

УДК 617-089-168.1+616.34-007.272+557.146.1

## БЛОКАДА СИНТЕЗУ ОКИСУ АЗОТУ ПРИГНІЧУЄ НАДМІРНЕ КОЛАГЕНО-УТВОРЕННЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ СПАЙКОВІЙ ХВОРОБИ

**Вансович В.Є., Новиков Д.В.**

*Одеський національний медичний університет*

Представлені результати досліджень, присвячені з'ясуванню впливу ефективності синтезу оксиду азоту на активність протеолітичних ферментів при спайкової хвороби у щурів. Показано, що в умовах блокади синтезу оксиду азоту застосуванням NG-нітро-L-аргініну, пентоксифілін і ліпоєвої кислоти через 2 години з моменту відтворення спайкової хвороби відновлюється протеолітична активність крові. Отримані результати показують патогенетичне значення активації синтезу оксиду азоту і системи протеолізу при спайковій хвороби, а також є експериментальним обґрунтуванням доцільності клінічного тестування протиспайкової активності речовин, що блокують синтез оксиду азоту.

*Ключові слова: спаечная хвороба, протеоліз, оксид азоту, пентоксифілін, ліпоєва кислота*

### Актуальність теми

Спайкова хвороба (СХ) спричиняє суттєві проблеми хворим з різноманітними патологіями органів черевної порожнини та малого тазу [1-3]. Виходячи з патофізіологічних механізмів розвитку загальної запальної реакції очеревини, відомо, що будь-який травматичний вплив на неї спричиняє розвиток ланцюгових біохімічних, морфологічних та інших реакцій, які за певний проміжок часу приводять до розвитку спайок [4].

Зважаючи на загальні патофізіологічні механізми типового патологічного процесу запалення, зрозуміло, що одним із ланок патогенезу надлишкового спайкоутворення є синтез оксиду азоту (NO), який відбувається безперервно в організмі переважно активними макрофагами шляхом активації NO-синтази, котра перетворює аргінін у NO [5]. Вказана субстанція приймає активну участь у регуляції тону судин, гальмуванні агрегації тромбоцитів та їх адгезії на стінках судин, регуляції синаптичної передачі нервового імпульсу, активації або пригнічення активності багатьох білків та ферментів, тощо [6]. Показано є роль NO в опосередкуванні гострих запальних реакцій [7]. Синтезований NO за таких умов спричиняє розвиток вазодилатації (частіше всього локальної), локальне ушкодження паренхіми органу, який підпадає під запалення, та його послідує ішемію [5, 7]. **Мета роботи** - дослідження активності системи протеолізу крові за умов пригнічення синтезу NO.

### Матеріал та методи дослідження

Дослідження були проведені за умов хронічного експерименту на щурах-самцях лінії Вістар. СХ відтворювали шляхом десерозування ділянки сліпої кишки на відстані 1 см від місця переходу тонкої кишки у сліпу, роз-

міром 1,0 x 0,5 см. Висікали ділянку парієтальної очеревини розміром 1,0 x 0,5 см навпроти десерозованої ділянки сліпої кишки. Виділяли 3 групи щурів: 1 група – контрольна, щурам якої відтворювали СХ, проте, лікування не застосовували. Щурам із СХ 2 групи в/очер вводили NG-нітро-L-аргінін (інгібітор NO-синтази) дозою 10 20 мг/кг, щурам 3-ї групи - пентоксифілін [ПТФ; 3,7- диметил-1-(5-оксигексил)ксантин] (100 мг/кг) з ліпоєвою кислотою [ЛК] (50 мг/кг). З моменту моделювання СХ та введення препаратів щурів досліджували через 1, 2, 3, 6, 12, 24, 36 год, 2 та 5 діб, впродовж яких в крові визначали активність катепсину D, катепсину L, катепсину B, трипсиноподібних протеїназ (трипсину), металопротеїнази карбоксипептидази А та карбоксипептидази В. Отримані дані обраховували статистично.

### Результати та їх обговорення

В сироватці крові щурів через 1 год після десерозування ділянок тонкого кишківника активність катепсинів типу D, L та B перевищувала відповідні початкові дані на 65%, 72% та на 44% ( $P < 0,01$ ). В подальшому активність досліджуваних ферментів продовжувала зростати, сягаючи максимальних значень на 6 год СХ ( $P < 0,001$ ). Динаміка зміни активності трипсину також набула статистичної значущості, починаючи з 1 год перебігу СХ, коли його активність перевищувала відповідні нормальні значення на 39% ( $P < 0,01$ ), закінчуючи 5 добою, коли його активність була більшою за відповідні контрольні показники на 51% ( $P < 0,01$ ). У щурів із СХ без лікування менше вираженою була динаміка підвищення активності металопротеїнази, яка набула статистичної вірогідності за 3 год після скарифікації очеревини (в 1,5 рази більше порівняно з контрольними показниками;  $P < 0,05$ ), а також карбоксипептидази А та В, які

за 2 год після відтворення патологічного стану були вищими за відповідні початкові дані на 36% ( $P < 0,05$ ) та 68% ( $P < 0,001$ ) та набули максимуму активності за 12 год перебігу СХ.

За умов застосування NG-нітро-L-аргініну при СХ спостерігали виражене зменшення активності протеолітичних та лізосомальних ензимів. Вже за 2 год після відтворення СХ NG-нітро-L-аргінін суттєво пригнічував активність кислих протеаз ( $P < 0,01$ ) та трипсину ( $P < 0,05$ ) – подібна активність препарату тривала протягом 3 діб. Під впливом NG-нітро-L-аргінін активність металопротеїнази змінювалася на 11% ( $P > 0,05$ ), карбоксипептидази В – на 17% ( $P < 0,05$ ).

За умов лікування СХ у щурів III групи відбувалося значне зменшення активності протеолітичних та лізосомальних ензимів. За 2 год з моменту відтворення СХ ПТФ та ЛК сприяли зменшенню активності кислих протеаз типів D, L та В була на 33%, 50% та 45% порівняно з відповідними показниками у щурів із СХ без лікування ( $P < 0,001$ ). Така тенденція зменшення активності кислих протеаз спостерігалася впродовж 5 діб з моменту відтворення СХ. Активність трипсиноподібних протеаз в щурів цієї групи була меншою, починаючи з 2 год (на 49% менше, ніж без введення препаратів,  $P < 0,01$ ) та закінчуючи 2 добою перебігу СХ (на 39% менше, ніж без введення препаратів,  $P < 0,01$ ). Сумісне введення МТФ та ЛК сприяло нормалізації активності металопротеїнази впродовж 12 – 24 год (в середньому на 17%-38%,  $P < 0,05$ ) та карбоксипептидази В впродовж 6 год – 2 діб (в середньому на 30%-37%,  $P < 0,01$ ).

Отже, при СХ в сироватці крові щурів відбувається активація кислих, трипсиноподібних протеаз та лізосомальних ферментів, що свідчить про розповсюдження запального процесу на весь організм. Активація системи протеоліза в крові щурів, ймовірно, є однією з ланок патогенезу захворювання, внаслідок чого підсилюється інтенсивність процесів ПОЛ, що ще більше підсилює наявність в крові лізосомальних ферментів, яким притаманний потужний деструктивний потенціал. В разі цього відбувається аутокаталітична активація калікреїн-кінінової системи, що сприяє розвитку вазодилатації, подальшої ішемії очеревини та органів черевної порожнини [8].

Показано пригнічення активності системи протеолізу за умов блокування активності ключового ферменту синтезу NO – NO-синтази, а також за умов сумісного застосування ПТФ та ЛК, для яких також характерним є пригнічення синтезу NO [9]. Лікувальний

ефект найбільш вираженим був у випадку сумісного застосування ПТФ та ЛК, проявлявся вже за 2 год від моменту відтворення СХ та тривав протягом 5 діб. Ймовірно, що NO є одним з найважливіших ключових медіаторів або кінцевих ефекторів опосередкування патологічних ефектів за умов СХ. Тому блокування його синтезу або ефектів NO є експериментальним обґрунтуванням можливості клінічної апробації ефектів речовин-інгібіторів NO-синтази з лікувальною метою за умов прискороного спайкоутворення.

### Висновки

1. Перебіг експериментальної СХ характеризується активацією синтезу окису азоту та системи протеолізу.
2. Блокування синтезу окису азоту спричиняє пригнічення активності системи протеолізу крові за досліджуваних умов.
3. Результати експериментальних дослідів є обґрунтуванням доцільності клінічного тестування ПТФ та ЛК з метою лікування СХ.

### Література

1. Вансович В. Є. Ефективність комплексного лікування спайкової хвороби очеревини / В. Є. Вансович // Одеський мед. журн. – 2007. – №6. – С. 59-60.
2. Лапароскопическая аппликация противоспаечных барьерных средств при лечении трубно-перитонеального бесплодия / [Михин И. В., Ткаченко Л. В., Бебуришвили А. Г. и др.] // Эндоскоп. хир. – 2009. – №1. – С. 222 – 223.
3. Ранняя спаечная непроходимость кишечника: вопросы патогенеза, профилактики, лечения / [Запорожченко Б. С., Бородаев И. Е., Вилюра О. В. и др.] // Клін. хір. – 2008. – № 11-12. – С. 41 – 42.
4. Abdominal adhesion prevention: still a sticky subject? / [Lauder C. I. W., Garcea G., Strickland A., Maddern G. J.] // Dig. Surg. – 2010. – Vol. 27. – P. 347 – 358.
5. Cho C.H. Current roles of nitric oxide on gastrointestinal disorders / C.H. Cho // J. Physiol. (Paris). – 2001. – Vol.95. – P.253-256.
6. Stefano G. B. Reciprocal regulation of cellular nitric oxide formation by nitric oxide synthase and nitrite reductases / G. B. Stefano, R. M. Kream // Med. Sci. Monit. – 2011. – Vol. 17, N 10. – P. 221 - 226.
7. Ghosh S. Nitric oxide metabolism in asthma pathophysiology / S. Ghosh, S.C. Erzurum // Biochim. Biophys. Acta. – 2011. – Vol. 1810, N 11. – P. 1008-1016.
8. Пикирения И. И. Спаечная болезнь орга-

- нов брюшной полости / И. И. Пикиреня. – Минск : БелМАПО. -2005. -30 с.
9. Antidiabetogenic effect of pentoxifylline is associated with systemic and target tissue modulation of cytokines and nitric oxide production / [Stosic-Grujicic S., Maksimovic D., Badovinac V. et al.] // J. Autoimmun. – 2001. –Vol.16, N1. –P.47-58.

**Резюме**

**БЛОКАДА СИНТЕЗУ ОКСИДА АЗОТА  
УГНЕТАЄ ИЗБИТОЧНОЕ  
КОЛЛАГЕНООБРАЗОВАНИЕ ПРИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СПАЕЧНОЙ  
БОЛЕЗНИ**

*Вансович В.Е., Новиков Д.В.*

Представлены результаты исследований, посвященные выяснению эффективности синтеза оксида азота на активность протеолитических ферментов при спаечной болезни у крыс. Показано, что в условиях блокады синтеза оксида применением NG-нитро-L-аргинина, пентоксифиллина и липоевой кислоты азота через 2 часа с момента воспроизведения спаечной болезни восстанавливается протеолитическая активность крови. Полученные результаты показывают патогенетическое значения активации синтеза оксида азота и системы протеолиза при спаечной болезни, а также являются экспери-

ментальным обоснованием целесообразности клинического тестирования противоспаечной активности веществ, блокирующих синтез оксида азота.

*Ключевые слова: спаечная болезнь, протеолиз, оксид азота, пентоксифиллин, липоевая кислота*

**Summary**

**NITRIC OXIDE SYNTHESIS SUPPRESSES  
EXCESSIVE COLLAGEN FORMATION IN  
CONDITIONS OF EXPERIMENTAL  
ADHESIONS**

*Vansovich V.Ye., Novikov D.V.*

Experimental data are given devoted to nitric oxide synthesis suppression influence on proteolytic enzymes activity in conditions of experimental adhesions in rats. NG-nitro-L-arginine together with pentoxifylline and lipoic acid normalized blood proteolytic activity 2 hrs after experimental adhesions induction. The data obtained showed pathogenetic importance of both nitric oxide synthesis and proteolytic system activation in case of adhesions. They might serve as the experimental background for NO-suppressing compounds antiadhesive activity.

*Key words: adhesion, proteolysis, nitric oxide, pentoxifylline, lipoic acid*

*Впервые поступила в редакцию 28.03.2012 г.*

*Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.53-002.61

**НОРМАЛІЗАЦІЯ СТРУКТУРИ ЦИКЛУ СОН-НЕСПАННЯ ЗА УМОВ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ ПІД  
ВПЛИВОМ ДЕЛЬТАРАНУ**

**Шандра О.О.**

*Одеський національний медичний університет*

У щурів з експериментальним atopічним дерматитом вивчали зміни в структурі циклу сон-неспанья, а також вплив на ці зміни проведеного лікування із застосуванням похідного дельта-сон індукуючого пептиду - препарату Дельтаран. Отримані дані, що свідчать про нормалізацію під впливом Дельтарана структури циклу сон-неспанья, показують доцільність тестування ефектів даної речовини в умовах модельної патології.

*Ключові слова: atopічний дерматит, цикл сон-неспанья, повільно-хвильовий сон, парадоксальний сон, Дельтаран.*

**Актуальность темы**

Атопічний дерматит (АД) посідає одне із провідних місць серед алергічних захворювань у дітей та дорослих [1, 2]. Захворювання характеризується клінічним поліморфізмом, стадійним перебігом та розвитком супутніх патологічних порушень в багатьох системах організму. АД є не лише місцевим захворюванням шкіри, але й таким захворюванням, якому властиві значні

розлади, які спричиняють виражені персональні, соціальні та фінансові наслідки для хворих та суспільства взагалі. АД є хронічним імунозалежним захворюванням шкіри, яке характеризується генетичною схильністю, наявністю ексудативних або ліхеноїдних висипань, підвищенням рівня сироваткового IgE, гіперчутливістю до специфічних (алергенних) і неспецифічних подразників,