

mental generalized pro-inflammatory process caused *K. pneumoniae* in infected animals the dynamics of lipid peroxidation and antioxidant system indicators depended on the combination of drugs. Conclusions. It was established that combinations of meropenem with roncoleukin or glutoxymum and levofloxacinum with roncoleukin or glutoxymum restore metabolic processes by increasing the activity of catalase and production of SH-groups and decreasing of diene conjugates, hydroperoxide and malonic dialdehyde.

УДК 616.316-001-092.9:547.271

Нагорняк І.В., Костенко В.О.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ L-АРГІНІНУ ТА ІНГІБІТОРА ЯДЕРНОГО ФАКТОРА κB ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ І ФУНКЦІЙ СЛИННИХ ЗАЛОЗ ЩУРІВ ЗА УМОВ ДІЇ МЕТИЛОВОГО ЕФІРУ МЕТАКРИЛОВОЇ КИСЛОТИ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У експерименті на 50 білих щурах досліджено поєднаний вплив L-аргініну та інгібітора ядерного фактора κB JSH-23 (4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензол-1,2-діаміну) на стан вільнорадикальних процесів і білоксинтезуючу функцію піднижньощелепних слинних залоз за умов тривалої аплікації 1 % розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота. Показано, що поєднане введення тваринам L-аргініну та інгібітора активації NF- κB JSH-23 за умов експерименту сприяє покращенню білоксинтезуючої функції слинних залоз, що відбувається у підвищенні активності орнітиндекарбоксилази та α -амілази, нормалізує рівень генерації супероксидного аніон-радикала НАДН-залежним (мітохондріальним) і НАДФН-залежним (мікросомальним і NO-синтазним) електронно-транспортними ланцюгами, виявляє адитивну дію щодо обмеження пероксидного окиснення ліпідів.

Ключові слова: метиловий ефір метакрилової кислоти, L-аргінін, ядерний фактор κB , NO-синтаза, орнітиндекарбоксилаза, α -амілаза, супероксидний аніон-радикал, пероксидне окиснення ліпідів, слинні залози.

Робота є фрагментом НДР «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системогенезу» (№ держреєстрації 0114U004941).

Метиловий ефір метакрилової кислоти використовується для виготовлення знімних конструкцій зубних протезів. Кількість цієї сполуки у вільному стані становить у пластмасі 5-8% [6]. Нами показано, що 30-денна аплікація 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота супроводжується істотними функціонально-метаболічними змінами у піднижньощелепних слинних залозах (СЗ) щурів – підвищенням у них сумарної активності NO-синтаз (NOS), зменшенням білоксинтезуючої функції, активацією вільнорадикальних процесів [5]. Введення тваринам L-аргініну за умов експерименту суттєво не впливає на активність NOS, орнітиндекарбоксилази та білоксинтезуючу функцію СЗ, проте обмежує у них вироблення активних форм кисню та пероксидне окиснення ліпідів, підвищує антиоксидантний потенціал без істотного впливу на активність супероксиддисмутази та каталази [4].

Відомо, що розвиток вільнорадикальних процесів у тканинах ссавців у значній мірі пов'язаний з дією активованого ядерного фактора κB (NF- κB). Останній є індукцибельним чинником транскрипції, що активує експресію генів, продукти яких грають ключову роль у розвитку окиснювального стресу [13,14]. Нещодавно встановлено, що введення інгібітора NF- κB JSH-23 за умов експериментального метаболічного синдрому супроводжується

підвищенням антиоксидантної та колагенопротективної дії L-аргініну в м'яких і кістковій тканинах пародонта [2].

Проте ефективність поєднаного застосування L-аргініну та інгібітора ядерного фактора κB для корекції вільнорадикальних процесів і функції СЗ за умов дії токсичних чинників залишається нез'ясованою.

Метою роботи було вивчення поєднаного впливу L-аргініну та інгібітора ядерного фактора κB JSH-23 на стан вільнорадикальних процесів і білоксинтезуючу функцію піднижньощелепних СЗ щурів за умов тривалої аплікації 1 % розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження були проведені на 50 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г у 5-ти серіях дослідів: у першій необхідні показники вивчали у інтактних тварин (контрольна серія), у другій – після 30-денної аплікації 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота, у третій і четвертій – поряд з аплікацією 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота (протягом 30 діб) тваринам вводили відповідно субстрат NO-синтазної реакції L-аргінін та інгібітор активації NF- κB – JSH-23 (4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензол-1,2-діамін), у п'ятій серії – останні два засоби за умов експерименту вво-

дилися одночасно.

Зазначені вище сполуки вводили 2 рази на тиждень протягом часу відтворення дисфункції СЗ: L-аргінін («Kyowa Hakko Kogyo Co LTD», Японія) у дозі 500 мг/кг [1], JSH-23 («Santa Cruz Biotechnology», ФРН) – 1 мг/кг [11]. Для дослідження під ефірним наркозом вилучали піднижньощелепні СЗ у комплексі з великими під'язиковими. Останні відсепарували, після чого, не виводячи тварин з наркозу, проводили евтаназію тварин методом дислокації шийних хребців.

Активність ферменту окисного шляху метаболізму L-аргініну – NOS – визначали за різни-

цею концентрації нітрит-йонів (NO^-) до та після інкубації гомогенату піднижньощелепних СЗ у середовищі, що містить L-аргінін та НАДФН [10].

Активність ферменту неокисного (аргіназного) шляху метаболізму L-аргініну – орнітиндекарбоксилази (ОДК) – визначали за зниженням вмісту орнітину в інкубаційному середовищі [8]. Активність α -амілази – за методикою Каравея за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика».

Утворення супероксидного аніон-радикала (O^-) у тканинах піднижньощелепних СЗ оцінювали при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм з такими індукторами: НАДН – для оцінки продукції O^- мітохондріальним елект-

ронно-транспортним ланцюгом (ЕТЛ); НАДФН

– для оцінки продукції O^- мікросомальним ЕТЛ та NOS [9]. Рівень пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у тканинах оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами забарвленого триметінового комплексу [3]. Стан антиоксидантної (АО) системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних продуктів за час інкубації, а також за активністю АО ферментів – супероксиддисмутази (СОД) та каталази [3]. Отримані дані обробляли варіаційно-статистичним методом з використанням критерію Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Застосування інгібітора активації NF- κ B – JSH-23 за умов аплікації 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота зменшує активність

NOS і концентрацію NO^- у тканинах СЗ – відповідно на 24,8% ($p < 0,01$) та 30,0% ($p < 0,01$) у порівнянні з даними другої серії (табл. 1). Додаткове призначення L-аргініну не призводить до істотних змін цих показників у порівнянні з результатами третьої серії.

Таблиця 1

Вплив L-аргініну та інгібітора NF- κ B на показники системи NO та білоксинтезуючої функції СЗ за умов 30-денної аплікації 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота ($M \pm m$, $n=25$)

| Показники | Інтактні тварини | Аплікація 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти | | | |
|------------------------------------|-------------------|--|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | Контроль | + L-аргінін | + JSH-23 | + JSH-23 + L-аргінін |
| NOS, мкмоль NO^- /г.хв. | 4,25 \pm 0,24 | 9,02 \pm 0,42 * | 8,57 \pm 0,53 * | 6,78 \pm 0,33 */** | 7,08 \pm 0,36 */** |
| Вміст NO^- , мкмоль/г | 0,119 \pm 0,011 | 0,160 \pm 0,006 * | 0,110 \pm 0,007 ** | 0,112 \pm 0,009 ** | 0,098 \pm 0,007 ** |
| ОДК, нмоль/г.хв. | 264,9 \pm 14,5 | 200,0 \pm 12,8 * | 226,3 \pm 23,0 | 247,4 \pm 19,1 | 250,9 \pm 17,9 ** |
| α -Амілаза, мг/ч \times г | 75,8 \pm 1,8 | 58,6 \pm 1,5 * | 61,4 \pm 2,6 * | 62,4 \pm 2,2 * | 67,5 \pm 1,5 */** |

Примітка (у табл. 1-2): * – $p < 0,05$ у порівнянні з даними інтактних щурів, ** – $p < 0,05$ у порівнянні з даними другої серії, *** – $p < 0,05$ у порівнянні з даними третьої серії.

Активність ОДК і α -амілази за умов експерименту достовірно не змінюється при введенні обох речовин, що досліджувалися (L-аргініну та JSH-23). У той же час сукупне введення L-аргініну та JSH-23 за умов аплікації 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота підвищує в тканинах СЗ активність ОДК і α -амілази відповідно на 25,4% ($p < 0,05$) та 15,2% ($p < 0,01$) у порівнянні з даними другої серії. Хоча достовірних відмінностей величин цих показників при порівнянні з результатами третьої серії не виявлено.

ОДК є ферментом конкурентного щодо NOS неокисного (аргіназного) шляху метаболізму L-аргініну, має ключове значення у механізмі

синтезу поліамінів, які регулюють процеси реплікації та транскрипції ДНК, біосинтезу білків і проліферації клітин [12]. За даними літератури, неокисний (аргіназний) шлях конкурує з NOS за субстрат, тобто, може обмежувати продукцію NO [15]. Підвищення активності α -амілази свідчить про покращення білоксинтезуючої функції СЗ [7].

Введення щурам JSH-23 за умов аплікації 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота

знижує в тканинах СЗ продукцію O^- НАДФН і НАДН-залежними ЕТЛ – відповідно на 24.3% ($p < 0,01$) та 31.5% ($p < 0,001$) у порівнянні з даними другої серії (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив L-аргініну та інгібітора NF-κB на показники ПОЛ та антиоксидантного захисту в тканинах СЗ за умов 30-денної аплікації 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота (M±m, n=25)

| Показники | Інтактні тварини | Аплікація 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти | | | |
|--|------------------|--|-----------------|-----------------|----------------------|
| | | Контроль | + L-аргінін | + JSH-23 | + JSH-23 + L-аргінін |
| Продукція O_2^- , нмоль/г·с | | | | | |
| НАДФН-залежними ЕТЛ | 14,8±0,44 | 23,07±1,26 * | 19,87±0,44 */** | 17,47±0,39 */** | 15,87±0,44 **/** |
| НАДН-залежними ЕТЛ | 16,13±0,39 | 28,8±0,68 * | 28,27±1,05 * | 19,73±0,58 */** | 17,47±0,77 **/** |
| Концентрація ТБК-реактантів, мкмоль/кг | 25,96±0,90 | 40,38±0,90 * | 36,06±0,76 */** | 36,54±0,90 */** | 30,77±0,90 **/** |
| Приріст концентрації ТБК-реактантів, мкмоль/кг | 9,62±1,52 | 19,23±2,01 * | 10,58±1,44 ** | 8,17±1,95 ** | 6,73±1,40 ** |
| СОД, од. акт. | 0,29±0,03 | 0,14±0,02 * | 0,24±0,04 | 0,25±0,03 ** | 0,27±0,03 ** |
| Каталаза, мккатал/кг | 2,79±0,18 | 1,8±0,16 * | 2,07±0,21 * | 2,55±0,16 ** | 2,69±0,14 ** |

Відомо, що NF-κB здатний впливати на гени, що беруть участь в експресії біомолекул, здат-

них до вироблення O_2^- або стимулюють цей процес (iNOS, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-18, TNF-α, TNF-β тощо) [13].

Додаткове призначення L-аргініну за умов експерименту на тлі введення щурам JSH-23

істотно обмежує в тканинах СЗ продукцію O_2^- НАДФН і НАДН-залежними ЕТЛ – відповідно на 9,2% (p<0,05) та 11,5% (p<0,05) у порівнянні з даними третьої серії.

Введення щурам JSH-23 за умов аплікації 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота зменшує концентрацію ТБК-активних продуктів – на 9,5% (p<0,02). Величина приросту концентрації цих сполук за час 1,5-годинної інкубації гомогенату СЗ у залізоаскорбатному буферному розчині – знижується на 57,5% (p<0,01) у порівнянні з даними другої серії. Це вказує на здатність інгібітора активації NF-κB обмежувати зниження АО потенціалу, що підтверджується підвищенням у тканинах активності АО ферментів. Так, активність СОД і каталази в тканинах СЗ збільшується – відповідно на 78,6% (p<0,02) та 41,7% (p<0,02) у порівнянні з даними другої серії.

Додаткове призначення L-аргініну за умов експерименту на тлі введення щурам JSH-23 зменшує в тканинах СЗ концентрацію ТБК-активних продуктів – на 15,8% (p<0,01) у порівнянні з даними третьої серії, проте істотно не впливає на величину приросту концентрації цих сполук за час інкубації та активність СОД і каталази.

Висновки

1. Пригнічення NF-κB за умов тривалої аплікації 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота супроводжується зменшенням у тканинах піднижньощелепних слинних залоз активності NO-синтаз і концентрації продуктів окиснення оксиду азоту – нітрит-йонів, обмеженням продукції супероксидного аніон-радикала НАДН-залежним (мітохондріальним) і НАДФН-

залежним (мікросомальним і NO-синтазним) електронно-транспортними ланцюгами, пероксидного окиснення ліпідів, збільшенням антиоксидантного потенціалу та активності антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази та каталази.

2. Поєднане введення тваринам L-аргініну та інгібітора активації NF-κB JSH-23 за умов аплікації 1% розчину метилового ефіру метакрилової кислоти на слизову оболонку порожнини рота сприяє покращенню білоксинтезуючої функції слинних залоз піднижньощелепних слинних залоз, що відбивається у підвищенні активності орнітиндекарбоксілази та α-амілази, нормалізує рівень генерації супероксидного аніон-радикала НАДН-залежним (мітохондріальним) і НАДФН-залежним (мікросомальним і NO-синтазним) електронно-транспортними ланцюгами, виявляє адитивну дію щодо обмеження пероксидного окиснення ліпідів.

Література

1. 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.
2. Ляшенко Л.І. NF-κB-опосередкований вплив NO-синтаз на вільнорадикальні процеси у тканинах пародонта за умов експериментального метаболічного синдрому / Л.І. Ляшенко, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2014. – Т. 14, № 2. – С. 140–143.
3. 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.
4. Нагорняк І.В. Роль NO-синтаз та їх субстрату у механізмах порушень вільнорадикальних процесів та функцій слинних залоз щурів за умов дії метилового ефіру метакрилової кислоти / І.В. Нагорняк, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2015. – Т. 15, №1. – С. 180-184.
5. Нагорняк І.В. Состояние нитроксидаэргической системы и свободнорадикальных процессов в слюнных железах крыс при аппликации на слизистую оболочку полости рта метилового эфира метакрилового кислоты / И.В. Нагорняк, А.А. Левков, В.А. Костенко // Журн. Гродненского гос. мед. ун-та. – 2015. – № 2. – С. 105-109.
6. Палков Т.А. Вивчення вмісту залишкового мономеру при полімеризації трьох видів пластмас хімічної ініціації, які використовуються для виготовлення тимчасових коронок та мостоподібних протезів / Т.А. Палков, Ю.В. Вовк, О.В. Суберляк, Ю.Я. Мельник // Галиц. лікар. вісн. – 2003. – Т. 10, № 1, [ч. 2]. – С. 126-128.
7. Слюнные железы. Биохимия, физиология, клинические аспекты / [Л.М. Тарасенко, Г.А. Суханова, В.П. Мищенко, К.С. Непорада]. – Томск : Изд-во НТЛ, 2002. – 124 с.

8. Храмов В.А. Простой метод определения активности орнитиндекарбоксилазы в смешанной слюне человека / В.А. Храмов. // Клин. лаб. диагностика. – 1997. – №4. – С. 14-15.
9. Цебржинский О.И. Дифференцированное спектрофотометрическое определение продукции супероксида в тканях НСТ-тестом / О.И. Цебржинский // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2002. – Т. 2, №1. – С. 96-97.
10. Hevel J.M. Purification of the inducible murene macrophage nitric oxide synthase / J.M. Hevel // J. Biol. Chem. – 1991. – V. 266, №34. – P. 22789-22791.
11. Kumar A. JSH-23 targets nuclear factor-kappa B and reverses various deficits in experimental diabetic neuropathy: effect on neuroinflammation and antioxidant defence / A. Kumar, G. Negi, S.S. Sharma // Diabetes Obes Metab. – 2011. – V. 13, № 8. – P.750-758.
12. Moinard C. Polyamines: metabolism and implications in human diseases / C. Moinard, L. Cynober, J.P. de Bandt // Clin. Nutr. – 2005. – V. 24, № 2. – P. 184-197.
13. Siomek A. NF-κB signaling pathway and free radical impact / A. Siomek // Acta Biochim Pol. – 2012. – V. 59, № 3. – P. 323-331.
14. Tornatore L. The nuclear factor kappa B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation / L. Tornatore, A.K. Thotakura, J. Bennett [et al.] // Trends Cell Biol. – 2012. – V. 22, № 11. – P. 557-566.
15. Wu G. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease / G. Wu, F.W. Bazer, T.A. Davis [et al.] // Amino Acids. – 2009. – V. 37, № 1. – P. 153-168.
5. Nagornyak I.V. Sostoyaniye nitroksidergicheskoy sistemy i svobodnoradikal'nykh protsessov v slyunnykh zhelezakh kryis pri aplikatsii na slizistuyu obolochku polosti rta metilovogo efira metakrilovoy kisloty / I.V. Nagornyak, A.A. Levkov, V.A. Kostenko // Zhurn. Grodnenskogo gos. med. un-ta. – 2015. – № 2. – S. 105-109.
6. Palkov T.A. Vyvchennya vmistu zalyshkovoho monomeru pry polimeryzatsiyi tr'okh vydiv plastmas khimichnoyi initsiyatsiyi, yakiy vykorystovuyut'sya dlya vyhotovlennya tymchasovykh koronok ta mostopodibnykh proteziv / T.A. Palkov, Yu.V. Vovk, O.V. Suberlyak, Yu.Ya. Mel'nyk // Halyts. likar. visn. – 2003. – T. 10, № 1, [ch. 2]. – S. 126-128.
7. Slyunnyye zhelezy. Biokhimiya, fiziologiya, klinicheskiye aspekty / [L.M. Tarasenko, G.A. Sukhanova, V.P. Mishchenko, K.S. Neporada.]. – Tomsk : Izd-vo NTL, 2002. – 124 s.
8. Khramov V.A. Prostoy metod opredeleniya aktivnosti ornityndekarboksyazy v smeshannoy sluyne cheloveka / V.A. Khramov. // Klyn. lab. dyahnostyka. – 1997. – №4. – S. 14-15.
9. Tsebrzhinskiy O.I. Differentsirovannoye spektrofotometricheskoye opredeleniye produktsii superoksida v tkanyakh NST-testom / O.I. Tsebrzhinskiy // Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn. Ukrayins'koyi med. stomatol. akademiyyi. – 2002. – T. 2, №1. – С. 96-97.
10. Hevel J.M. Purification of the inducible murene macrophage nitric oxide synthase / J.M. Hevel // J. Biol. Chem. – 1991. – V. 266, №34. – P. 22789-22791.
11. Kumar A. JSH-23 targets nuclear factor-kappa B and reverses various deficits in experimental diabetic neuropathy: effect on neuroinflammation and antioxidant defence / A. Kumar, G. Negi, S.S. Sharma // Diabetes Obes Metab. – 2011. – V. 13, № 8. – P.750-758.
12. Moinard C. Polyamines: metabolism and implications in human diseases / C. Moinard, L. Cynober, J.P. de Bandt // Clin. Nutr. – 2005. – V. 24, № 2. – P. 184-197.
13. Siomek A. NF-κB signaling pathway and free radical impact / A. Siomek // Acta Biochim Pol. – 2012. – V. 59, № 3. – P. 323-331.
14. Tornatore L. The nuclear factor kappa B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation / L. Tornatore, A.K. Thotakura, J. Bennett [et al.] // Trends Cell Biol. – 2012. – V. 22, № 11. – P. 557-566.
15. Wu G. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease / G. Wu, F.W. Bazer, T.A. Davis [et al.] // Amino Acids. – 2009. – V. 37, № 1. – P. 153-168.

References

1. Drobins'ka O. Vplyv L-argininu na urazhennya v slyzoviy obolontsi shlunka, sprychyneni serotoninom / O. Drobins'ka, L. Ostapchenko, O. Tsyryuk [ta in.] // Visn. L'viv. un-tu. Ser. biol. – 2004. – Vyp. 38. – S. 201-204.
2. Lyashenko L.I. NF-κB-oposeredkovanyy vplyv NO-syntaz na vil'noradykal'ni protsesy u tkanyakh parodonty za umov eksperymental'noho metabolichnoho syndromu / L.I. Lyashenko, V.O. Kostenko // Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn. Ukrayins'koyi med. stomatol. akademiyyi. – 2014. – T. 14, № 2. – S. 140-143.
3. Metody klinichnykh ta eksperymental'nykh doslidzhen' v medytsyni / [L.V. Berkalo, O.V. Bobovych, N.O. Bobrova ta in.] ; za red. I.P.Kaydasheva. – Poltava, 2003. – 320 s.
4. Nahornyak I.V. Rol' NO-syntaz ta yikh substratu u mekhanizmkh porushen' vil'noradykal'nykh protsesiv ta funktsiy slynykh zaloz shchuriv za umov diyi metylovoho efiru metakrylovyi kysloty / I.V. Nahornyak, V.O. Kostenko // Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn. Ukrayins'koyi med. stomatol. akademiyyi. – 2015. – T. 15, №1. – С. 180-184.

Реферат

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ L-АРГИНИНА И ИНГИБИТОРА ЯДЕРНОГО ФАКТОРА КВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И ФУНКЦИЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИЯ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА МЕТАКРИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Нагорняк И.В., Костенко В.А.

Ключевые слова: метиловый эфир метакриловой кислоты, L-аргинин, ядерный фактор κВ, NO-синтаза, орнитиндекарбоксилаза, α-амилаза, супероксидный анион-радикал, пероксидное окисление липидов, слюнные железы.

В эксперименте на 50 белых крысах исследовано сочетанное влияние L-аргинина и ингибитора ядерного фактора κВ JSH-23 (4-метил-N-(3-фенилпропил) бензол-1,2-диамина) на состояние свободнорадикальных процессов и белоксинтезирующей функции поднижнечелюстных слюнных желез в условиях длительной аппликации 1% раствора метилового эфира метакриловой кислоты на слизистую оболочку полости рта. Показано, что сочетанное введение животным L-аргинина и ингибитора активации NF-κB JSH-23 в условиях эксперимента способствует улучшению белоксинтетической функции слюнных желез, что отражается в повышении активности орнитиндекарбоксилазы и α-амилазы, нормализует уровень генерации супероксидного анион-радикала НАДН зависимой (митохондриальной) и НАДФН зависимыми (микросомальной и NO-синтазной) электронно-транспортными цепями, проявляет аддитивное действие по ограничению пероксидного окисления липидов.

Summary

EFFICACY OF COMBINING L-ARGININE AND κB NUCLEAR FACTOR INHIBITOR TO CORRECT FREE RADICAL PROCESSES AND SALIVARY GLAND FUNCTIONING IN RATS UNDER METHACRYLIC ACID METHYL ESTER APPLICATION

Nagornjak I.V., Kostenko V.A.

Key words: methacrylic acid methyl ester, L-arginine, nuclear factor κB, NO-synthase, ornithine decarboxylase, α-amylase, superoxide anion radical, lipid peroxidation, salivary gland.

This research was aimed to study the combined effect of L-arginine and inhibitor of nuclear factor κB JSH-23 (4-methyl-N-(3-phenylpropyl)benzene-1,2-diamine) on the state of free radical processes and protein-synthesizing function of submandibular salivary glands in 50 white rats being administered 1% solution of methacrylic acid methyl ester onto the oral mucosa for 30 days. It has been found out the combined administration L-arginine and inhibitor of activation of NF-κB JSH-23 during the experiment improves protein synthesis function of salivary glands that is reflected by increasing the activity of ornithine decarboxylase and

α -amylase, as well as results in normalizing the generation of superoxide anion radical NADH-dependent (mitochondrial) and NADPH-dependent (microsomal and NO-synthase) electron transport chains, and produces additive effect to limit lipid peroxidation.

УДК 616.832-004.2-092.9:615.214.22:612.887

Нефьодов О.О.

АНТИДЕПРЕСАНТИ: ЗНЕБОЛЮЮЧА АКТИВНІСТЬ ЗА УМОВ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

У формуванні хронічного болю особливу роль відіграє депресія, і синдром, що виникає на її фоні, позначають як «депресія-біль». Часто депресія протікає приховано, не усвідомлюється самими пацієнтами, і єдиним її проявом може бути хронічний біль. У свою чергу, хронічний біль є «улюбленою» маскою прихованої депресії. Тісний зв'язок депресії з хронічним болем пояснюється спільними біохімічними механізмами. В роботі проведений аналіз особливостей болетамуючої активності антидепресантів (амітриптилін, флуоксетин, тритікко, пароксетин) за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу (ЕЕРС) з урахуванням патогенетичної терапії метилпреднізолоном. Для оцінки антиноцицептивної активності антидепресантів застосовували метод електричного подразнення кореня хвоста щурів (Brune K., 1984). Для відтворення ЕЕРС використаний метод введення енцефалітогенної емульсії внутрішньошкірно в подушечки пальців, в ділянки грудини чи спинки тварин, а також в основу хвоста щурів. На фоні введення досліджуваних засобів максимальний розвиток знеболюючої дії спостерігався на 90 хвилині: однак при використанні амітриптиліну та флуоксетину знеболюючий потенціал продовжував реєструватись достатньо високим і на 120 хвилині (+107,06%% ($p \leq 0,05$) та +114,2 ($p \leq 0,05$)) відповідно у порівнянні з показниками вихідного стану. При цьому за умов ЕЕРС на тлі 5-ти денного введення метилпреднізолону максимальна знеболююча активність спостерігалась на фоні введення флуоксетину та тритікко, що відповідало збільшенню анальгетичної активності у 2,7 ($p \leq 0,05$) та 3,1 ($p \leq 0,05$) рази у порівнянні з показниками вихідного стану. Таким чином, в залежності від генезу больового синдрому для корекції ноцицептивної відповіді за умов синдрому «біль-депресія» при РС на фоні використання метилпреднізолону доцільно рекомендувати антидепресанти, зокрема флуоксетин та тритікко, котрі виявляють високий знеболюючий потенціал за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу.

Ключові слова: біль, розсіяний склероз, ад'ювантна терапія, антидепресанти

Дослідження проведено у рамках науково-дослідної роботи кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»: «Системна фармакологія неопіоїдних анальгетиків та засобів медикаментозного захисту мозку в умовах патологічних станів», № держ. реєстрації 0114U000935

Вступ

Тривалий біль характеризується прогресуючим зростанням впливу психологічних факторів на механізми формування ноцицептивної відповіді. Формування хронічного болю в більшій мірі залежить від комплексу психологічних факторів, ніж від характеру та інтенсивності периферичного впливу. Варіантом хронічного болю є психогенні болі, коли периферичний вплив може бути відсутнім або грати роль пускового або ж сприяючого фактору. При психогенних болях визначається тільки їх локалізація (кардіалгія, цефалгія тощо) [5].

У формуванні хронічного болю особливу роль відіграє депресія, і синдром, що виникає на її фоні, позначають як «депресія-біль». Часто депресія протікає приховано, не усвідомлюється самими пацієнтами, і єдиним її проявом може бути хронічний біль. У свою чергу, хронічний біль є «улюбленою» маскою прихованої депресії. Тісний зв'язок депресії з хронічним болем пояснюється спільними біохімічними механізмами.

Відомо, що при онкологічних захворюваннях,

при захворюваннях суглобів, розсіяному склерозі тощо має місце розвиток хронічного больового синдрому; проте на цьому тлі слід врахувати можливість виникнення і синдрому депресія-біль [6].

Мета роботи

Проведення порівняльної експериментальної оцінки знеболюючого потенціалу антидепресантів (амітриптилін, флуоксетин, тритікко, пароксетин) у інтактних тварин та гризунів за умов експериментального еквіваленту розсіяного склерозу (ЕЕРС) на фоні базової терапії метилпреднізолоном.

Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проведені на 40 білих нелінійних щурах масою 200-240 г., які утримувались у стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України» [2]. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики