

УДК 616-001.4-008.83:546.172.6

*М.К. Адейшвили-Сыромятникова, Л.П. Абрамова,
Ю.В. Загоруйко, В.В. Мясоедов*
Харьковский национальный медицинский университет

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ МЕТИЛУРАЦИЛА

При развитии экспериментального воспаления в сыворотке крови, печени и слизистой желудка крыс отмечалось двукратное повышение уровня метаболитов оксида азота на фоне компенсаторного повышения активности супероксиддисмутазы (СОД). Применение метилурацила сдерживало чрезмерное накопление метаболитов оксида азота и к концу наблюдений обеспечивало полную нормализацию показателей и восстановление активности СОД во всех исследуемых тканях.

Ключевые слова: воспаление, оксид азота, нитраты, нитриты, метилурацил.

При наличии в организме любых патологических процессов одним из наиболее значимых интегральных показателей состояния метаболизма является интенсивность свободнорадикальных процессов. При возникновении и развитии воспаления, формировании отёка, ответа иммунной системы, реализации репаративных процессов в тканях накапливаются активные формы кислорода, что приводит к определённым реакциям со стороны физиологических антиоксидантных систем, лимитирующих интенсивность перекисных процессов [1]. В настоящее время одним из главных медиаторов оксидативного стресса считается оксид азота (NO) – очень активное химическое соединение, которое вырабатывается различными клетками организма и регулирует многие функции и метаболические процессы [2, 3]. Соединяясь с супероксидным радикалом, оксид азота образует пероксинитрит-анион (ONOO-), который индуцирует повреждение ДНК и может вызывать мутации [4]. Поэтому динамика изменений содержания NO в тканях и сопоставление этих показателей с активностью антиоксидантной защиты может дать более полную информацию о состоянии метаболических процессов, например, при развитии воспаления. Отрицательные

эффекты накопления оксида азота в тканях могут быть частично нейтрализованы путём применения лекарственных препаратов.

Целью настоящей работы было изучение влияния препарата Метилурацил на метаболизм оксида азота и активность супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови, печени и слизистой желудка крыс на разных стадиях развития экспериментального воспаления.

Материал и методы. Эксперименты были проведены на 70 половозрелых беспородных белых крысах-самках массой 180–200 г, которые были разделены на две группы: опытную и контрольную, по 30 шт. в каждой. Интактную группу составили 10 крыс. Все животные содержались на стандартном рационе вивария. Экспериментальное воспаление [5] вызывали инъекцией в подушечку правой задней стопы 0,1 мл 1%-ного раствора карагинена. Данная модель воспаления не вызывала гибели животных контрольной группы. Крысам опытной группы с первого дня после инъекции карагинена в течение 7 дней перорально вводили метилурацил на физиологическом растворе в дозе 5 мг на крысу. Крысы контрольной группы в те же сроки получали 0,5 мл изотонического раствора. На 1-е, 3-и и 7-е сутки после начала экспери-

© М.К. Адейшвили-Сыромятникова, Л.П. Абрамова, Ю.В. Загоруйко, В.В. Мясоедов, 2013

мента в сыворотке крови, слизистой желудка и печени крыс определяли содержание суммарных метаболитов оксида азота (мНО) [6], уровень нитритов [7] и нитратов, а также активность АО-фермента СОД [8]. Крыс декапитировали под эфирным наркозом. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента [9].

Результаты и их обсуждение. Уже в самом начале развития воспаления (1-е сутки) в сыворотке крови и тканях крыс контрольной группы наблюдалось существенное увеличение (в 1,5–1,8 раза) уровня метаболитов оксида азота (табл. 1). Параллельно с этим во всех исследуемых тканях отмечалось повышение на 20–25 % активности СОД, что указывало на усиление АО-защиты для сдерживания развития оксидативного стресса. Наиболее выраженные

изменения на данном этапе эксперимента наблюдались в ткани печени.

В период интенсивного развития воспаления (3-и сутки) уровень метаболитов оксида азота продолжал нарастать и во всех исследуемых тканях достоверно превосходил показатели у интактных животных более чем в 2 раза. В этот период наблюдений наиболее высокого уровня достигало накопление нитритов, что, по-видимому, было связано с понижением активности СОД, когда избыток супероксид-радикала приводил к чрезмерному накоплению этого метаболита в тканях.

К 7-м суткам у крыс контрольной группы показатели метаболизма оксида азота снижались, но всё ещё оставались достоверно выше, чем у интактных животных. Хотя в этот период у крыс контрольной группы отмечалось восстановление активности СОД, во

Таблица 1. Содержание метаболитов оксида азота и активность супероксиддисмутазы в тканях крыс контрольной группы при экспериментальном воспалении ($x \pm Sx$; $n=10$)

| Показатель | Интактная группа | Сроки наблюдения (сутки) | | |
|--------------------------|------------------|--------------------------|--------------|-------------|
| | | 1-е | 3-и | 7-е |
| <i>Сыворотка крови</i> | | | | |
| мНО, мкмоль/мл | 36,84±4,22 | 53,79±5,32* | 74,76±8,48* | 48,63±5,39* |
| Нитраты, мкмоль/мл | 33,14±2,51 | 47,40±4,43* | 66,61±5,75* | 43,74±4,86* |
| Нитриты, мкмоль/мл | 3,67±0,34 | 7,30±0,64 | 9,06±0,84* | 5,91±0,55* |
| СОД, усл.ед./мл | 5,53±0,48 | 6,64±0,59* | 4,26±0,38* | 5,75±0,52 |
| <i>Слизистая желудка</i> | | | | |
| мНО, мкмоль/г | 31,73±3,65 | 50,77±6,22* | 70,12±7,36* | 39,66±3,27* |
| Нитраты, мкмоль/г | 27,86±2,64 | 44,30±4,53* | 59,06±4,75* | 34,27±3,67* |
| Нитриты, мкмоль/г | 4,19±0,37 | 8,13±0,67* | 9,47±1,21* | 5,99±0,47* |
| СОД, усл.ед./г | 5,64±0,46 | 6,82±0,58* | 6,43±0,63 | 5,25±0,52 |
| <i>Печень</i> | | | | |
| мНО, мкмоль/г | 46,64±4,13 | 77,65±5,92* | 98,14±8,33* | 68,12±6,74* |
| Нитраты, мкмоль/г | 41,67±4,18 | 67,51±6,40* | 86,67±9,12* | 60,84±5,04* |
| Нитриты, мкмоль/г | 5,87±0,55 | 11,21±1,15* | 13,15±1,254* | 8,92±0,83* |
| СОД, усл.ед./г | 6,36±0,52 | 8,01±0,72* | 3,94±0,42* | 5,28±0,54 |

Примечание. *Достоверно относительно интактной группы.

всех исследуемых тканях уровень нитритов был повышен относительно показателей интактных животных.

Применение метилурацила уже на 3-и сутки эксперимента обеспечило менее выраженное накопление уровня метаболитов NO в исследуемых тканях (табл. 2). Хотя содержание данных метаболитов было достоверно выше, чем у крыс интактной группы, в то же время показатели оставались достоверно ниже по сравнению с контрольной группой. Активность СОД в этот период снижалась до пределов нормы.

На 7-е сутки во всех исследуемых тканях крыс, получавших метилурацил, наблюдалась полная нормализация изучаемых показателей.

Таким образом, полученные данные показали, что применение метилурацила в ходе развития воспаления сохраняло активность ключевого АО-фермента – СОД в крови, сли-зистой желудка и печени в течение всего эксперимента и обусловило нормализацию метаболизма оксида азота во всех исследуемых тканях. Это эффективное блокирование свободнорадикальных процессов при действии метилурацила частично объясняет его противовоспалительное действие и позволяет рекомендовать данный препарат для более быстрого и эффективного снятия воспаления, особенно при осложнениях и присоединившейся инфекции.

Таблица 2. Содержание метаболитов оксида азота и активность супероксиддисмутазы в тканях крыс опытной группы при экспериментальном воспалении ($x \pm Sx$; $n=10$)

| Показатель | Интактная группа | Сроки наблюдения (сутки) | | |
|--------------------------|------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | 1-е | 3-и | 7-е |
| <i>Сыворотка крови</i> | | | | |
| mNO, мкмоль/мл | 36,84±4,22 | 49,73±5,64* | 50,47±4,82* [#] | 39,79±2,87* [#] |
| Нитраты, мкмоль/мл | 33,14±2,51 | 43,08±5,21* | 44,49±3,85* [#] | 36,45±3,53* [#] |
| Нитриты, мкмоль/мл | 3,67±0,34 | 5,39±0,57* [#] | 5,98±0,63* [#] | 4,11±0,46* [#] |
| СОД, усл. ед./мл | 5,53±0,48 | 6,69±0,58* | 5,42±0,65 [#] | 5,86±0,46 |
| <i>Слизистая желудка</i> | | | | |
| mNO, мкмоль/г | 31,73±3,65 | 49,50±4,86* | 45,69±4,85* [#] | 30,78±3,46* [#] |
| Нитраты, мкмоль/г | 27,86±2,64 | 41,79±4,12* | 39,84±4,42* [#] | 27,09±2,96 [#] |
| Нитриты, мкмоль/г | 4,19±0,37 | 6,11±0,58* | 4,22±0,37* [#] | 3,91±0,27 [#] |
| СОД, усл.ед./г | 5,64±0,46 | 7,61±0,73* | 6,32±0,66 | 5,75±0,58 |
| <i>Печень</i> | | | | |
| mNO, мкмоль/г | 46,64±4,13 | 69,08±6,86* | 63,84±5,91* [#] | 44,31±5,15 [#] |
| Нитраты, мкмоль/г | 41,67±4,18 | 61,67±7,31* | 58,34±4,68* [#] | 39,59±3,83 [#] |
| Нитриты, мкмоль/г | 5,87±0,55 | 9,27±0,95* [#] | 8,69±0,81* [#] | 5,58±0,67 [#] |
| СОД, усл.ед./г | 6,36±0,52 | 8,72±0,69* | 7,00±0,64 [#] | 7,31±0,72 [#] |

Примечание. * Достоверно относительно интактной группы; [#] достоверно относительно контрольной группы.

Выводы

Развитие воспаления вызывало существенные изменения метаболизма оксида азота в сыворотке крови, слизистой желудка и печени крыс, что приводило к снижению активности супероксиддисмутазы. Применение метилурацила сдерживало

чрезмерное накопление супероксидрадикала, что вызывало оптимизацию метаболизма оксида азота и к концу наблюдений обеспечивало полную нормализацию показателей и восстановление активности супероксиддисмутазы во всех исследуемых тканях.

Список литературы

1. *Барабой В. А.* Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при патологии / В.А. Барабой, Д.А. Сутковой, Ю.А. Зозуля. – М.: Знание-М, 2005. – С. 209–281.
2. *Рябов Г. А.* Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов / Г.А. Рябов, Ю.М. Азизов // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – № 1. – С. 8–13.
3. *Chatterjee A.* Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiologic regulation / A. Chatterjee, J.D. Catravas // *Vascul. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 49 (4–6). – P. 134–140.
4. *Пескин А. В.* Метаболизм супероксидных радикалов в клетках: автореф. дис. ... докт. мед. наук / А.В. Пескин. – М., 2001. – 54 с.
5. *Миронов П.И.* Молекулярные аспекты системного воспалительного ответа / П.И. Миронов, В.Ф. Альес // Анестезиология. – 2000. – № 4. – С. 1–4.
6. *Метельская В. А.* Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.
7. *Звягина Т. В.* Метаболиты оксида азота в крови и моче здоровых людей: их связь с цитокинами и гормонами / Т.В. Звягина // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 302–304.
8. *Костюк В. А.* Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // *Вопр. мед. химии.* – 1990. – № 2. – С. 88–91.
9. *Бейли Н.* Статистические методы в биологии / Н. Бейли. – М., 1962. – С. 260–275.

М. К. Адейшвілі-Сиром'ятнікова, Л. П. Абрамова, Ю.В. Загоруйко, В. В. М'ясоєдов
МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ МЕТИЛУРАЦИЛУ

При розвитку експериментального запалення в сироватці крові, печінці та слизовій шлунка щурів відзначалося двохразове підвищення рівня метаболітів оксиду азоту на тлі компенсаторної активації супероксиддисмутазы. Застосування метилурацилу утримувало надмірне накопичення метаболітів оксиду азоту і до кінця спостережень забезпечувало повну нормалізацію показників та відновлення активності супероксиддисмутазы в усіх досліджуваних тканинах.

Ключові слова: запалення, оксид азоту, нітрати, нітрити, метилурацил.

М. К. Adeyshvili-Syromiatnikova, L. P. Abramova, Yu. V. Zagorujko, V. V. Myasoedov
METHYLURACIL ANTIINFLAMMATORY EFFECT POSSIBLE MECHANISM

Experiment inflammation on rats has caused of 2 time increase of nitric oxide metabolites level in studied tissues at compensated of superoxyddismutase activation. Employment of methyluracil suppressed excessive accumulation nitric oxide metabolites and provided with superoxyddismutase activity reestablishment.

Key words: inflammation, nitric oxide metabolism, nitrites, nitrates, methyluracil.

Поступила 26.09.12