскільки значне забарвлення дають тільки орнітин, пролін та цитрулін. Інтенсивність забарвлення розчину з продуктами взаємодії нінгідрину з амінокислотами пропорційна концентрації орнітину в досліджуваному розчині. Оптичну щільність визначали при $\lambda=490$ нм.

Визначення продукції супероксидного аніон-радикала.
Утворення супероксидного аніон-радикала оцінювали в гомогенаті СЗ при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ) у модифікації О.І. Цебржинського [22] з використанням спектрофотометру СФ-26 з такими індукторами:

- 1) НАДН (для оцінки продукції O_2^- мітохондріальним ЕТЛ);
- 2) НАДФН (для оцінки продукції $\cdot\text{O}_2^-$ мікросомальним ЕТЛ).

Визначення концентрації ТБК-реактантів [60].

Принцип методу базується на здатності 2-тіобарбітурової кислоти (ТБК) утворювати стійкий забарвлений комплекс із малоновим діальдегідом та іншими проміжними оксопродуктами ПОЛ. Приріст концентрації ТБК-реактантів при 1,5-годинній інкубації тканин дає інформацію про стан антиоксидантної системи.

Визначення активності супероксиддисмутази. Визначення активності супероксиддисмутази (СОД) проводили за методом О.С. Брусова і співавт. [16]. Принцип методу полягає в тому, що

(СОД) інгібує аутоокиснення адреналіну. За різницею швидкості реакції без додавання біологічного матеріалу та з його додаванням обчислюють активність ферменту.

Визначення активності каталази. Визначення активності каталази проводили за методом, наведеним у керівництві О.Г. Архипової [14], в основі якого знаходиться здатність каталази, що міститься в біоматеріалі, розкладати пероксид водню. Кількість пероксиду водню, що залишився в пробі, визначають титруванням 0,1 н розчином калію перманганату.

Визначення активності α -амілази. Активність α -амілази визначали за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Україна, м. Дніпропетровськ). За наявності α -амілази крохмаль гідролізується до похідних, що не дають кольорової реакції з йодом. Зміна інтенсивності забарвлення йод-крохмального комплексу пропорційна активності ферменту в досліджуваній пробі.

РОЗДІЛ 3. ЗМІНИ ОКИСНЮВАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВУ ТКАНИНАХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ СПІЛЬНОГО НАДЛИШКОВОГО НАДХОДЖЕННЯ НІТРАТУ ТА ФТОРИДУ НАТРІЮ

Експериментальними та клінічними дослідженнями показано, що за фізіологічних умов NO діє як ендогенний біорегулятор, від- повідає за підтримання цілісності та відновлення тканин, виявляє мукопротекторні властивості, попереджуючи ураження слизової оболонки органів системи травлення від агресивних агентів [15,19].

Механізм підтримку концентрації NO у діапазоні норми пов'язаний з функціонуванням циклу оксиду азоту [67]. На рівні функціональних систем провідне місце у забезпеченні механізму ауторегуляції рівня NO у органах системи травлення та крові від- водиться СЗ та феномену ентеро-саліварної циркуляції нітратів.

Введення фториду натрію дозволяє оцінити його вплив на функціонування циклу NO, оскільки ця речовина як інгібітор аргіназ [21,27], здатна зміщувати рівновагу в перебігу реакцій метаболізму L-аргініну з аргіназного шляху на NO-синтазний.

З таблиці 1. видно, що введення нітрату натрію протягом 30 діб достовірно знижує активність NOS з 4.09 ± 0.12 мкмоль $[\text{NO}^-]$ /г·хв. – до 3.62 ± 0.16 мкмоль $[\text{NO}^-]$ /г·хв. (на 11.5%, $p < 0,05$).

Таблиця 1
**Зміни активності NOS та орнітиндекарбоксилази в піднижньоощелепних
 слинних залозах щурів за умов надлишкового надходження нітрату та
 фториду натрію ($M \pm m$, $n=20$)**

Назва ферменту	Серії дослідів			
	Інтактні тварини	Введення нітрату натрію	Введення фториду натрію	Сполучене введення нітрату та фториду натрію
1	2	3	4	5
NOS, мкмоль $[\text{NO}_2^-]/\text{г.хв.}$	4.09 ± 0.12	3.62 $\pm 0.16^*$	4.61 $\pm 0.18^*$	5.18 $\pm 0.21^{**}$
Орнітиндекарбоксилаза, нмоль/г.хв.	267.11 ± 7.21	311.12 $\pm 8.47^*$	244.67 $\pm 6.59^*$	236.32 $\pm 7.13^{**}$

1) * – $p < 0,05$ у порівнянні з даними інтактних щурів;

2) ** – $p < 0,05$ у порівнянні з даними другої серії;

3) *** – $p < 0,05$ у порівнянні з даними третьої серії.

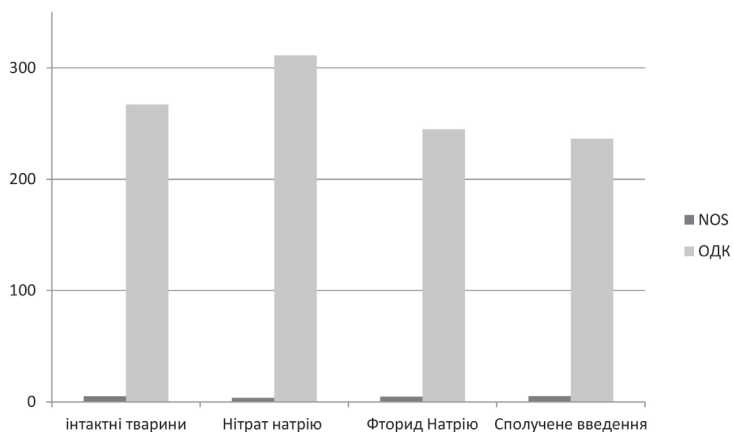


Рис. 7. Порівняльна характеристика активності NOS та орнітиндекарбоксилази в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

Такі зміни відбивають мету функціонуванню циклу оксиду азоту – обмежують за умов екзогенного надходження потужного джерела NO інтенсивність ендогенного синтезу цієї сполуки за участю NOS.

Отримані дані вказують на той факт, що введення фториду натрію порушує механізм ауторегуляції утворення оксиду азоту в організмі при надлишковому надходженні солей азотної кислоти. Через це надмірна продукція NO шляхом відновлення нітрат- та нітрит іонів не супроводжується обмеженням його вироблення NOS. Очевидно, реалізації цього ефекту сприяє також пригнічення аргінази та залежних від неї біохімічних реакцій, на що вказує зниження активності у СЗ орнітиндекарбоксилази.

Таким чином, 30-денне введення поряд з нітратом фториду натрію викликає у тканинах слинних залоз зміни реакцій NO-синтазних і аргіназних шляхів метаболізму L-аргініну: типове для ізольованого призначення нітрату натрію зниження активності сумарних NO-синтаз змінюється на зростання їх активності, активність орнітиндекарбоксілази суттєво зменшується.

За умов дисфункції реакцій циклу оксиду азоту продукція NO супроводжується утворенням значної кількості АФК, підвищенням рівня $\cdot\text{O}^-$, гідроксильних радикалів, пероксинітриту, надлишок яких зумовлює цитотоксичну дію NO. Володіючи високою реакційною здатністю, NO може як активувати ланцюгові вільнорадикальні реакції, так і пригнічувати їх.

Введення нітрату натрію протягом 30 діб достовірно підвищує вироблення $\cdot\text{O}^2$ мікросомальним ЕТЛ у тканинах СЗ – до 19.25 ± 0.39 нмоль/г·с (на 21.4%, $p < 0,001$) та мітохондріальним ЕТЛ – до 17.16 ± 0.34 нмоль/г·с (на 21.9%, $p < 0,001$) (табл.2).

Введення фториду натрію протягом 30 діб достовірно незначається на створення у тканинах СЗ O^2 як мікросомальним, та мітохондріальним ЕТЛ.

Таким чином, 1) на 30 добу постіної інтоксикації нітратом натрію в тканинах піднижньощелепних слинних залоз білих щурів відмічається істотне збільшення продукції супероксидного аніон-радикала мітохондріальним та мікросомальним електронно-транспортним ланцюгами; відтворення 30-денної інтоксикації фторидом натрію

Таблиця 2

**Зміни продукції супероксидного аніон-радикала у тканинах
піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження
нітрату та фториду натрію ($M \pm m$, $n=20$)**

Показники	Серії дослідів			
	Інтактні тварини	Введення нітрату натрію	Введення фториду натрію	Сполучене введення нітрату та фториду натрію
Продукція O_2^- , нмоль/Г·с				
мікросомальним ЕТЛ	15.86 ± 0.53	19.25 $\pm 0.39^*$	16.79 ± 0.49	21.12 ± 0.34 */**/**
мітохондріальним ЕТЛ	14.08 ± 0.41	17.16 $\pm 0.34^*$	15.07 ± 0.28	18.94 ± 0.32 */**/**

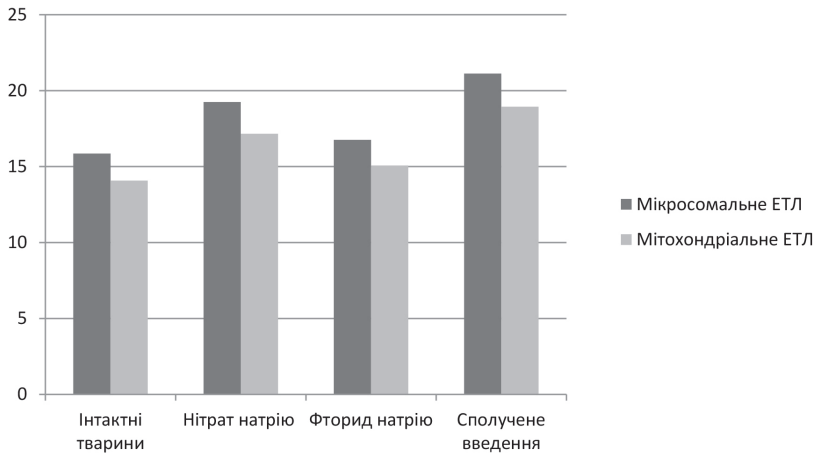


Рис. 8. Порівняльна характеристика зміни продукції супероксидного аніон-радикала у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію

достовірно не змінює вироблення супероксидного аніон-радикала в тканинах піднижньощелепних слинних залоз;

2) за умов 30-денного введення фториду натрію поряд з ні-тратом у тканинах піднижньощелепних слинних залоз істотно підвищується продукція супероксидного аніон-радикала мі-кросомальним та мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами, що перевищує відповідні дані при ізольованому введенні нітрату та фториду натрію.

Вільнорадикальне окиснення може проходити з утворенням пероксидів, що характерно для дуже відновлених гідрофобних сполук типу ліпідів, або без утворення пероксидів, що є типовим для більш окиснених білків, нуклеїнових кислот і вуглеводів.

Введення нітрату натрію протягом 30 діб суттєво впливає на стан ПОЛ у тканинах СЗ (табл. 3), що підтверджується достовірним збільшенням концентрації ТБК-реактивів до та після інкубації у прооксидантному буферному розчині – відповідно до 32.3 ± 1.1 мкмоль/г (на 42.3%, $p < 0,001$) та 43.1 ± 1.6 мкмоль/г (на 43.7%, $p < 0,001$).

При цьому відмічається суттєве обмеження антиоксидантної забезпеченості тканин СЗ, на що вказує достовірне збільшення приросту концентрації ТБК-активних продуктів за час півтори-годинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині – до 10.8 ± 0.4 мкмоль/г (на 47.9%, $p < 0,001$).

Це також підтверджується істотним зменшенням активності антиоксидантних ферментів (табл. 4) – СОД та каталази – відповідно до 0.17 ± 0.02 од. акт. (на 22.7%,

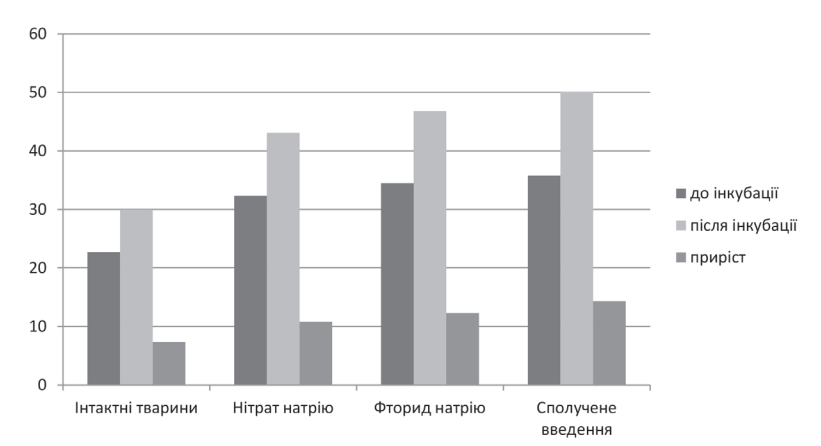


Рис.9. Порівняльна характеристика концентрації ТБК-реактивів при інкубації гомогенату тканин піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

Таблиця 3

Концентрація ТБК-реактантів при інкубації гомогенату тканин
піднижньоощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження
нітрату та фториду натрію ($M \pm m$, $n=20$), мкмоль/г

Концентрація ТБК-реактантів	Серії дослідів			
	Інтактні тварини	Введення нітрату натрію	Введення фториду натрію	Сполучене введення нітрату та фториду натрію
до інкубації	22.7 ± 0.4	32.3 $\pm 1.1^*$	34.5 $\pm 1.4^*$	35.8 $\pm 1.2^*$
після інкубації	30.0 ± 1.2	43.1 $\pm 1.6^*$	46.8 $\pm 1.9^*$	50.1 $\pm 1.4^*/**$
приріст	7.3 ± 0.3	10.8 $\pm 0.4^*$	12.3 $\pm 0.5^*$	14.3 $\pm 0.4^*/**/***$

Таблиця 4
**Активність антиоксидантних ферментів у тканинах піднижньощелепних
 слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду
 натрію ($M \pm m$, $n=20$)**

Назва ферменту	Серії дослідів			
	Інтактні тварини	Введення нітрату натрію	Введення фториду натрію	Сполучене введення нітрату та фториду натрію
СОД, од. акт.	0.22 ± 0.01	0.17 ± 0.02 *	0.17 ± 0.03	0.15 ± 0.01 *
Каталаза, мкат/г	2.89 ± 0.10	2.50 ± 0.12 *	2.61 ± 0.07 *	2.34 ± 0.07 */***

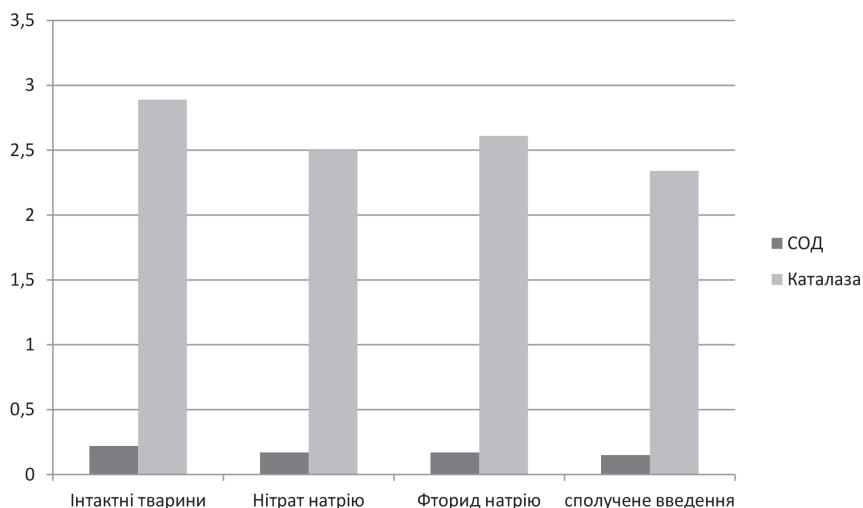


Рис. 10. Порівняльна характеристика активності антиоксидантних ферментів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію

$p < 0,05$) та 2.50 ± 0.12 мкат/г (на 13.5%, $p < 0,05$). За умов сполученої дії нітрату та фториду натрію концентрації ТБК-реактантів до та після інкубації у прооксидантному буферному розчині достовірно підвищуються – відповідно до 35.8 ± 1.2 мкмоль/г (на 57.7%, $p < 0,001$) та 50.1 ± 1.4 мкмоль/г (на 67.0%, $p < 0,001$). При цьому величина концентрації ТБК-реактантів після інкубації достовірно перевищує (на 16.2%, $p < 0,01$) результат другої серії.

За умов сполученого впливу нітрату та фториду натрію прогресує порушення антиоксидантної забезпеченості тканин СЗ, оскільки приріст концентрації ТБК-активних продуктів за час пів-торигодинної інкуба-

ції у залізоаскорбатному буферному розчині підвищується до 14.3 ± 0.4 мкмоль/г, що на 95.9% ($p < 0,001$) перевищує дані інтактної групи та відповідно на 32.4% ($p < 0,001$) та 16.3% ($p < 0,01$) – результати другої та третьої серій.

Отже, 1) на 30 добу ізольованих інтоксикацій нітратом і фторидом натрію в тканинах піднижньощелепних слинних залоз білих щурів відмічається активація процесів ПОЛ на тлі істотного зниження антиоксидантного потенціалу та активності антиоксидантних ферментів – СОД і каталази;

2) відтворення 30-денної бінарної інтоксикації нітратом і фторидом натрію призводить до активації у тканинах піднижньощелепних слинних залоз процесів пероксидного окиснення ліпідів при суттєвому зниженні антиоксидантного потенціалу, на що вказує достовірне збільшення концентрації ТБК-реактивних продуктів після інкубації у прооксидантному буферному розчині та її приросту, що не спостерігається при ізольованому введенні названих речовин. Розвиток антиоксидантної недостатності у тканинах слинних залоз за умов сполученої дії нітрату та фториду натрію також підтверджується прогресуючим зниженням активності каталази.

Головним ферментом слини, з активністю якого пов'язана травна функція, є α -амілаза. Вона є металоферментом (містить Ca^{+2} і Cl^-) з четвертинною структурою, який гідролізує α -1,4-глікозидні зв'язки в молекулах крохмалю та глікогену, в результаті чого утворюються олігосахариди, мальтоза та глюкоза [18,106].

Ми ви- вчали активність α -амілази в гомогенаті піднижньощелепних СЗ за умов спільного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію (табл. 5) з метою оцінки білоксинтезуючої функції СЗ.

Введення нітрату натрію протягом 30 діб істотно не впливає на активність α -амілази у тканинах піднижньощелепної СЗ.

Введення фториду натрію протягом 30 діб зменшує активність α -амілази у тканинах піднижньощелепної СЗ на 8.89% ($p < 0,05$) – з 70.32 ± 1.97 мг/год \times г – до 64.06 ± 2.04 мг/год \times г.

За умов сполученої дії нітрату та фториду натрію активність α -амілази у тканинах СЗ достовірно знижується – до 60.11 ± 1.89 мг/год \times г, що поступається на 14.5% ($p < 0,01$) даним інтактної групи та на 10.8% ($p < 0,05$) – ре-

Таблиця 5

Активність α -амілази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію ($M \pm m$, $n=20$)

Назва ферменту	Серії дослідів			
	Інтактні тварини	Введення нітрату натрію	Введення фториду натрію	Сполучене введення нітрату та фториду натрію
α -Амілаза, мг/год \times г	70.32 ± 1.97	67.36 ± 2.08	$64.06 \pm 2.04^*$	$60.11 \pm 1.89^{*/**}$

α -Амілаза

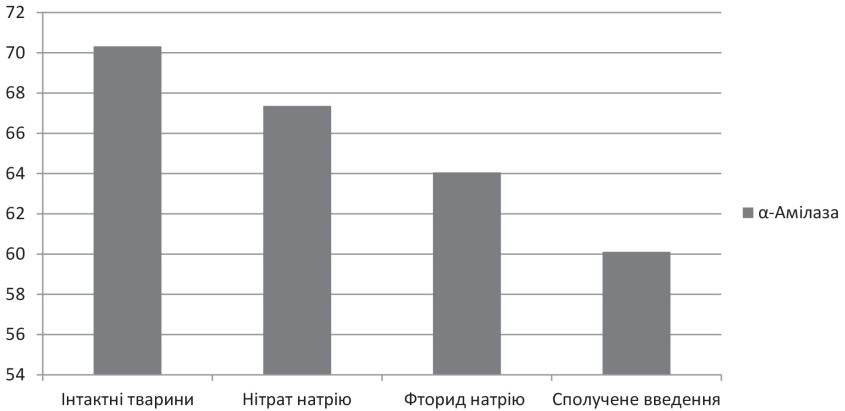


Рис. 11. Порівняльна характеристика активності α -амілази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію

зультату другої серії.

Таким чином: 1) на 30ту добу ізольованої інтоксикації нітратом натрію білоксинтезуюча функція піднижньощелепних слинних залоз щурів істотно не порушується;

2) за умов 30-денного ізольованого введення фториду натрію та при його сполученому призначенні з нітратом натрію в тканинах піднижньощелепних слинних залоз білих щурів достовірно знижується активність α -амілази, що вказує на порушення білок-синтезуючої функції цих залоз.

РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ NO-СИНТАЗ НА ОКИСНЮВАЛЬНІ ПРОЦЕСИ У ТКАНИНАХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ СПІЛЬНОГО НАДЛИШКОВОГО НАДХОДЖЕННЯ НІТРАТУ ТА ФТОРИДУ НАТРІЮ

Нами виявлено, що введення інгібіторів NOS 7-NI та аміногуанідину у динаміці сполученого надлишкового введення нітрату та фториду натрію (табл. 6) знижує активність NOS у тканинах СЗ – відповідно на 48.2% ($p < 0,001$) та 75.1% ($p < 0,001$) у порівнянні з даними першої серії та на 59.1% ($p < 0,001$) та 80.3% ($p < 0,001$) у порівнянні з даними четвертої серії.

Введення за цих умов селективного інгібітору nNOS 7-NI достовірно не впливає на величину активності орнітиндекарбоксілази в тканинах СЗ, у той час як введення селективного інгібітору iNOS аміногуанідину – на 10.0% ($p < 0,05$) підвищує активність цього ферменту в порівнянні з даними четвертої серії.

Таким чином, за умов надмірного утворення NO внаслідок відновлення нітрат- та нітрит-іонів, що повинно було б за механізмом роботи циклу оксиду азоту знизити активність NOS [64, 66], та за умов пригнічення активності аргіназ фторид-іонами [21,27], несподівано виявляється роль iNOS у регуляції реакцій аргіназного шляху метаболізму L-аргініну. За нашими даними, за

вказаних умов функціональна активність iNOS у певній мірі негативно позначається на активності орнітиндекарбоксилази, що усувається введенням селективного інгібітору iNOS аміногуанідину.

Крім того, оскільки орнітиндекарбоксилаза є ключовим ферментом створення поліамінів, які регулюють процеси реплікації та транскрипції і, як наслідок, проліферацію клітин та синтез білків, селективне пригнічення iNOS позитивно позначається на стані процесів репаративної регенерації у СЗ.

Введення селективного інгібітору iNOS аміногуанідину бінарної 30-денної інтоксикації нітратом і фторидом натрію, навпаки, зменшує вироблення у тканинах СЗ O_2 мікросомальним і мітохондріальним ЕТЛ – відповідно на 12.1% ($p < 0,01$) та 10.9% ($p < 0,02$) у порівнянні з даними четвертої серії.

Це вказує, що посилена активація продукції O_2 мікросомальним і мітохондріальним ЕТЛ при сполученій дії зазначених токсикантів, у певній мірі, пов'язана з утворенням NO через активацію iNOS. Це є прикладом дизрегуляції у реакціях циклу оксиду азоту та призводить до підвищення у тканинах його концентрації та негативних ефектів.

Таким чином: 1) введення білим щурам селективного інгібітору iNOS аміногуанідину під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію інгібує продукцію у тканинах піднижньощелепних слинних залоз супероксидного аніонрадикала

Таблиця 6

Вплив інгібіторів NOS на зміни активності ферментів NOS та орнітиндекарбоксилази в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію ($M \pm m$, $n=20$)

Назва ферменту	Серії дослідів			
	Інтактні тварини	Сполучене введення нітрату та фториду натрію		
		Контроль	+ 7-НІ	+ аміно-гуанідин
NOS, мкмоль $[\text{NO}_2^-]$ / г-хв.	4.09 ± 0.12	5.18 $\pm 0.21^*$	2.12 $\pm 0.18^{*/**}$	1.02 $\pm 0.27^{*/**}$
Орнітиндекар-боксилаза, нмоль/г-хв.	267.11 ± 7.21	236.32 $\pm 7.13^*$	239.75 $\pm 8.22^*$	259.97 $\pm 6.56^{**}$

Примітки (у табл. 4.1-4.5):

- 1) * – $p < 0,05$ у порівнянні з даними інтактних щурів;
- 2) ** – $p < 0,05$ у порівнянні з даними четвертої серії;

Таблиця 7
Вплив інгібіторів NOS на зміни продукції супероксидного аніон-радикала у тканинах піднижньоїощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію ($M \pm m$, $n=20$)

Показники	Серії дослідів		
	Інтактні тварини	Сполучене введення нітрату та фториду натрію	+ аміно-гуанідин
Продукція O_2^- , нмоль/г·с			
мікросо-мальним ЕТЛ	15.86 ± 0.53	21.12 $\pm 0.34^*$	22.15 $\pm 0.65^*$
мітохондрі-альним ЕТЛ	14.08 ± 0.41	18.94 $\pm 0.32^*$	21.42 $\pm 0.49^{**}$
			18.56 $\pm 0.56^{**}$
			16.87 $\pm 0.61^{**}$

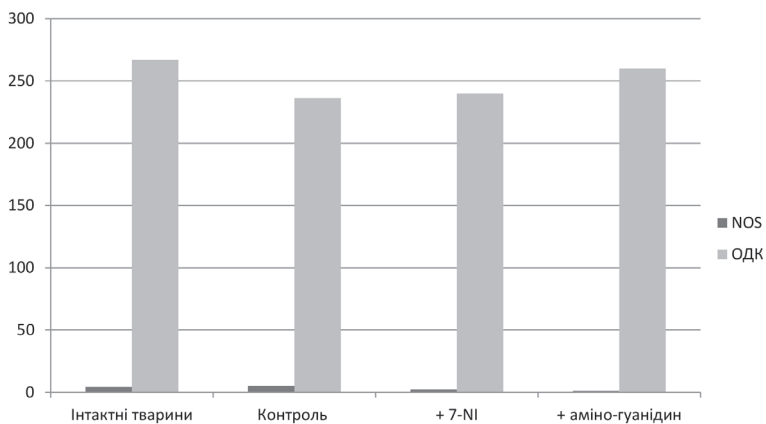


Рис. 12. Порівняльна характеристика впливу інгібіторів NOS на зміни активності ферментів NOS та орнітиндекарбоксилази в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов надлишкового надходження нітрату та фториду.

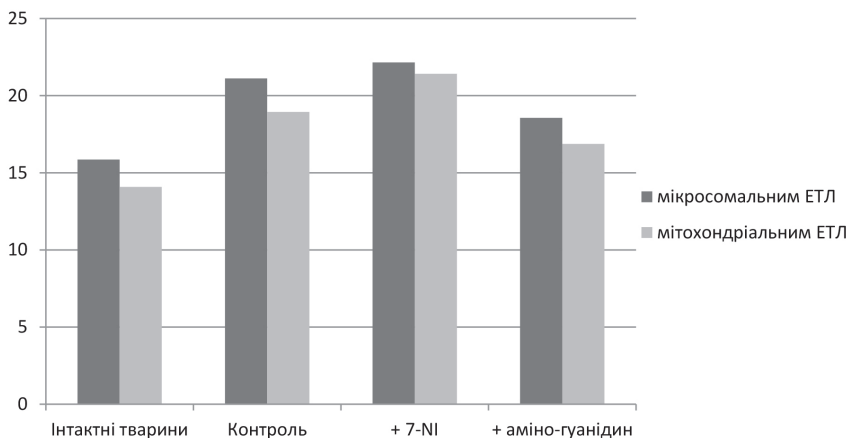


Рис. 13. Порівняльна характеристика впливу інгібіторів NOS на зміни продукції супероксидного аніон-радикала у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

мікросомальним і мітохондріальним електроннотранспортними ланцюгами, що вказує на роль NO ендогенного походження, що виробляється за участю iNOS, у активації продукції АФК у слинних залозах;

2) введення білим щурам селективного інгібітору nNOS 7-нітроіндазолу під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію підвищує продукцію у тканинах піднижньощелепних слинних залоз супероксидного аніон-радикала мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом, що вказує на протективну роль NO, що виробляється за участю nNOS, на процеси ініціації вільнорадикальних процесів у слинних залозах.

Введення селективного інгібітору nNOS 7-NI під час відтворення хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію достовірно не впливає на показники ПОЛ (табл. 8) – концентрацію ТБК-реактивів, але підвищує приріст концентрації останніх за час півторогодинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині (на 17.5%, $p < 0,01$) у порівнянні з даними четвертої серії.

Введення селективного інгібітору iNOS аміногуанідину за цих умов зменшує концентрацію у тканинах СЗ ТБК-реактивів до та після інкубації (див. табл. 9) – відповідно на 19.6% ($p < 0,01$) та 20.0% ($p < 0,001$). Тобто саме активність iNOS вносить істотний внесок у інтенсифікацію процесів ПОЛ. При цьому введення аміногуанідину також зменшує приріст концентрації ТБК-реактивів за час інкубації у залізоаскорбатному буферному розчи-

Таблиця 8
Вплив інгібіторів NOS на зміни концентрації ТБК-реактантів при інкубації гомогенату тканин піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію ($M \pm m$, $n=20$), мкмоль/г

Концентрація ТБК-реактантів	Серії дослідів			
	Інтактні тварини	Сполучене введення нітрату та фториду натрію		
		Контроль	+ 7-NI	+аміно-гуанідин
до інкубації	22.7±0.4	35.8±1.2 *	36.7±1.3 *	28.8±1.2 */**
після інкубації	30.0±1.2	50.1±1.4 *	53.5±1.6 *	40.1±1.4 */**
приріст	7.3±0.3	14.3±0.4 *	16.8±0.5 */**	11.3±0.4 */**

Таблиця 9
**Вплив інгібіторів NOS на зміни активності антиоксидантних ферментів
у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового
надходження нітрату та фториду натрію ($M \pm t$, $n=20$)**

Назва ферменту	Серії дослідів		
	Інтактні тварини	Сполучене введення нітрату та фториду натрію	
		Контроль	+ 7-NI + аміно-гуанідин
СОД, од. акт.	0.22±0.01	0.15±0.01 *	0.15±0.02 * 0.21±0.02 **
Каталаза, мкат/г	2.89±0.10	2.34±0.07 *	2.38±0.14 * 2.69±0.12 **

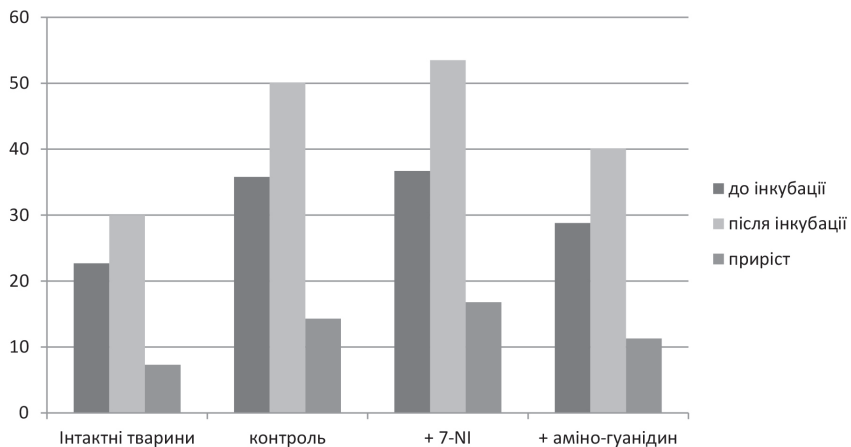


Рис. 14. Порівняльна характеристика впливу інгібіторів NOS на зміни концентрації ТБК-реактивів при інкубації гомогенату тканин піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

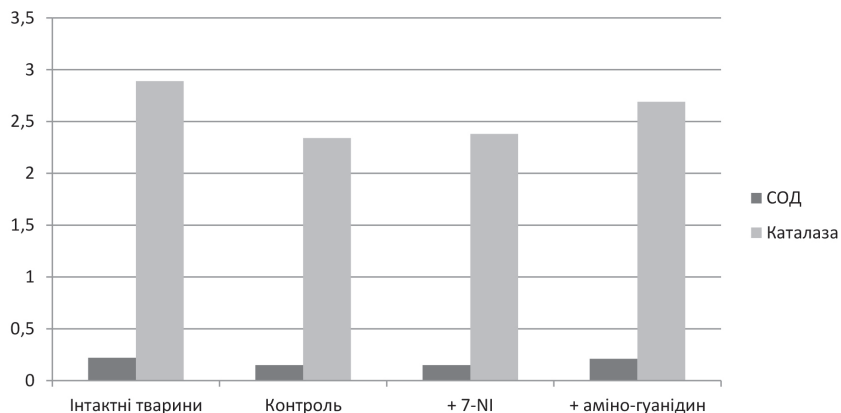


Рис. 15. Порівняльна характеристика впливу інгібіторів NOS на зміни активності антиоксидантних ферментів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

ні – на 21.0% ($p < 0,001$), що вказує на зв'язок розвитку антиоксидантної недостатності з функціонуванням іNOS та виявляє протекторну дію її інгібітору аміногуанідину.

Таким чином, 1) введення білим щурам селективного інгібітору іNOS аміногуанідину під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію обмежує у тканинах піднижньощелепних слинних залоз інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, підвищує антиоксидантний потенціал, активність антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази та каталази, що вказує на роль NO ендогенного походження, що виробляється за участю іNOS, у активації вільнорадикальних процесів та пригніченні системи антиоксидантного захисту в слинних залозах;

2) введення білим щурам селективного інгібітору nNOS 7-нітроіндазолу під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію підвищує у тканинах піднижньощелепних слинних залоз інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, знижує антиоксидантний потенціал, що вказує на протективну роль NO, що виробляється за участю nNOS, при активації вільнорадикальних процесів у слинних залозах.

NO/цГМФ-залежний шлях відіграють важливу роль у секреції великими СЗ білків і, зокрема, α -амілази. NO, який продукується у СЗ за участю nNOS, виконує сигнальну роль у процесі секреції білків у відповідь на дію аутоміметиків [27]. Цьому сприяє активація β -адренорецепторів та VIP-рецепторів [28], М-холінорецепторів

[23,28] та K_1 рецепторів [23].

Ми дослідили вплив інгібіторів NO-синтаз на активність α -амілази в гомогенаті піднижньощелепних СЗ за умов спільного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію (табл. 10).

Введення за цих умов селективного інгібітору nNOS 7-NI достовірно знижує активність α -амілази в тканинах піднижньощелепних СЗ – на 24.0% ($p < 0,001$) порівняно з даними інтактної групи та на 11.1% ($p < 0,05$) – з результатом четвертої серії.

Таким чином, 1) введення білим щурам селективного інгібітору nNOS 7-нітроіндазолу під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію достовірно знижує активність α -амілази в тка-

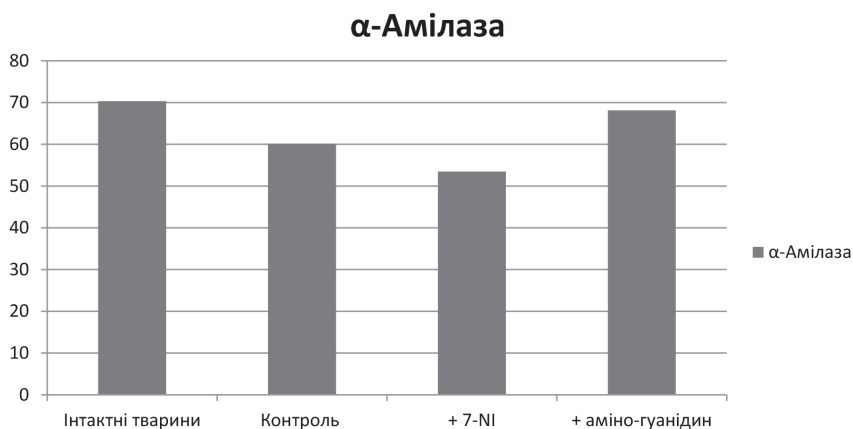


Рис. 16. Порівняльна характеристика впливу інгібіторів NOS на зміни активності α -амілази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

Таблиця 10

**Вплив інгібіторів NOS на зміни активності α -амілази у тканинах
піднижньоощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження
нітрату та фториду натрію ($M \pm m$, $n=20$)**

Назва ферменту	Серії дослідів			
	Інтактні тварини	Сполучене введення нітрату та фториду натрію		
α -Амілаза, мг/год \times г	70.32 \pm 1.97	Контроль	+ 7-NI	+ аміно-гуанідин
		60.11 \pm 1.89 *	53.45 \pm 2.14 */**	68.12 \pm 2.02 **

нинах слинних залоз, що вказує на роль nNOS у забезпеченні їхньої білоксинтезуючої функції;

2) введення білим щурам селективного інгібітору iNOS аміногуанідину під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію підвищує активність α -амілази у тканинах слинних залоз, що вказує на роль NO, що виробляється за участю iNOS, у порушенні їхньої білоксинтезуючої функції.

РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ L-АРГІНІНУ НА ОКИСНЮВАЛЬНІ ПРОЦЕСИ У ТКАНИНАХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ СПІЛЬНОГО НАДЛИШКОВОГО НАДХОДЖЕННЯ НІТРАТУ ТА ФТОРИДУ НАТРІЮ

L-аргінін (α -аміно- δ -гуанідино-валеріанова кислота) є умовно незамінною (для людини) двоосновною, катіоноактивною амінокислотою, якій наука в останні десятиліття приділяє велику увагу. Ця сполука є попередником окрім оксиду азоту ще й орнітину, цитруліну, глутамату, глутаміну, глутатіону, γ -аміномасляної кислоти, креатину, поліамінів тощо [53].

З введенням екзогенного L-аргініну пов'язано поняття «аргінінового парадоксу» [23,53]. Відомо, що NOS мають високу спорідненість до L-аргініну (Km у них знаходиться в межах 3-5 мкмоль/л), тому навряд чи вони зазнають нестачу цієї амінокислоти, оскільки внутрішньоклітинні концентрації L-аргініну обчислюються у мілімолях. Однак екзогенно-доданий L-аргінін (*in vivo*, *in situ* та *in vitro*) все ж таки виявляється здатним модулювати активність NOS. Таку дію пояснюють конкуренцією NOS і аргінази за субстрат і недоступністю внутрішньоклітинного пулу L-аргініну та близьким розташуванням NOS і переносника цієї амінокислоти [23,29,36].

З таблиці 11 видно, що, якщо сполучене введення нітрату та фториду натрію протягом 30 діб призводить до

Вплив L-аргініну на зміни активності ферментів NOS та орнітиндекарбоксилази в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов сполученого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію ($M \pm m$, $n=15$)

Назва ферменту	Серії дослідів	
	Інтактні Тварини	Сполучене введення нітрату та фториду натрію
NOS, мкмоль $[\text{NO}_2^-]$ / г.хв.	4.09 \pm 0.12	Контроль 5.18 \pm 0.21 *
Орнітиндекарбо-ксилаза, нмоль/г.хв.	267.11 \pm 7.21	Контроль 236.32 \pm 7.13 *
		+ L-аргінін 4.57 \pm 0.32
		245.19 \pm 8.23

Примітки (у табл. 11-15):

1) * – $p < 0,05$ у порівнянні з даними інтактних щурів;

2) ** – $p < 0,05$ у порівнянні з даними четвертої серії;

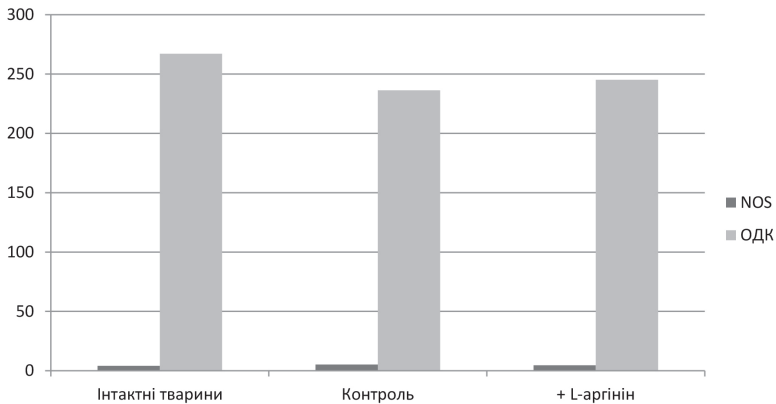


Рис. 17. Порівняльна характеристика впливу L-аргініну на зміни активності ферментів NOS та орнітиндекарбоксилази в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов сполученого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

суттєвого підвищення активності NOS та орнітиндекарбоксилази у тканинах піднижньощелепних СЗ, то при призначенні за цих умов L-аргініну достовірні зміни активності ферментів уже не спостерігаються.

Отримані нами дані не виявляють феномен «аргінінового парадоксу» при оцінці активності NOS у тканинах піднижньощелепних СЗ щурів за умов надходження L-аргініну під час відтворення бінарної інтоксикації нітратом та фторидом натрію. Проте введення L-аргініну за цих умов у певній мірі попереджує достовірне зниження активності орнітиндекарбоксилази, що, вочевидь, пов'язано з оптимізацією функціонування аргіназного шляху метаболізму цієї амінокислоти.

Введення білим щурам L-аргініну за цих умов

Таблиця 12

Вплив L-аргініну на зміни продукції супероксидного аніон-радикала у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію (M±m, n=15)

Показники	Серії дослідів	
	Інтактні тварини	Сполучене введення нітрату та фториду натрію
Продукція O_2^- , нмоль/Г·с		Контроль + L-аргінін
мікросомальним ЕТЛ	15.86 ±0.53	21.12 ±0.34 *
мітохондріальним ЕТЛ	14.08 ±0.41	17.02 ±0.54 */**

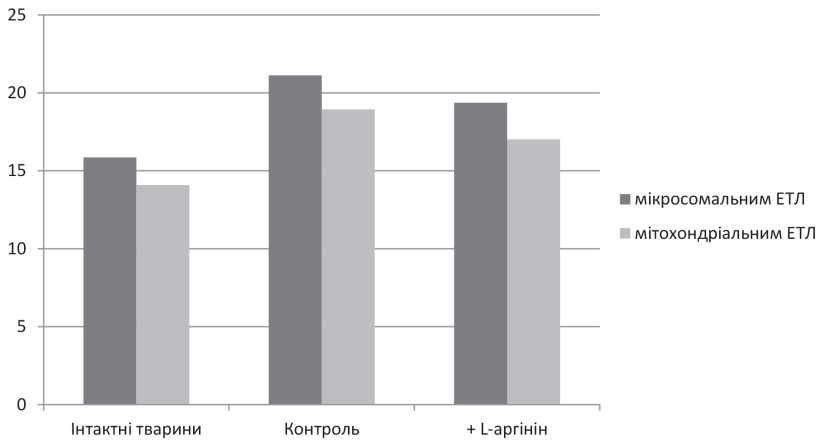


Рис. 18. Порівняльна характеристика впливу L-аргініну на зміни продукції супероксидного аніон-радикала у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

достовірно не впливає на вироблення у тканинах $\text{CЗ} \cdot \text{O}_2$ (табл. 12) мікросомальним ЕТЛ та зменшує його продукцію мітохондріальним ЕТЛ – на 10.1% ($p < 0,01$) у порівнянні з даними четвертої серії

Таким чином, введення білим щурам L-аргініну під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію знижує продукцію у тканинах піднижньощелепних слинних залоз супероксидного аніон-радикала мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом.

L-аргінін може вважатися як потенційною антиоксидантною сполукою, так і опосередковано підсилювати ВРО. Така дія, перш за все пов'язана з утворенням за участю NOS оксиду азоту.

Ми дослідили вплив субстрату NOS L-аргініну на стан ПОЛ та АО захисту в тканинах піднижньощелепних СЗ за умов бінарної 30-денної інтоксикації нітратом та фторидом натрію.

Введення тваринам L-аргініну під час відтворення хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію достовірно не позначається на концентрації ТБК-реактивів (табл. 13), але значно знижує приріст концентрації останніх за час півторогодинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині (на 11.2%, $p < 0,05$) у порівнянні з даними четвертої серії.

Це вказує на здатність L-аргініну обмежувати зниження антиоксидантного потенціалу в тканинах СЗ при дії токсичних агентів, що також підтверджується достовірним підвищенням у тканинах СЗ активності каталази (табл. 14) – 13.2% ($p < 0,05$) у порівнянні з даними четвертої серії.

Таким чином, введення білим щурам L-аргініну під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію підвищує у тканинах СЗ антиоксидантний потенціал, активність каталази, що обмежує розвиток окиснювального стресу.

Можна припустити, що L-аргінін здатний впливати на білоксинтезуючу функцію СЗ, оскільки як субстрат є субстратом NOS.

Ми дослідили вплив екзогенного L-аргініну на активність α -амілази в гомогенаті піднижньощелепних СЗ за умов спільного надлишкового надходження нітрату та фториду натрію (табл. 15).

Таблиця 13

Вплив L-аргініну на зміни концентрації ТБК-реактантів при інкубації гомогенату тканин піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію ($M \pm m$, $n=15$), мкмоль/г

Концентрація ТБК-реактантів	Серії дослідів	
	Інтакtnі тварини	Сполучене введення нітрату та фториду натрію
до інкубації	22.7±0.4	Контроль 35.8±1.2 *
після інкубації	30.0±1.2	Контроль 50.1±1.4 *
приріст	7.3±0.3	Контроль 14.3±0.4 *
		+ L-аргінін 32.6±1.7 *
		+ L-аргінін 45.3±1.8 *
		+ L-аргінін 12.7±0.5 */**

Таблиця 14

Вплив L-аргініну на зміни активності антиоксидантних ферментів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію ($M \pm m$, $n=15$)

Назва ферменту	Серії дослідів	
	Інтакtnі тварини	Сполучене введення нітрату та фториду натрію
СОД, од. акт.	0.22 ± 0.01	Контроль 0.15 ± 0.01 * 0.19 ± 0.03 + L-аргiнiн
Каталаза, мкат/г	2.89 ± 0.10	2.34 ± 0.07 * 2.65 ± 0.12 **

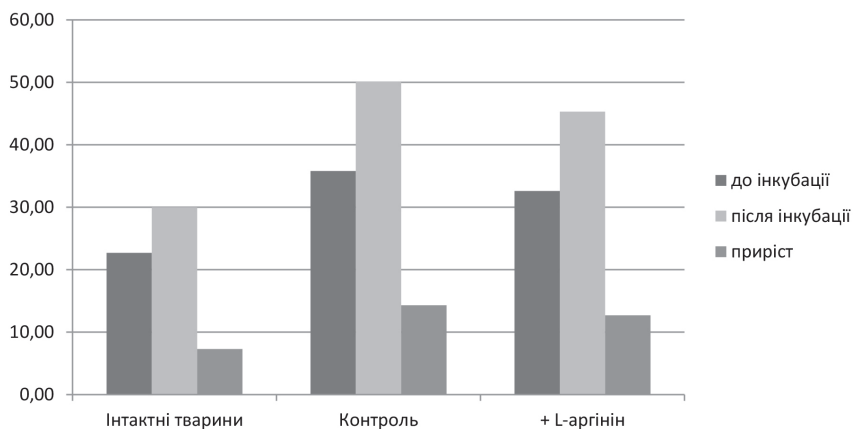


Рис. 19. Порівняльна характеристика впливу L-аргінину на зміни концентрації ТБК-реактивів при інкубації гомогенату тканин піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію

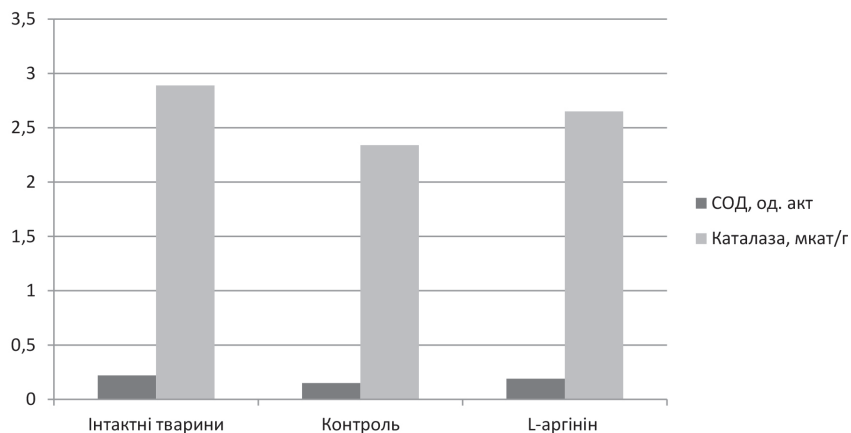


Рис. 20. Порівняльна характеристика впливу L-аргінину на зміни активності антиоксидантних ферментів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію

Таблиця 15

**Вплив L-аргініну на зміни активності α -амілази у тканинах
піднижньоощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження
нітрату та фториду натрію
($M \pm m$, $n=15$)**

Назва ферменту	Серії дослідів	
	Інтактні тварини	Сполучене введення нітрату та фториду натрію
α -Амілаза, мг/год \times г	70.32 \pm 1.97	Контроль + L-аргінін
		60.11 \pm 1.89 * 66.67 \pm 1.98 **

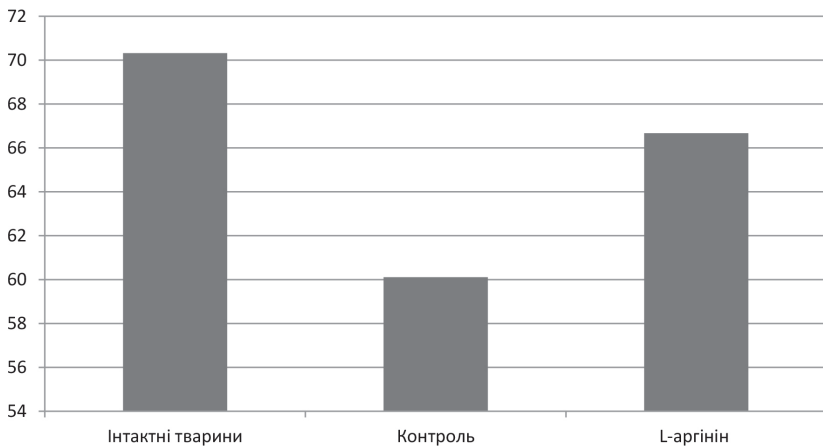


Рис. 21. Порівняльна характеристика впливу L-аргініну на зміни активності α -амілази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

Введення тваринам L-аргініну під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію достовірно підвищує активність α -амілази у тканинах піднижньощелепних СЗ – на 10.9% ($p < 0,05$) у порівнянні з даними четвертої серії.

Таким чином, введення білим щурам L-аргініну під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію суттєво покращує білоксинтезуючу функцію піднижньощелепних слинних залоз.

РОЗДІЛ 6. ВПЛИВ СКЕВЕНДЖЕРІВ ПЕРОКСИНІТРИТУ НА ОКИСНЮВАЛЬНІ ПРОЦЕСИ У ТКАНИНАХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ БЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ СПІЛЬНОГО НАДЛИШКОВОГО НАДХОДЖЕННЯ НІТРАТУ ТАФТОРИДУ НАТРІЮ

Перетворення NO з фізіологічного регулятора в токсичний агент відбувається в результаті взаємодії NO з $\cdot\text{O}_2$ і утворення пероксинітриту ($\cdot\text{ONOO}^-$), який, розпадаючись в процесі дифузії від місця його утворення на $\cdot\text{OH}$ і NO_2 , справляє істотну шкідливу дію на різні біомолекули та біомембрани.

Пероксинітрит може відновлюватися в NO за допомогою нітритредуктаз (мітохондріальної та мікросомальної). У цьому процесі беруть участь НАДН або НАДФН і флавопротеїни. В результаті нітритредуктазних реакцій не тільки знижується концентрація токсичних метаболітів, але і подовжується час життя NO.

Ми дослідили вплив скевенджерів пероксинітриту L-селенометіоніну та сечової кислоти на продукцію $\cdot\text{O}_2$ мікросомальним та мітохондріальним ЕТЛ у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов бінарної 30-денної інтоксикації нітратом тафторидом натрію (табл. 16).

Введення білим щурам L-селенометіоніну за цих умов достовірно знижує вироблення у тканинах СЗ $\cdot\text{O}_2$ мікросомальним та мітохондріальним ЕТЛ – відповідно на 23.9% ($p < 0,001$) та 14.9% ($p < 0,01$) у порівнянні з да-

Таблиця 16

Вплив сквенджерів пероксинітриту на зміни продукції супероксидного аніон-радикала у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію ($M \pm m$, $n=20$)

Серії дослідів		Сполучене введення нітрату та фториду натрію	
Показники	Інтактні тварини	Контроль	+L-селенометіонін
			+сечова кислота
Продукція O_2^- , нмоль/г·с			
мікросомальним ЕТЛ	15.86±0.53	21.12±0.34 [*]	16.07±0.69 ^{**}
мітохондрі-альним ЕТЛ	14.08±0.41	18.94±0.32 [*]	15.21±0.51 ^{**}
			18.61±0.55 ^{*/**}

Примітки (у табл. 16-19):

- 1) ^{*} – $p < 0,05$ у порівнянні з даними інтактних щурів;
- 2) ^{**} – $p < 0,05$ у порівнянні з даними четвертої серії;

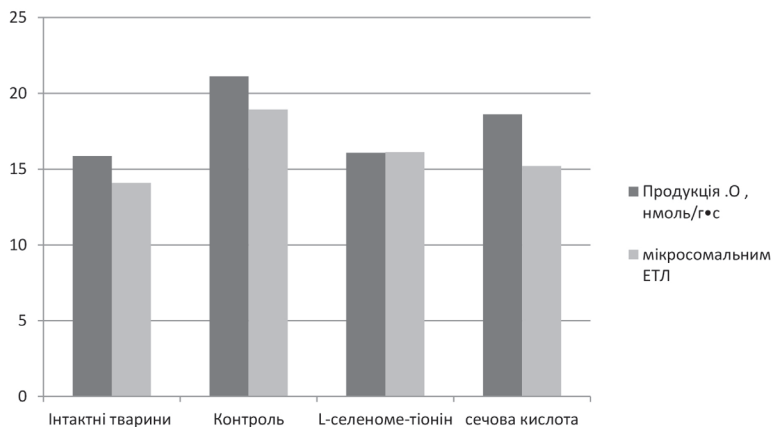


Рис. 22. Порівняльна характеристика впливу скевенджерів пероксинітриту на зміни продукції супероксидного аніон-радикала у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

ними четвертої серії.

При введенні сечової кислоти також достовірно знижується продукція у тканинах $СЗ \cdot O_2$ мікросомальним та мітохондріальним ЕТЛ – відповідно на 11.9% ($p < 0,01$) та 19.7% ($p < 0,001$) у порівнянні з даними четвертої серії.

Таким чином, 1) зростання продукції у тканинах піднижньощелепних слинних залоз супероксидного аніон-радикала мікросомальним та мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами на тлі бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію є пероксинітрит-залежним процесом;

2) введення білим щурам скевенджерів пероксинітриту (L-селенометіоніну та сечової кислоти) під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і

фторидом натрію знижує продукцію у тканинах піднижньощелепних слинних залоз супероксидного аніон-радикала мікросомальним та мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами.

Серед механізмів патогенної дії пероксинітриту є його здатність ініціювати розвиток окисного стресу. $\cdot\text{ONOO}^-$ здатний окиснювати NH- і SH-групи білків, ДНК, що може призводити до інактивації ряду ферментів (α_1 -інгібітора протеїназ, тканинного інгібітора металопротеїназ тощо) [295,317]. Пероксинітрит значно пригнічує активність Cu-Zn-СОД і Mn-СОД шляхом нітрування її тирозинового залишку, а також через зв'язування з міддю і зміною її валентності.

Ми дослідили вплив скевенджерів пероксинітриту L-селенометіоніну та сечової кислоти на стан ПОЛ та АО захисту в тканинах піднижньощелепних СЗ за умов бінарної 30-денної інтоксикації нітратом та фторидом натрію (табл. 17).

Достовірне зменшення приросту концентрації ТБК-активних сполук за час інкубації при введенні скевенджерів пероксинітриту вказує на їхню здатність обмежувати зниження антиоксидантного потенціалу в тканинах СЗ при дії токсикантів, що також підтверджується достовірним підвищенням у тканинах активності АО ферментів (табл. 18).

Таким чином, 1) зростання у тканинах піднижньощелепних слинних залоз активності ПОЛ та зниження АО потенціалу під час відтворення бінарної хронічної

Таблиця 17
Вплив сквенджерів пероксинітрититу на зміни концентрації ТБК-реактантів при інкубації гомогенату тканин піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію ($M \pm m$, $n=20$), $\mu\text{кмоль/г}$

Концентрація ТБК-реактантів	Серії дослідів			
	Інтактні тварини	Сполучене введення нітрату та фториду натрію		
		Контроль	+Іселенометіонін	+сечова кислота
до інкубації	22.7±0.4	35.8±1.2 *	27.9±1.4 */**	28.5±1.3 */**
після інкубації	30.0 ±1.2	50.1 ±1.4 *	39.4 ±2.08 */**	39.8 ±1.77 */**
приріст	7.3±0.3	14.3±0.4 *	11.5±0.6 */**	11.3±0.5 */**

Таблиця 18
Вплив сквенджерів пероксинітритру на зміни активності антиоксидантних ферментів у тканинах піднижньоощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію ($M \pm m$, $n=20$)

Назва ферменту	Серії дослідів		
	Інтактні тварини	Сполучене введення нітрату та фториду натрію	
		Контроль	+Lселенометіонін
СОД, од. акт.	0.22±0.01	0.15±0.01 *	0.22±0.01 **
Каталаза, мкат/г	2.89±0.10	2.34±0.07 *	2.74±0.13 **

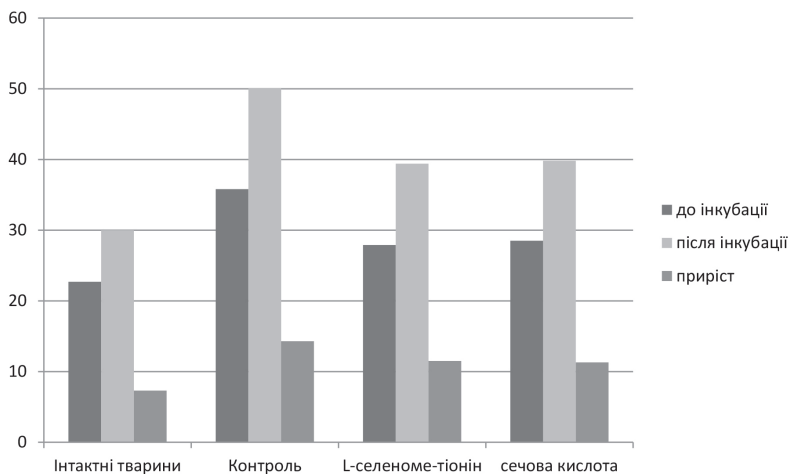


Рис. 23. Порівняльна характеристика впливу скевенджерів пероксинітриту на зміни концентрації ТБК-реактивів при інкубації гомогенату тканин піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

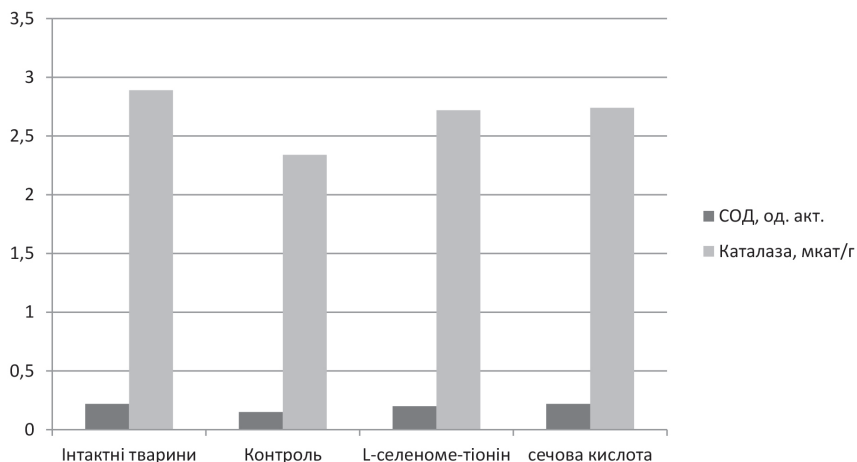


Рис. 24. Порівняльна характеристика впливу скевенджерів пероксинітриту на зміни активності антиоксидантних ферментів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

інтоксикації нітратом і фторидом натрію є пероксинітрит-залежними процесами; 2) введення білим щурам скевенджерів пероксинітриту (L-селенометіоніну та сечової кислоти) під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію знижує у тканинах піднижньощелепних слинних залоз активність ПОЛ і підвищує стан антиоксидантного захисту, що підтверджується зменшенням концентрації ТБК-активних сполук та їх приросту за час півторогодинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині, збільшення активності СОД і каталази.

В умовах нітрозативного стресу, пов'язаного з утворенням $\cdot\text{ONOO}^-$, пластичні процеси в клітинах різко знижуються внаслідок пригнічення алкілтрансферазної реакції і, отже, репарації ДНК [39]. Пошкодження ДНК активує полі(АДФ-рибоза) синтазу, що, в свою чергу, призводить до посиленого піролізу АТФ, виснаження його в клітинному фонді та зниженні біосинтезу білка. $\cdot\text{ONOO}^-$ здатний окиснювати NH- і SH-групи білків, що призводить до інактивації низки ферментів (α_1 -інгібітора протеїнази, тканинного інгібітора металопротеїнази тощо).

Введення тваринам L-селенометіоніну та сечової кислоти під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію підвищує у тканинах піднижньощелепних СЗ активність α -амілази (табл.19) – відповідно на 13.4% ($p < 0,02$) та 14.4% ($p < 0,01$) у порівнянні з даними четвертої серії.

Таблиця 19
Вплив сквенджерів пероксинітриту на зміни активності α -амілази та орнітіндекарбоксилази у тканинах піднижньоощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію ($M \pm m$, $n=20$)

Назва ферменту	Серії дослідів		
	Інтактні тварини	Сполучене введення нітрату та фториду натрію	
		Контроль	+Lселенометіонін
α -Амілаза, мг/год \times г	70.32 \pm 1.97	60.11 \pm 1.89 *	68.14 \pm 2.00 **
Орнітінде-карбоксилаза, нмоль/г.хв.	267.11 \pm 7.21	236.32 \pm 7.13 *	249.22 \pm 6.57
			68.74 \pm 1.95 **
			251.13 \pm 6.43

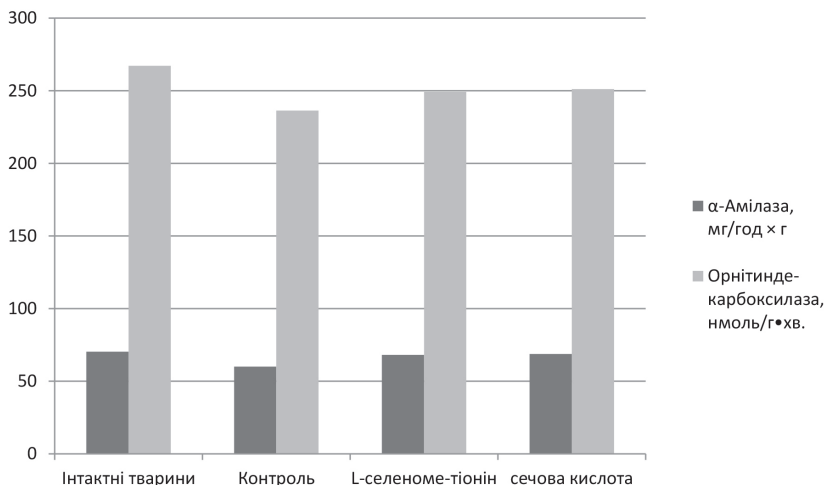


Рис. 25. Порівняльна характеристика впливу скевенджерів пероксинітриту на зміни активності α-амілази та орнітиндекарбоксилази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

Таким чином, введення білим щурам селективного скевенджерів пероксинітриту (L-селенометіоніну та сечової кислоти) під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію суттєво покращує білоксинтезуючу функцію піднижньощелепних слинних залоз.

РОЗДІЛ 7. ВПЛИВ ПЕКТИНУ ТА ПЕКТИНОВМІСНИХ ПРОДУКТІВ НА ОКИСНЮВАЛЬНІ ПРОЦЕСИ У ТКАНИНАХ СЛИННИХ ЗАЛОЗ БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ СПІЛЬНОГО НАДЛИШКОВОГО НАДХОДЖЕННЯ НІТРАТУ ТА ФТОРИДУ НАТРІЮ

Пектинові речовини – це складні ефіри полігалактуранової кислоти та метилового спирту. Поліуроніди, що складаються головним чином із залишків галактуранової кислоти, з'єднані α -(1-4)-глікозидним зв'язком. У клітинних стінках рослин, утворених з целюлози, вони разом з геміцелюлозами виконують структурні функції, є цементуючим матеріалом цих стінок, об'єднують клітини в єдине ціле в тому чи іншому органі рослин. Високомолекулярні лінійні біополімери, присутні в розчинній (розчинний пектин) або нерозчинній (протопектин) формі у всіх наземних рослинах та у низці водоростей. Особливо багато пектинових речовин у фруктах, ягодах, стеблах (льон), коренеплодах (цукровий буряк), дещо менше – у зерні [45,73].

У тканинах піднижньощелепних СЗ щурів, яким вводили яблучний пектин під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію, активність сумарних NOS на 12.4% ($p < 0,05$) поступається, а активність орнітиндекарбоксилази на 11.0% ($p < 0,05$)

Таблиця 20

Вплив пектину та пектинової кислоти на зміни активності ферментів NOS та орнітиндекарбоксілази в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов сполученого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію ($M \pm m$, $n=20$)

Назва ферменту	Серії дослідів		
	Інтактні тварини	Сполучене введення нітрату та фториду натрію	Контроль
NOS, мкмоль $[\text{NO}_2^-]$ / г·хв.	4.09±0.12	5.18±0.21 *	4.76±0.27
Орнітиндекар-боксілаза, нмоль/г·хв.	267.11±7.21	262.38±6.89 **	258.02±7.02

Примітки (у табл. 20-24):

- 1) * – $p < 0,05$ у порівнянні з даними інтактних щурів;
- 2) ** – $p < 0,05$ у порівнянні з даними четвертої серії;

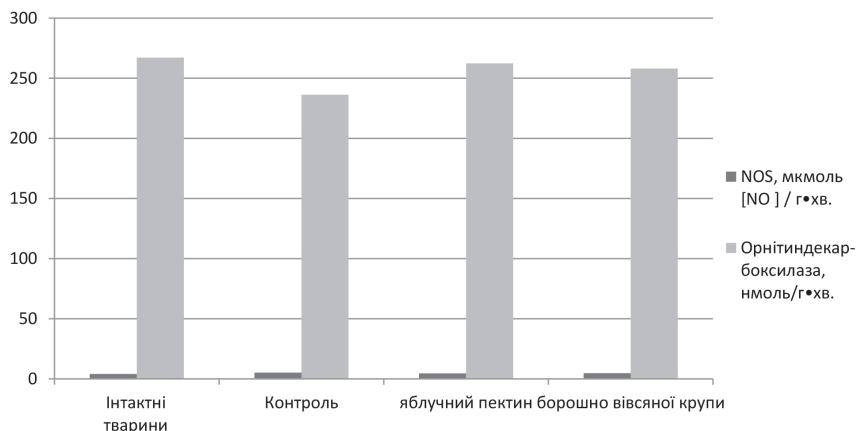


Рис. 26. Порівняльна характеристика впливу пектину та пектиновмісних продуктів на зміни активності ферментів NOS та орнітиндекарбоксілази в піднижньощелепних слинних залозах щурів за умов сполученого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

перевищує величини відповідних показників у четвертій серії дослідів (табл. 20).

Це, вочевидь, пов'язано зі зменшенням надходження токсикантів у організм через наявність у пектині сорбційних властивостей [43]. Зменшення концентрації фторидів і нітратів у організмі (у відношенні останній важливе значення має обмеження їх ентеро-саліварного переносу [17]), очевидно, попередує дизрегуляційні розлади циклу оксиду азоту (обмежується пригнічення фторид-іонами аргіназної активності, відновлюється функціонування NOS за принципом негативного зворотного зв'язку при утворенні додаткової кількості NO з екзогенних попередників).

Таким чином, введення білим щурам яблучного

пектину під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію запобігає розвитку дизрегуляторних розладів ауторегуляції рівня NO в організмі (циклу оксиду азоту), що виявляється у попередженні надмірної активації у тканинах піднижньощелепних слинних залоз NOS та пригнічення ферментів аргіназного шляху метаболізму L-аргініну (орнітин-декарбоксилази).

Ми дослідили вплив пектину та пектиновмісних продуктів на продукцію $\cdot O_2$ мікросомальним та мітохондріальним ЕТЛ у тканинах піднижньощелепних СЗ за умов бінарної 30-денної інтоксикації нітратом та фторидом натрію (табл. 21).

Введення за цих умов білим щурам яблучного пектину та додавання до раціону тварин пектиновмісного борошна вівсяної крупи достовірно не впливає на вироблення у тканинах СЗ $\cdot O_2$ мікросомальним ЕТЛ та зменшує його продукцію мітохондріальним ЕТЛ – відповідно на 7.9% ($p < 0,02$) та 6.7% ($p < 0,02$) у порівнянні з даними четвертої серії.

Таким чином, введення білим щурам пектину та пектиновмісних продуктів під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію знижує продукцію у тканинах піднижньощелепних слинних залоз супероксидного аніон-радикала мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом.

Ми дослідили вплив пектину та пектиновмісних продуктів на стан ПОЛ та АО захисту в тканинах під-

Таблиця 21

Вплив пектину та пектиновмісних продуктів на зміни продукції супероксидного аніон-радикала у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію ($M \pm m$, $n=20$)

Показники	Серії дослідів		
	Інтактні тварини	Сполучене введення нітрату та фториду натрію	
Продукція $\cdot O_2^-$, нмоль/Г·с	15.86±0.53	Контроль	+ борошно вівсяної крупи
		21.12±0.34 *	+ яблучний пектин
мікросомаль-ним ЕТЛ	14.08±0.41	18.94±0.32 *	20.73±0.68 *
мітохондрі-альним ЕТЛ		17.45±0.37 */**	17.68±0.34 */**

Таблиця 22
Вплив пектину та пектиновмісних продуктів на зміни концентрації ТБК-реактантів при інкубації гомогенату тканин піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію ($M \pm m, n=20$), мкмоль/г

Концентрація ТБК-реактантів	Серії дослідів			
	Інтактні тварини	Сполучене введення нітрату та фториду натрію		
		Контроль	+ яблучний пектин	+ борошно вівсяної крупи
до інкубації	22.7±0.4	35.8±1.2 *	29.8±1.4 */**	30.9±1.3 */**
після інкубації	30.0±1.2	50.1±1.4 *	42.6±1.32 */**	44.6±2.25 *
приріст	7.3±0.3	14.3±0.4 *	12.8±0.4 */**	13.7±0.7 *

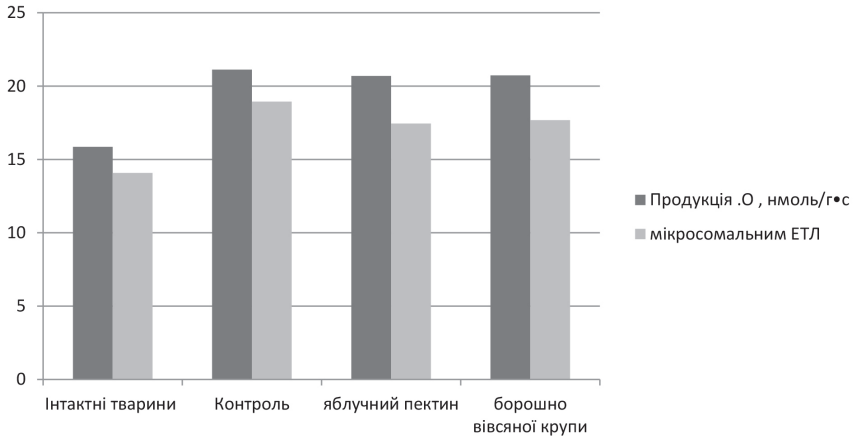


Рис.27. Порівняльна характеристика впливу пектину та пектиновмісних продуктів на зміни продукції супероксидного аніон-радикала у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

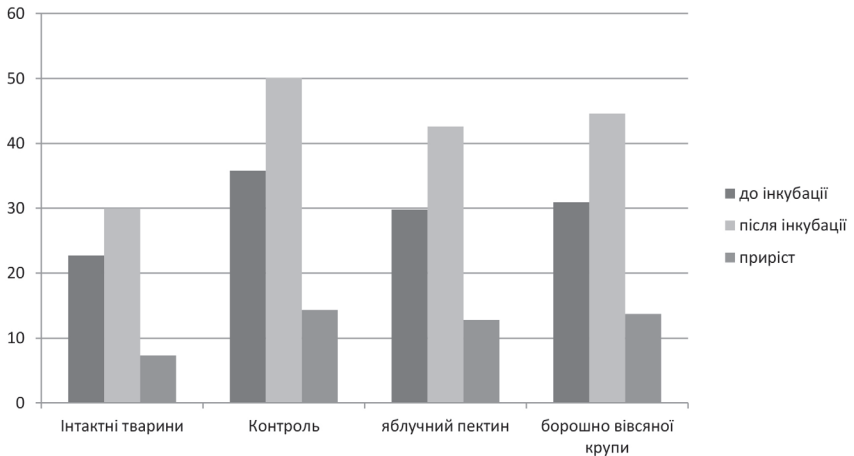


Рис.28. Порівняльна характеристика впливу пектину та пектиновмісних продуктів на зміни концентрації ТБК-реактивів при інкубації гомогенату тканин піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

нижньощелепних СЗ за умов бінарної 30-денної інтоксикації нітратом та фторидом натрію (табл. 22).

Введення тваринам яблучного пектину за цих умов достовірно зменшує концентрацію ТБК-реактантів до інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині – на 16.8% ($p < 0,01$) – та після інкубації – на 15.0% ($p < 0,01$) – у порівнянні з даними четвертої серії. Це вказує на обмеження активності ПОЛ при введенні пектину. При цьому виявляється зниження величини приросту концентрації ТБК-активних сполук за час півторогодинної інкубації у прооксидантному залізоаскорбатному буферному розчині (на 10.5%, $p < 0,05$) у порівнянні з даними четвертої серії.

Здатність яблучного пектину обмежувати зниження антиоксидантного потенціалу в тканинах СЗ при дії токсичних агентів також підтверджується достовірним підвищенням у тканинах СЗ активності АО ферментів (табл. 23) – СОД і каталази – відповідно на 40.0% ($p < 0,02$) та 13.7% ($p < 0,05$) у порівнянні з даними четвертої серії.

Таким чином, введення білим щурам яблучного пектину та пектиновмісного борошна вівсяної крупи під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію обмежує у тканинах піднижньощелепних слинних залоз активність ПОЛ. Введення тваринам яблучного пектину суттєво підвищує в цих тканинах антиоксидантний потенціал, активність СОД і каталази.

Ми дослідили вплив екзогенного пектину та пектиновмісних продуктів на активність α -амілази в гомогенаті піднижньощелепних СЗ за умов спільного над-

Таблиця 23

Вплив пектину та пектиновмісних продуктів на зміни активності антиоксидантних ферментів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрагу та фториду натрію ($M \pm m, n=20$)

Назва ферменту	Серії дослідів		
	Інтактні тварини	Сполучене введення нітрагу та фториду натрію	
		Контроль	+ яблучний пектин + борошно вівсяної крупи
СОД, од. акт.	0.22±0.01	0.15±0.01 *	0.21±0.02 **
Кагалаза, мкаг/г	2.89±0.10	2.34±0.07 *	2.43±0.15 *

Таблиця 24

Вплив пектину та пектиновмісних продуктів на зміни активності α -амілази у тканинах піднижньощелепних стінних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію ($M \pm m$, $n=20$)

Назва ферменту	Серії дослідів		
	Інтактні тварини	Сполучене введення нітрату та фториду натрію	
		Контроль	+ яблучний пектин
α -Амілаза, мг/год \times г	70.32 ± 1.97	$60.11 \pm 1.89^*$	$66.81 \pm 1.94^{**}$
			$66.18 \pm 1.9^{**}$

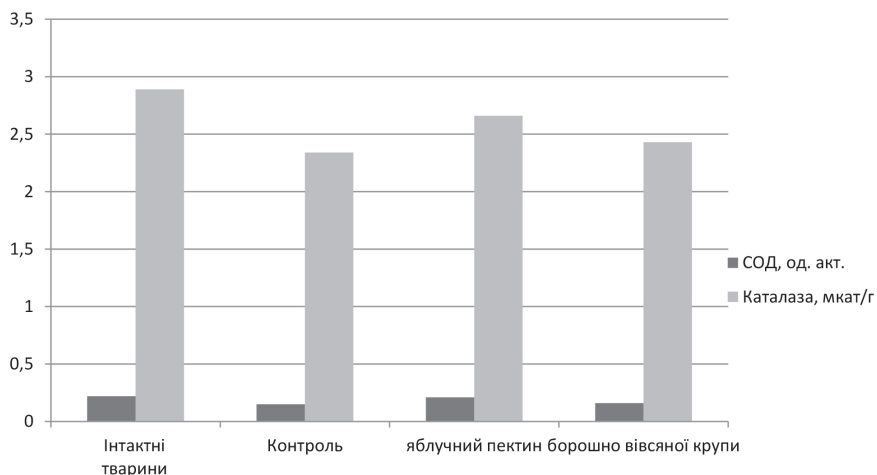


Рис.29. Порівняльна характеристика впливу пектину та пектиновмісних продуктів на зміни активності антиоксидантних ферментів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

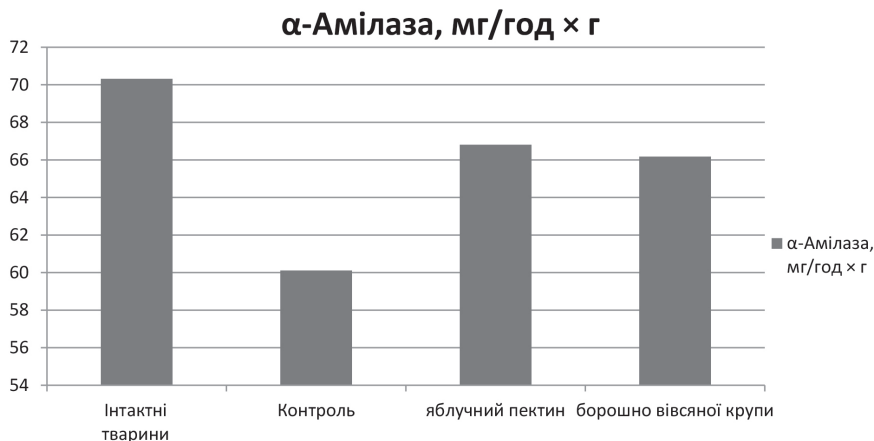


Рис.30. Порівняльна характеристика впливу пектину та пектиновмісних продуктів на зміни активності α -амілази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов надлишкового надходження нітрату та фториду натрію.

лишкового надходження нітрату та фториду натрію (табл. 24).

Введення тваринам яблучного пектину та пектиновмісного борошна вівсяної крупи під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію достовірно підвищує активність α -амілази у тканинах піднижньощелепних СЗ – відповідно на 11.1% ($p < 0,05$) та 10.1% ($p < 0,05$) у порівнянні з даними четвертої серії.

Таким чином, введення білим щурам пектину та пектиновмісних продуктів під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію покращує білоксинтезуючу функцію піднижньощелепних слинних залоз.

ВИСНОВКИ

1. 30-денне введення фториду натрію поряд з нітратом натрію змінює характер реагування у тканинах піднижньощелепних слинних залоз конкурентних NO-синтазних і аргіназних шляхів метаболізму L-аргініну: типове для ізольованого призначення нітрату натрію пригнічення активності сумарних NO-синтаз змінюється на їх гіперактивацію, активність орнітиндекарбоксилази суттєво зменшується.

2. За умов 30-денної бінарної інтоксикації нітратом і фторидом натрію у тканинах піднижньощелепних слинних залоз істотно підвищується продукція супероксидного аніон-радикала мікросомальним та мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами, що перевищує відповідні дані при ізольованому введенні нітрату та фториду натрію. При цьому виявляється суттєва активація процесів пероксидного окиснення ліпідів при зниженні антиоксидантного потенціалу, порушується білоксин-тезуюча функція слинних залоз.

3. Введення щурам селективного інгібітору iNOS аміногуа-нідину, під час відтворення поєднаної 30-денної інтоксикації нітратом та фторидом натрію, підвищує у тканинах піднижньощелепних слинних залоз активність орнітиндекарбоксилази, що відображає роль NO ендогенного походження, що виробляється за участю iNOS, у регуляції (пригніченні) активності цього ферменту.

4. Аплікація щурам селективного інгібітору iNOS аміногуанідину, під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію, зменшує продукцію у тканинах піднижньощелепних слинних залоз супероксидного аніон-радикала мікросомальним і мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами, обмежує інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, підвищує антиоксидантний потенціал, активність антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази) та α -амілази, що вказує на роль NO ендogenousного походження, що виробляється за участю iNOS, у стимулюванні продукції активних форм кисню, активації вільнорадикальних процесів, пригніченні системи антиоксидантного захисту та порушенні білоксинтезуючої функції слинних залоз.

5. Селективний інгібітор nNOS 7-нітроіндазол, введений під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію, підвищує продукцію у тканинах піднижньощелепних слинних залоз супероксидного аніон-радикала мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом, інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, знижує антиоксидантний потенціал та активність α -амілази, що вказує на протективну роль NO, що виробляється за участю nNOS, при активації у слинних залозах вільнорадикальних процесів та порушенні біосинтезу білка.

6. Введення щурам L-аргініну під час відтворення бінарної інтоксикації нітратом та фторидом натрію

достовірно не впливає на активність NOS у тканинах піднижньощелепних слинних залоз (феномен «аргінінового парадоксу» відсутній), проте попереджує достовірне зменшення активності орнітиндекарбоксілази, знижує продукцію супероксидного аніон-радикала мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом, підвищує антиоксидантний потенціал, активність каталази та покращує білоксинтезуючу функцію слинних залоз.

7. Порушення вільнорадикальних процесів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз на тлі бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію є пероксинітрит-залежними. Введення щурам скевенджерів пероксинітриту (L-селенометіоніну та сечової кислоти) за цих умов знижує продукцію супероксидного аніон-радикала (мікросомальним і мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами) та активність пероксидного окиснення ліпідів, покращує стан антиоксидантного захисту та білоксинтезуючої функції слинних залоз.

8. Додавання до раціону щурам яблучного пектину під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію запобігає розвитку розладів ауторегуляції рівня NO в організмі (циклу оксиду азоту), що виявляється у попередженні надмірної активації у тканинах піднижньощелепних слинних залоз NO-синтаз та пригнічення ферментів аргіназного шляху метаболізму L-аргініну (орнітиндекарбоксілази).

9. Яблучний пектин та пектинові продукти (борошно вівсяноїкруп), додані до раціону білих щурів під час відтворення бінарної хронічної інтоксикації нітратом і фторидом натрію, знижують продукцію у тканинах піднижньощелепних слинних залоз супероксидного аніон-радикала мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом, обмежують пероксидне окиснення ліпідів, покращують їх білоксинтезуючу функцію. Введення до корму тваринам яблучного пектину суттєво підвищує в цих тканинах антиоксидантний потенціал, активність супероксиддисмутази та каталази.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Богданов, О. В. Роль компонентів системи оксиду азоту у патогенезі ушкодження пародонта щурів за умов сполученого надлишкового надходження нітрату та фториду натрію./ О. В. Богданов, (дисертація).Харків:Харківський нац. мед. університет- 2018/- С.173
2. Батухіна І.В. Пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантний захист у тканинах органів травлення щурів при дії відпрацьованого моторного масла на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію / І.В. Батухіна // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол.академії. – 2008. – Т.8, №4. – Ч.2. – С. 74-77.
3. Белікова І.В. Організаційні питання ранньої профілактики стоматологічних захворювань дитячого населення ендемічного регіону / І.В. Белікова // Пробл. екол. та мед. – 2009. – №1-2. – С. 36-39.
4. Волобуєва О.В. Механізми патогенного впливу надлишкової кількості оксиду азоту на енергетичний метаболізм втканинах слинних залоз / О.В. Волобуєва, А.І. Березнякова // X читання ім. В.В. Підвисоцького : бюл., 26-27 травня 2011 р. – Одеса, 2011. – С. 34-35.

5. Горішна О.В. Клініко-патогенетичні механізми формування порушень стану здоров'я дітей в умовах нітратного забруднення навколишнього середовища та шляхи їх профілактики і реабілітації : дис. д-ра мед. наук : 14.01.10 / Горішна Ольга Василівна. – Полтава, 2002. – 299 с.
6. Горішна О.В. Нітратно-нітритне забруднення продуктів харчування: Методи, які сприяють його зниженню / О.В.Горішна // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2002. – Т.2, №1. – С. 6-8.
7. Гричан Н. Взаємодія Ca^{2+} -транспортних систем плазматичної мембрани та мембрани внутрішньоклітинних депо Ca^{2+} в ацинарних клітинах підщелепної слинної залози / Н. Гричан, О. Копач, Р. Макаровська [та ін.] // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. біол. – 2010. – Вип. 53. – С. 167-180.
8. Гричан Н.Я. Екзогенні пурини регулюють функціональну активність підщелепної слинної залози / Н.Я. Гричан, О.В. Копач, Н.В. Войтенко, Н.В. Федірко // Фізіол. журн. – 2008. – Т. 54, №2. – С. 114-115.
9. Гричан Н.Я. Роль пуринорецепторів у регуляції слиновиділення підщелепною слинною залозою щурів / Н.Я. Гричан, Н.В. Федірко // Експерим. та клін. фізіол. і біохім. – 2008. – №1. – С.11-22.
10. Денисенко С.В. Роль перекисного окислення

- ліпідів у крові тварин серед механізмів токсичної дії нітрату натрію / С.В.Денисенко, М.В.Денисенко, С.Б.Передера // Вісн. Полтав- ської держ. агр. акад. – 2005. – №2. – С. 69-71..
11. Дробінська О. Вплив L-аргініну на ураження в слизовій оболонці шлунка, спричинені серотоніном / О. Дробінська, Л. Остапченко, О. Цирюк [та ін.] // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. біол. – 2004. – Вип. 38. – С . 201-204.
 12. Заячківська О.С. Значення ендогенних біорегуляторів сли- ни у формуванні езофагопротекції за умов експерименталь- ного пошкодження стравоходу / О.С. Заячківська // Сучас- на гастроентерологія. – 2006. – № 4. – С. 65-71.
 13. Заячківська О.С. Значення NO-опосередкованого механіз- му резистентності слизової стравоходу / О.С. Заячківська // Укр. мед. альманах. – 2006. – Т.9, №6. – С. 48-49.
 14. Заячківська О.С. Мультифункціональна роль оксиду азоту в стресіндукованих ураженнях слизової оболонки ротової порожнини (експериментальне моделювання) / О.С. Заяч- ківська, О.М. Гаврилюк, Л.В. Паніна [та ін.] // Експерим. та клініч. фізіол. і біохім. – 2006. – № 1. – С. 41-
 15. Іщейкіна Ю.О. Гігієнічні основи профілактики хвороб сис- теми кровообігу серед населення

- регіонів з несприятливими соціально-екологічними умовами життєдіяльності: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.02.01 “Гігієна та професійна патологія” / Ю.О. Іщейкіна. – Донецьк, 2010. – 36 с.
16. Кишко Т.О. Аргинин: біологічне действие, влияние на синтез оксида азота / Т.О. Кишко, С.Г. Шандренко, Н.П. Дмитренко // Журн. АМН України. – 2008. – Т. 14, № 1. – С.150-158.
17. Кметь Т.І. Гігієнічне значення комбінованої дії ні-трату натрію та хлориду кадмію з урахуванням вікових особливостей та характеру метаболізму: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.02.01 “Гігієна” / Т.І. Кметь. – К., 2006. – 20 с.
18. Коваленко О.В. Морфофункціональні зміни піднижньощелепної залози щурів за умов відтворення хронічного травматичного сіалоаденіту та введення L-селенометіоніну / О.В. Коваленко, Г.А. Єрошенко, В.О. Костенко // Світ мед. та біол. – 2012. – №1. – С. 125-129.
19. Коваленко О.В. Участь NO-синтаз і пероксинітриду в патогенезі експериментального травматичного сіалоаденіту: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.04 “Патологічна фізіологія” / О.В. Коваленко. – Харків, 2012. – 21 с.

20. Коваленко О.В. NO-залежні зміни вмісту та співвідношення аденіннуклеотидів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення травматичного сіалоаденіту / О.В. Коваленко, В.О. Костенко // Вісн. пробл. біол. і мед. – 2011. – №4. – С. 106-110.
21. Коваленко О.В. NO-залежні зміни продукції супероксидного аніон-радикала в піднижньощелепних слинних залозах за умов експериментального травматичного сіалоаденіту / О.В. Коваленко, В. О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол.академії. – 2011. – Т.11, №2. – С. 42-45.
22. Коваленко О.В. NO-залежні зміни процесів пероксидногоокисненняліпідівтаантиоксидантного захисту у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення травматичного сіалоаденіту / О.В. Коваленко, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2011. – Т.11, №4 (Ч.2). – С. 153-157.
23. Коник У.В. Вплив інтервального гіпоксичного тренування і олії амаранту на окисний метаболізм при хронічній фтористій інтоксикації та дії іонізуючого випромінювання : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 03.00.13 “Фізіологія людини і тварин” / У.В. Коник. –К., 2003. – 20 с.

24. Костенко А.Г. Зміна активності антиоксидантного захисту і процесів перекисного окислення ліпідів у тканинах тонкого кишечника і печінці при фтористій інтоксикації та радіації / А.Г.Костенко, А.В. Міщенко // Одеськ. мед. журн. – 2000. – № 6. – С. 13-15.
25. Костенко А.Г. Зміна тканинного дихання й окисного фосфорилування в тканинах тонкого кишечника і печінки білих пацюків під впливом фтористої інтоксикації та радіації / А.Г.Костенко, А.В. Міщенко // Вісн. Вінницьк. держ. мед. ун-ту. – 2001 – Т. 5, № 2. – С. 329-331.
26. Костенко В.О. Механізми ауторегуляції утворення окси-ду азоту в організмі ссавців та їх порушення при розвитку патологічних процесів / В.О. Костенко, Н.В. Соловйова, О.В. Коваленко [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2011. – Т.11, №3. – С. 150-154.
27. Костенко В.О. Механізми порушення окисних процесів у тканинах при надлишковому утворенні оксиду азоту з екогенних попередників / В.О. Костенко, А.Г. Костенко, С.В. Денисенко [та ін.] // Клін. та експ. патол. – 2004. – Т.3, № 2(Ч.1). – С. 202-204.
28. Лаврушенко Л.Ф. Довкілля, токсиканти у харчових продуктах та стан окисних процесів в організмі / Л.Ф. Лаврушенко // Експрес – новини: наука,

- техніка, виробництво. – 1998. – № 9-10. – С. 13 -14.
29. Лаврушенко Л.Ф. Окисні процеси в мітохондріях під впливом ксенобіотиків та їх аліментарна корекція : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра біол. наук : спец. 03.00.04 “Біохімія” / Л.Ф. Лаврушенко. – К., 1998. – 32 с.
30. Левков А.А. Енергетичний обмін у тканинах тонкої кишки за умов її гострої непрохідності та зміни функціональної активності NO-синтаз / А.А. Левков // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2009. – Т.9, №2. – С. 86-90.
31. Левков А.А. NO-залежні зміни метаболізму біополімерів сполучної тканини в тканинах тонкої кишки за умов гострої тонкокишкової непрохідності / А.А. Левков, В.О. Костенко // Загал. патол. та патол. фізіол. – 2010. – Т.5, № 3. – С. 65-70.
32. Левков А.А. NO-залежні зміни продукції супероксидного аніон-радикала в тканинах тонкої кишки за умов її гострої непрохідності / А.А. Левков, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2010. – Т.10, №1. – С. 43-48.
33. Луговський С.П. Обґрунтування механізмів захисної дії композиції яблучних пектинів в кишечнику щурів при свинцевій інтоксикації / С.П. Луговський // Актуальні проблеми транспортної

- медицини. – 2008. – № 3. – С. 131- 140.
34. Луценко Б.О. Зміни окисного метаболізму у тканинах шлунка білих щурів за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію / Б.О. Луценко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2007. – Т.7, №3. – С.174-176.
35. Луценко Б.О. Стан протективних білків слизової оболонки шлунку білих щурів за умов хронічної інтоксикації нітратомнатрію / Б.О. Луценко // Світ медицини та біології. – 2007. – №2. – С.26-28.
36. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Л.В.Беркало, О.В.Бобович, Н.О.Боброва та ін.] ; За ред. І.П.Кайдашева. – Полтава, 2003. – 320 с.
37. Мойбенко О.О. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань / О.О. Мойбенко, В.Ф. Сагач, М.М. Ткаченко [та ін.] // Фізіол. журн. – 2004. – Т.50, №1. –С. 11-30.
38. Романенко О.Г. Роль метаболітів оксиду азоту в патогенезі запальних захворювань тканин порожнини рота і шлунково-кишкового тракту / О.Г. Романенко, І.В. Ковач, О.І. Руденко, І.А. Кленіна // Вісн. пробл. біол. і мед. – 2010. – № 3. – С. 37-41.
39. Санітарно-епідеміологічна ситуація в Полтавській області в 2005 році / за ред. В.Ф.Шаповала та ін. –

Полтава, 2006. –221 с.

40. Смоляр В.І. Нітрати, нітрити та нітросоаміни у харчових продуктах і раціонах [Електронний ресурс] / В.І. Смоляр, О.І. Циганенко, Г.І. Петрашенко // Проблеми харчування. –2007. – №3. – Режим доступу до журн. : http://www.medved.kiev.ua/arh_nutr/art_2007/n07_3_5.htm
41. Сорокман Т.В. Роль монооксиду нітрогену в розвитку гастродуоденальної патології / Т.В. Сорокман, Д.Р. Андрійчук, С.В. Сокольник, О.В. Макарова // Буковинськ. мед. вісн. – 2009. – Т. 13, №1. – С. 136-139.
42. Фартушна А.М. NO-залежні зміни окиснювального метаболізму у тканинах ясен білих щурів за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію / А.М. Фартушна, В.О. Костенко // Прobl. екол. та мед. – 2012. – Т.16, №3-4. – С. 48-51.
43. Фартушна А.М. NO-залежні зміни сполучнотканинних структур ясен білих щурів за умов хронічної інтоксикації нітратом натрію / А.М. Фартушна, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2012. – Т.12, №1-2. – С. 215-218.
44. Чайковська І.В. Роль порушень метаболізму оксид азоту в патогенезі хронічного генералізованого пародонтиту / І.В. Чайковська // Арх. клін. та експерим. мед. – 2008. – Т. 17, №2. – С.226-228.

45. Чоні І.В. Використання біологічно активних компонентів соусів на емульсійній основі (борошна пшеничного, з перлових та вівсяних крупів і пектину) під час хронічної свинцевої інтоксикації в ході експерименту / І.В. Чоні // Вісн.ДонДУЕТ : Сер. Технічні науки. – 2005. – №1. – С. 39-45.
46. Чоні І.В. Профілактичний вплив біологічно активних компонентів соусів на емульсійній основі (пектину, борошна з пшеничної, перлової та вівсяної круп) при хронічній нітратній інтоксикації / І.В. Чоні, В.П. Лисак, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2004. – Т.4, №2. – С.28-30.
47. Щириков О.В. Зміни окиснювальних процесів в крові та аорті хом'яків за умов моделювання холестеринового атероартеріосклерозу та хронічної інтоксикації нітратом натрію / О.В. Щириков // Світ медицини та біології. – 2007. – №2. – С. 32-36.
48. Щириков О.В. NO-синтазний механізм регуляції продукції супероксидного аніон-радикала в аорті хом'яків за умов експериментального атероартеріосклерозу на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію / О.В.Щириков, О.І. Цебржинський // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2007. – Т.7, №3. – С. 182-184.

49. Янчук В.В. Динаміка змін поведінкових реакцій та їх структури у інфантильних щурів при ізольованій та комбінованій нітратно-свинцевій інтоксикації / В.В. Янчук, Л.І. Власик // Совр. пробл. токсикол. – 2002. – №4. – С. 26-39.
50. Jianlin H. Chemical Aspects of Human and Environmental Overload with Fluorine/ H. Jianlin, K. Loránd, M. Attila, M. Ponikvar-Svet, D. Mark Sedgwick, R Raquel [et al.]// Chemical Reviews -2021-V 121 №8. – P. 4678-4742
51. Anuradha C.D. Oxidative damage to mitochondria is a preliminary step to caspase-3 activation in fluoride-induced apoptosis in HL-60 cells / C.D. Anuradha, S. Kanno, S. Hirano // Free Radic Biol Med. – 2001. – V.31. – P. 367-373.
52. Badawi A.F. Salivary nitrate, nitrite and nitrate reductase activity in relation to risk of oral cancer in Egypt / A.F. Badawi, G. Hosny, M. el-Hadary, M.H. Mostafa // Dis Markers. – 1998. – V.14, №2. – P. 91-97.
53. Björne H.H. Nitrite in saliva increases gastric mucosal blood flow and mucus thickness / H.H. Björne, J. Petersson, M. Philipson [et al.] // J Clin Invest. – 2004. – V.113, №1. – P. 106-114.
54. Bode-Boger S.M. The L-arginine paradox: Importance of the L-arginine/asymmetrical dimethylarginine ratio / S.M. Bode-Boger, F. Scalera, L.J. Ignarro // Pharmacol Ther. – 2007. – V.114, № 3. – P. 295-306.

55. Boger R. The pharmacodynamics of L-arginine / R. Boger // *J Nutr.* – 2007. – V. 137, № 6. – P. 1650-1655.
56. Boros I. Fluoride concentrations of unstimulated whole and la-bial gland saliva in young adults after fluoride intake with milk / I. Boros, P. Keszler, J. Bánóczy // *Caries Res.* – 2001. – V. 35, №3. – P. 167-172.
57. Ellen G. Volatile N-nitrosamines, nitrate and nitrite in urine and saliva of healthy volunteers after administration of large amounts of nitrate / G. Ellen, P.L. Schuller, E. Bruijns [et al.] // *N-nitroso-compounds: occurrence and biological effects* : IARCScientific Publ. – 1982. – № 41. – P. 365-378.
58. Fischer H. Expression of constitutive nitric oxide synthase in rat and human gastrointestinal tract / H. Fischer, J.C. Becker, P.
59. Boknik [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 1999. – V.1450, №3. – P. 414-422.
60. *Fluorides in the Environment: Effects on Plants and Animals* / L.H. Weinstein, A. Davidson eds. – CABI Publishing, UK. – 2004. – 287 p.
61. Gusarov I. Bacterial nitric-oxide synthases operate without a dedicated redox partner / I. Gusarov, M. Starodubtseva, Z-Q. Wang [et al.] // *J Biol Chem.* – 2008. – V.283, №19. – P. 13140- 13147.
62. Hartfield P.J. Fluoride-mediated activation of the respiratory burst in electropermeabilized neutrophils / P.J.Hartfield, J.M. Robinson // *Biochim Biophys Acta.*


- 1990. – V.1054, №2. – P.176-180.
63. Hanaue N. Peroxynitrite formation in radiation-induced sali-vary gland dysfunction in mice / N. Hanaue, I. Takeda, Y. Kizu [et al.] // *Biomed Res.* – 2007. – V.28, №3. – P. 147-151.
 64. Hassan H.A. Mitigating effects of antioxidant properties of blackberry juice on sodium fluoride induced hepatotoxicity and ox- idative stress in rats / H.A. Hassan, M.I. Yousef // *Food Chem Toxicol.* – 2009. – V. 47. – P. 2332-2337.
 65. He H. pH-dependent fluoride transport in intestinal brush bor- der membrane vesicles / H. He, V. Ganapathy. C.M. Isales, G.M. Whitford // *Biochim Biophys Acta.* – 1998. – V. 1372. – P. 244- 254.
 66. Huang Z. Enzymatic function of hemoglobin as a nitrite reduc-tase that produces NO under allosteric control / Z. Huang, S. Shiva, D.B. Kim-Shapiro [et al.] // *J Clin Invest.* – 2005. – V.115, №8. – P.2099-2107.
 67. Ioshida K. Biotransformation of nitric oxide / K.Ioshida, K. Kasama // *Environ Health Perspect.* – 1987. – №73. – P. 201-206.
 68. Izquierdo-Vega J.A. Decreased in vitro fertility in male rats ex-posed to fluoride-induced oxidative stress damage and mito- chondrial transmenibrane potential loss / J.A. Izquierdo-Vega, M. Sanchez-Gutierrez, LM. Del Razo // *Toxicol Appl Pharma-col.* – 2008. – V. 230. – P. 352-357.

69. Kubota K. Fluoride induces endoplasmic reticulum stress in ameloblasts responsible for dental enamel formation / K. Kubo-ta, D.H. Lee, M. Tsuchiya [et al.] // *J Biol Chem.* – 2005. – V. 280. – P. 23194-23202.
70. Leavesley H.B. Nitrite-mediated antagonism of cyanide inhibition of cytochrome c oxidase in dopamine neurons / H.B. Leavesley, L. Li, S. Mukhopadhyay [et al.] // *Toxicol Sci.* – 2010. – V.115, №2. – P. 569-576.
71. Lee J.H. Involvement of both mitochondrial- and death receptor-dependent apoptotic pathways regulated by Bcl-2 family in sodium fluoride-induced apoptosis of the human gingival fibro-blasts / J.H. Lee, J.Y. Jung, YJ. Jeong [et al.] // *Toxicology.* – 2008. – V.243. – P. 340-347.
72. Lundberg J.O. Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide / J.O. Lundberg, M. Govoni // *Free Radic Biol Med.* – 2004. – V.37, №3. – P. 395-400.
73. Lundberg J.O. The nitrate–nitrite–nitric oxide pathway in physiology and therapeutics / J.O. Lundberg, E. Weitzberg, M.T. Gladwin // *Nature reviews.* – 2008. – V. 7. – P. 156-167.
74. Mielczarek-Putna M. New insights into arginase. Part I. Structure and characteristics / M. Mielczarek-Putna, A. Chrzanowska, E. Bara [et al.] // *Postepy Hig Med Dosw.* – 2008. – №62. – P. 206- 213.
75. Mielczarek-Putna M. New insights into arginase. Part II. Role in physiology and pathology / M. Mielczarek-Putna,

- A. Chrzanowska, E. Grabo [et al.] // *Postepy Hig Med Dosw.* – 2008. – №62. – P. 214-221.
76. Mittal M. Effects of individual and combined exposure to sodium arsenite and sodium fluoride on tissue oxidative stress, arsenic and fluoride levels in male mice / M. Mittal, S.J. Flora // *Chem Biol Interact.* – 2006. – V.162. – P. 128-139.
77. V. Kapil V. The Noncanonical Pathway for In Vivo Nitric Oxide Generation: The Nitrate-Nitrite-Nitric Oxide Pathway/ V. Kapil, R. S. Khambata, D. A. Jones, K. Rathod, C. Primus, G. Massimo, J. M. Fukuto, A. Ahluwalia // *Pharmacological Reviews* -2020.- V. 72 №3. – P. 692-766
78. Sá Siqueira M.A. Nitric oxide and oral diseases: can we talk about it? / M.A. de Sá Siqueira, R.G. Fischer, C.M. da Silva Figueredo[et al.] // *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* – 2010. – V.8, №2. – P. 104-112.
79. Sayardoust S. Nitric oxide-dependent in vitro secretion of amylase from innervated or chronically denervated parotid glands of the rat in response to isoprenaline and vasoactive intestinal peptide / S. Sayardoust, J. Ekström // *Exp Physiol.* – 2003. – V.88, №3. – P. 381-387.

ДОДАТКИ

Розроблений спосіб обмеження накопичення оксиду азоту в організмі (пат. 63237), внесений до Реєстру галузевих нововведень МОЗ України (2011 р., вип. 34-35, с. 270).

	УКРАЇНА	(19) UA	(11) 63237	(13) U
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ УКРАЇНИ		(51) МПК		
		A61G 10/02 (2006.01)		
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ				
відкриття під відповідальністю автора патенту				

(54) СПОСІБ ОБМЕЖЕННЯ НАКОПИЧЕННЯ ОКСИДУ АЗОТУ В ОРГАНІЗМІ

1	2
<p>(21) u201013100 (22) 04.11.2010 (24) 10.10.2011 (46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р. (72) КОСТЕНКО ВІТАЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, КАТРУШОВ ОЛЕКСАНДР ВАСИЛЬОВИЧ, СОЛОВОВА НАТАЛІЯ ВЕНІАМІВНА, КОВАЛЕНКО ОЛЕКСАНДР ВОЛОДИМИРОВИЧ, СОРОКІН БОРИС ВОЛОДИМИРОВИЧ, СТАСЮК ОЛЕКСІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ, ФАРУШНА АНТОНІНА МИКОЛАЙВНА (73) КОСТЕНКО ВІТАЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, КАТРУШОВ ОЛЕКСАНДР ВАСИЛЬОВИЧ, СОЛОВОВА НАТАЛІЯ ВЕНІАМІВНА, КОВАЛЕНКО ОЛЕКСАНДР ВОЛОДИМИРОВИЧ, СОРОКІН БОРИС ВОЛОДИМИРОВИЧ, СТАСЮК ОЛЕКСІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ, ФАРУШНА АНТОНІНА МИКОЛАЙВНА</p>	<p>(57) 1. Спосіб обмеження накопичення оксиду азоту в організмі, що включає введення в організм змішаного сполуку, що впливає на обмін оксиду азоту в організмі, який відрізняється тим, що як лінійну сполуку застосовують пектинамісну речовину. 2. Спосіб обмеження накопичення оксиду азоту в організмі по п. 1, який відрізняється тим, що як пектинамісну речовину застосовують іблучний лактин. 3. Спосіб обмеження накопичення оксиду азоту в організмі по п. 1, який відрізняється тим, що як пектинамісну речовину застосовують борошно з віяної крупи. 4. Спосіб обмеження накопичення оксиду азоту в організмі по п. 1, який відрізняється тим, що як пектинамісну речовину застосовують борошно з перлової крупи.</p>

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до патології.

Відомий спосіб обмеження накопичення оксиду азоту (NO) в організмі шляхом окиснення NO глутаримічним киснем до нітрат-іону, який виводиться із організму з сечею [Пат. 21422А Україна, МПК А61С10/02]. Спосіб обмеження накопичення оксиду азоту в організмі / Костенко В.О., Глибова П.О. - № 98124625; заявл. 11.12.1998, опубл. 30.04.1998, Бюл. 23.

Але наведений спосіб обмеження накопичення оксиду азоту розрахований на попередження NO-залежних розладів виключно при короткотерміновому надходженні великих доз нітратів та нітритів, які у подальшому біотрансформують до NO, і не може застосовуватися при хронічній нітратно-нітритній інтоксикації через ризик токсичної дії тривалого курсу гіпербаричної оксигенації.

Найбільш близьким до запропонованого є спосіб введення в організм змішаного сполуку, що впливає на обмін оксиду азоту в організмі, і містить запатентований комплекс з доз 1/100 ЛД-50 Дмитрієво М.П. Виячення біологічної дії нового препарату, що здатний зв'язувати оксид азоту / М.П. Дмитрієво, С.В. Снод, С.Г. Шаверено, В.о. Шатіна // Сучасні проблеми фармакології. - К., 1995. - С. 55].

Однак при застосуванні даного способу при тривалому надходженні до організму його попередників NO - нітратів і нітритів - тератична та токсична дія запатентованого комплексу блізня за значенням, що може призводити до небажаних наслідків.

В основу корисної моделі поставлено задачу створення способу обмеження накопичення оксиду азоту в організмі, в якому доданням у складі іблучного пектиному або пектинамісного продукту (борошна з віяної та перлової крупи), які мають сорбційні властивості та сприяють елімінації певної кількості дієвих та індицирних (що реагують) цієї сполуки на біологічні процеси в організмі осередку нітрат- та нітрит-іонів, обмежуються відновлення останніх до NO. Це дозволяє усунути негативні ефекти великих концентрацій оксиду азоту та зберігати протекторну дію малих концентрацій цієї сполуки на біологічні процеси в організмі осередку.

Поставлена задача вирішується тим, що у спосіб обмеження накопичення оксиду азоту в організмі, що включає введення в організм змішаного сполуку, який впливає на обмін оксиду азоту в організмі, згідно з корисною моделлю, вводиться як змішаний сполуку іблучний лактин або пектинамісне борошно з віяної або перлової крупи, для елімі-

UA (11) 63237 (13) U

наці певної кількості дієтичних та ендегенних (що реабсорбуються у кишечник з внутрішнього середовища організму) нітрат- та нітрит-іонів та наступного обмивання відомлене останнє до NO.

Спосіб здійснюється наступним чином:

У осіб, що тривалий час одержують надлишок нітратів та нітритів з питною водою та ївою на першому етапі проводиться дослідження сечі на вміст нітратів - продуктів окиснення NO. При зростаючій концентрації нітратів у сечі понад норму призначають яблучний пектин у дозі 80-100 мг/кг як добавку до їви або вводять харчові продукти, які містять борошно з вівсяної та перлової крупи згідно з урахуванням добових норм споживання складних вуглеводів.

Приклад 1. Серія щурів ліній Вістар (10 тварин) масою 120-140 г

Тваринам вводили нітрат натрію у дозі 500 мг/кг. Концентрація нітратів у сечі на 40 добу інтоксикації складає $16,6 \pm 0,4$ (у інтактних тварин $6,4 \pm 0,5$ мг%). Рівень "дупло" оксиду азоту - залізо-нітрозильних комплексів у крові за даними ЕПР-радіоспектроскопії складає $11,5 \pm 2,0$ ум. од.

Приклад 2. Серія щурів ліній Вістар (5 тварин) масою 120-140 г.

Тваринам на тлі інтоксикації нітратом натрію (у дозі 500 мг/кг) протягом 40 дб додавали у харчовий раціон яблучний пектин (2 мл 1,5 % розчину) в період ранкового годування. Концентрація нітратів

у сечі - $8,9 \pm 0,5$ мг%. Рівень "дупло" оксиду азоту - залізо-нітрозильних комплексів у крові за даними ЕПР-радіоспектроскопії складає $3,2 \pm 1,3$ ум. од.

Приклад 3. Серія щурів ліній Вістар (5 тварин) масою 120-140 г.

Тваринам на тлі інтоксикації нітратом натрію (у дозі 500 мг/кг) протягом 40 дб додавали у харчовий раціон борошно з вівсяної крупи (вміст білка - $6,5 \pm 0,8$ %, вміст крохмалю - $67,8 \pm 0,7$ %, вміст слизових речовин - $5,10 \pm 0,06$ %) у дозі 3 г на добу у період ранкового годування. Концентрація нітратів у сечі - $11,8 \pm 0,4$ мг%.

Приклад 4. Серія щурів ліній Вістар (5 тварин) масою 120-140 г

Тваринам на тлі інтоксикації нітратом натрію (у дозі 500 мг/кг) протягом 40 дб додавали у харчовий раціон борошно з перлової крупи (вміст білка - $16,0 \pm 0,7$ %, вміст крохмалю - $68,7 \pm 0,8$ %, вміст слизових речовин - $5,40 \pm 0,06$ %) у дозі 3 г на добу у період ранкового годування. Концентрація нітратів у сечі - $12,8 \pm 0,7$ мг%.

Таким чином, введення в раціон харчування лабораторних тварин яблучного пектину, а також борошна з вівсяної та перлової крупи не носило додаткове нітратне навантаження на організм білих щурів, зменшує екскрецію нітратів, обмежує утворення цитотоксичних концентрацій продукту метаболізму нітратів та нітритів - оксиду азоту.

Комп'ютерна версія Маджо В.

Підривок

Тираж 23 прим.

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСФ, 03680, Україна

ДП "Укрпатентний інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ - 42, 01601

СТАСЮК О.А. КОСТЕНКО В.О.

НО-ЗАЛЕЖНІ МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ
ОКИСНЮВАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЗМУ ЗА УМОВ
СПІЛЬНОГО НАДЛИШКОВОГО НАДХОДЖЕННЯ
НІТРАТУ ТА ФТОРИДУ НАТРІЮ У СЛИННИХ
ЗАЛОЗАХ ЩУРІВ

Монографія

Видавництво ТОВ «Бліц Стайл»
Замовлення № 19, підписано до друку 30.05.2023 р.
Друк цифровий. Бумага офсетна. 120 стор.
blitsstyle@gmail.com