

УДК 616-001.4-008.83:546.172.6

М.К. Адейшвили-Сыромятникова, Л.П. Абрамова, В.В. Мясоедов

Харьковский национальный медицинский университет

МЕТАБОЛИЗМ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ ТКАНЕЙ

Исследования, проведённые на крысах, показали, что при нанесении открытых ран начальная стадия раневого процесса (3-и сутки) характеризовалась двукратным повышением уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови, печени и коже. В период полного заживления ран (30-е сутки) содержание нитратов в сыворотке крови и печени подопытных животных было достоверно снижено по сравнению с таковым у интактных животных, тогда как в коже исследуемые показатели оставались достоверно выше нормы.

Ключевые слова: повреждение тканей, стресс, нитраты, нитриты.

Среди многих звеньев развития патологии при повреждении тканей (оперативные вмешательства, травмы, раны, ожоги, переломы костей) важное место занимает интенсивность процессов свободнорадикального окисления как определяющий механизм окислительного стресса [1, 2]. Механизм развития окислительного стресса характеризуется снижением уровня АТФ, повышением содержания гипоксантина, усиленным образованием прооксидантов. В последнее время внимание исследователей в разных отраслях биологии и медицины привлекает оксид азота, который является одним из ключевых звеньев в патофизиологии окислительного стресса [3]. Оксид азота вырабатывается различными клетками организма: эндотелиоцитами, моноцитами, лимфоцитами, миоцитами, нейтрофилами, макрофагами, фибробластами, нейронами, гепатоцитами, тучными клетками. Реакция оксида азота с кислородом сопровождается образованием стабильных конечных продуктов – нитрита и нитрата, которые являются косвенными маркерами концентрации оксида азота в организме [4]. Оксид азота способствует генерации супероксидных анионов, перекисей липидов, лейкотриенов, и эта оксидантная среда активизирует деструктивные процессы и индуцирует некроз тканей [5].

Целью данной работы было изучение метаболизма оксида азота в разных тканях экспериментальных животных на разных стадиях заживления открытых ран.

Материал и методы. Эксперименты были выполнены на 30 половозрелых беспородных белых крысах-самках массой 200–220 г в соответствии с правилами Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1986) и принципами Национального конгресса Украины по биоэтике (Киев, 2003). Все животные содержались на стандартном рационе вивария. Крысам опытной группы под тиопенталовым наркозом в нижней части спины наносили открытые раны (размером 2×2 см) на депилированную кожу. Нанесение раны не вызывало гибели животных. Все крысы с открытыми ранами содержались в индивидуальных клетках. На 3, 15 и 30-е сутки после нанесения раны в сыворотке крови, печени и коже (прилежащий к ране участок) крыс определяли содержание суммарных метаболитов оксида азота (mNO) [6], уровень нитритов [7] и нитратов. Крыс декапитировали под эфирным наркозом. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента [8].

Результаты и их обсуждение. На 3-и сутки после нанесения раны в сыворотке крови крыс происходило двукратное увеличение уровня mNO, а также нитратов и нитритов ($p < 0,01$), таблица.

В период интенсивного заживления раны (15-е сутки) уровень содержания mNO существенно снижался, но все ещё достоверно превосходил показатели интактных животных. Наиболее высоким в этот период

Содержание метаболитов оксида азота в сыворотке крови, печени и коже крыс ($n=10$) при заживлении ран, ($x \pm Sx$) мкмоль/мл

Показатель	Интактная группа	Опытная группа в сроки наблюдения, сут		
		3-и	15-е	30-е
<i>В сыворотке крови</i>				
mNO	41,28±6,22	77,41±5,45*	62,25±3,48 [#]	39,67±2,39
Нитраты	35,74±2,85	68,72±7,43*	46,61±5,32 [#]	25,54±1,86 [#]
Нитриты	3,76±0,28	7,50±0,54*	6,82±0,84 [^]	4,46±0,38 [#]
<i>В печени</i>				
mNO	47,84±3,57	97,84±8,92 [^]	62,43±6,33 [#]	37,55±3,74 [#]
Нитраты	42,27±4,18	88,42±8,64*	46,29±5,12	29,95±3,04 [#]
Нитриты	5,84±0,55	12,94±1,35*	16,75±1,67 [^]	9,47±0,88 [#]
<i>В коже</i>				
mNO	24,63±3,48	58,67±6,29 [^]	40,52±5,36 [#]	33,54±3,06 [#]
Нитраты	20,87±2,74	43,92±6,25*	35,99±3,75 [#]	29,13±2,67 [#]
Нитриты	3,57±0,27	8,01±0,86*	7,18±0,71 [#]	5,24±0,45 [#]

Примечание. * $p < 0,01$; [#] $p < 0,05$; [^] $p < 0,001$; достоверно относительно интактной группы.

был уровень нитритов. К 30-м суткам в сыворотке крови крыс наблюдалось достоверное снижение накопления mNO и нитратов на фоне повышенного содержания нитритов.

В печени крыс, как и в сыворотке, на 3-и сутки также отмечали двукратное повышение образования метаболитов NO. В дальнейшем (на 15-е сутки наблюдений) уровни mNO и нитратов в печени крыс снижались, но в этот период отмечали самый высокий уровень накопления нитритов: в 2,75 раз по сравнению с интактными животными (таблица).

В конце исследования (30-е сутки) содержание нитритов в печени снижалось, но все ещё оставалось существенно выше, чем у интактных животных (на 53 %). Содержание нитратов, напротив, в этот период было достоверно снижено по сравнению с нормой и предыдущими сроками.

В коже крыс на начальном этапе наблюдений (3-и сутки) активация образования метаболитов оксида азота была наиболее существенной – до 225 % значений интактных крыс (таблица).

На 15-е сутки после нанесения раны в коже всё ещё сохранялся высокий уровень образования оксида азота и его метаболитов (в 1,6–1,9 раз). И, несмотря на полное заживление раны, у всех крыс к 30-м суткам в прилегающем к ране участке кожи сохранялась повышенная активность синтеза оксида азота, на что указывали высокие показатели его метаболизма, которые, хотя и снижались по сравнению с предыдущим

сроком наблюдений, всё ещё оставались достоверно выше показателей в интактной группе.

Полученные данные свидетельствуют, что нанесение открытой раны существенно влияло на интенсивность синтеза оксида азота и его метаболизм. Изменения показателей интенсивности этих процессов неоднозначно проявились в разных исследуемых тканях: сыворотке крови, коже и печени. Повышение показателей в начальные сроки эксперимента указывало на развитие воспаления и активацию свободнорадикальных процессов. Несмотря на полное заживление ран к 30-м суткам, показатели метаболизма оксида азота снижались в сыворотке крови и печени, но оставались достоверно повышенными в коже. Очевидно, полное заживление раны не обусловило нормализацию метаболических процессов в зоне повреждения, и утилизация конечных продуктов – нитратов и нитритов – в коже ещё не была завершена, что свидетельствовало о недостаточной активности метаболизма даже после заживления ран.

Выводы

Формирование воспаления в начальной стадии развития раневого процесса (3-и сутки) вызывает двукратное повышение уровня метаболитов оксида азота не только в коже, но и в сыворотке крови, и в печени. В период полного заживления ран (30-е сутки) в сыворотке крови и печени содержание нитратов ниже нормы, но превышает таковую в коже.

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. Пасечник И. Н. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях / И. Н. Пасечник, Г. А. Рябов, Ю. М. Азизов // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 4. – С. 4–7.
3. Голиков П. П. Роль оксида азота в патологии / П. П. Голиков, А. П. Голиков // Архив патологии. – 2005. – № 4. – С. 24–32.
4. 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.
5. Рябов Г. А. Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов / Г. А. Рябов, Ю. М. Азизов // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2001. – № 1. – С. 8–13.
6. Метельская В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // *Клин. лаб. 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. Бейли Н. Статистические методы в биологии / Н. Бейли. – М., 1962. – С. 260–275.

М.К. Адейшвілі-Сиром'ятнікова, Л.П. Абрамова, В.В. М'ясосдов

МЕТАБОЛІЗМ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ УШКОДЖЕННІ ТКАНИН

Дослідження, які були проведені на щурах, показали, що при нанесенні ран початкова ступінь ранового процесу (3-тя доба) характеризувалася дворазовим підвищенням рівня метаболітів оксиду азоту в сироватці крові, печінці та шкірі. У період повного загоєння ран (30-та доба) вміст нітратів у сироватці крові і печінці піддослідних тварин був вірогідно нижчим за такий у інтактних тварин, тоді як у шкірі досліджувани показники перевищували норму.

Ключові слова: ушкодження тканин, стрес, нітрати, нітрити.

М.К. Adeyshvili-Syromiatnikova, L.P. Abramova, V.V. Myasoedov

NITRIC OXIDE METABOLISM IN TISSUE DAMAGE

The researches conducted on rats showed that at causing of open wounds the initial stage of traumatic process (third twenty-four hours) was characterized by the double increase of level of metabolites oxide of nitrogen in the serum of blood, liver and skin. In the period of complete repair of wound of wounds (30th twenty-four hours) maintenance of nitrates in the serum of blood and liver was for certain mionectic as compared to such for intact animals, while in a skin the investigated indexes remained for certain higher than norm.

Key words: damages of fabrics, stress, nitrates, nitrites.

Поступила 05.09.11