

Резюме

ОЦІНКА РОЛІ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ (Pb, Cd) У ФОРМУВАННІ ПАТОЛОГІЇ СЕЧОВИДІЛЬНОЇ СИСТЕМИ (НА ПРИКЛАДІ М. АЛМАТИ).

Мамбеталин Е.С., Черненко І.А., Байденов Ч.Б.

У статті наведені дані досліджень впливу важких металів (Pb, Cd) на формування патології сечовидільної системи. Отримані результати дозволяють надалі розробити методіку донозологічної оцінки порушень сечовидільної системи. Показано, що по зміні показників сечі, можна судити не тільки про стан сечовидільної системи, а й про екологічну обстановку середовища проживання.

Ключові слова: екологія, важкі метали, свинець, кадмій, сечовидільна система, донозологіческая діагностика.

Summary

EVALUATION OF THE ROLE OF HEAVY METALS (Pb, Cd) IN THE FORMATION OF THE PATHOLOGY OF THE URINARY SYSTEM (ON THE EXAMPLE OF ALMATY).

Mambetalin E.S., Chernenko I.A., Baidenov Ch.B.

The article presents research findings influence of heavy metals (Pb, Cd) on the formation Pathology of the urinary system. The results allow to further develop the methodology for preclinical evaluation of disorders of the urinary system. It is shown that the change of indicators of urine can be judged not only on the state of the urinary system, but also on the environmental conditions of habitat.

Keywords: ecology, heavy metals, lead, cadmium, urinary system, preclinical diagnosis.

*Впервые поступила в редакцию 26.08.2015 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 615.262.1:615.454.1:546.57-022.532:[616.5-001.17-092.9-02:612.014.44]:57.088.6:546.172.6

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА ПРИ УЛЬТРАФИОЛЕТ-ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ КОЖИ МОРСКИХ СВИНОК ПОД ВЛИЯНИЕМ МАЗИ МЕТИЛУРАЦИЛА С НАНОЧАСТИЦАМИ СЕРЕБРА

Миронченко С.И.

Харьковский национальный медицинский университет, s.mironchenko@ukr.net

Изучены концентрация метаболитов оксида азота (суммарные, нитрит-анион, нитраты) и активность индуцибельной NO-синтазы в крови морских свинок в эритемные сроки после локального ультрафиолетового облучения кожи. Установлено, что однократное ультрафиолетовое облучение приводит к повышению активности индуцибельной NO-синтазы, что обуславливает увеличение всех метаболитов оксида азота. Обнаруженное снижение образования оксида азота при использовании мазей метилурацила (более выраженное у мази, содержащей наночастицы серебра) подтверждает потенциальную роль системы оксида азота в развитии иммунных нарушений при ультрафиолет-индуцированных повреждениях кожи.

Ключевые слова: ультрафиолетовое облучение кожи, оксид азота, мазь метилурацила, наночастицы серебра

Изучение новых аспектов в патогенезе ультрафиолет (УФ)-индуцированных повреждений кожи, в частности ис-

следование медиаторов межклеточного взаимодействия, к числу которых относится оксид азота (NO), представляет

особый интерес. Иммуносупрессия при ультрафиолетовом облучении (УФО) кожи является одним из механизмов фотостарения и фотоканцерогенеза [1]. Установлена важная роль

NO в регуляции стрессреализующей реакции иммунной системы [2]. Известно, что синтез NO осуществляется с участием фермента NO-синтазы (NOS). В отличие от конститутивных (образуют небольшое количество NO, имеющее физиологическое значение), индуцибельные изоформы NOS (i-NOS) продуцируют высокие дозы NO, токсичные для клеток [2].

Существенный интерес представляет возможность модификации фотоиндуцированных повреждений путем использования наночастиц [3]. Недавно создана новая субстанция, которая содержит метилурацил (обладает фотопротекторным действием) и наночастицы серебра (НЧС) [4]. Субстанция получена в Международном центре электронно-лучевых технологий Института электросварки им. Е.О. Патона НАН Украины (метод получения НЧС, предложенный академиком Б.О. Мовчаном [5], заключается в электронно-лучевом испарении и конденсации веществ в вакууме). На основе субстанции совместно с ОАО «Химфармзавод «Красная звезда» изготовлена мазь метилурацила, которая содержит НЧС [4].

Цель исследования: изучить содержание метаболитов NO и активность i-NOS в крови морских свинок в эритемные сроки после локального УФО кожи под влиянием мази, содержащей метилурацил и НЧС.

Материалы и методы

Исследования были выполнены на 42 морских свинках, разделенных на 4 группы: 1 – интактные; 2 – контроль, без лечения (УФО); 3 – препарат сравнения

Таблица 1

Суммарная интенсивность в баллах эритемной реакции кожи морских свинок, подвергшихся локальному УФО

Группа животных	Время после облучения			
	1 час	2 часа	4 часа	3 суток
УФО	3,5 (2-5)	4,8 (4-6)	9,2 (8-10)	7,7 (7-8)
УФО+мазь метилурацила	2,8 (2-3)	4,4 (3-4)	6,2 (4-6)	5,2 (4-5)
УФО+ мазь метилурацила, содержащая НЧС	2,2 (1-3)	3,6 (2-3)	4,5 (3-5)	3,8 (2-4)

(УФО+мазь метилурацила 10% (ОАО «Нижфарм», Россия)); 4 – основная (УФО+мазь, содержащая метилурацил и НЧС (0,0006 %)). Данная концентрация получена в результате скрининговых исследований противовоспалительного действия мази с разной концентрацией НЧС [4].

Фотопротекторную активность лекарственных средств изучали на модели острого экссудативного воспаления – УФ-эритемы [6]. Уровень повреждающего действия оценивали по интенсивности и длительности эритемной реакции. Эритему учитывали через 1, 2, 4 часа и 3 суток после облучения и оценивали в баллах для каждого пятна: 0 – отсутствие эритемы, 1 – слабая эритема, 2 – четко выраженная эритема. Суммировали интенсивность трех пятен [6]. Мази наносили на поврежденный участок кожи за 1 час до и через 2 часа после облучения, а затем ежедневно в течение 3-х суток. Через 4 часа и на 3-и сутки в сыворотке крови определяли содержание общих метаболитов NO, нитрит-аниона, нитратов спектрофотометрическим методом [7], концентрацию индуцибельной NO-синтазы [8]. Результаты исследований обрабатывали стандартными методами вариационной статистики [9].

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика эритемной реакции представлена в табл. 1. Под влиянием УФО у всех морских свинок без лечения развилась выраженная эритема.

На фоне лечения мазями, в большей степени при использовании мази

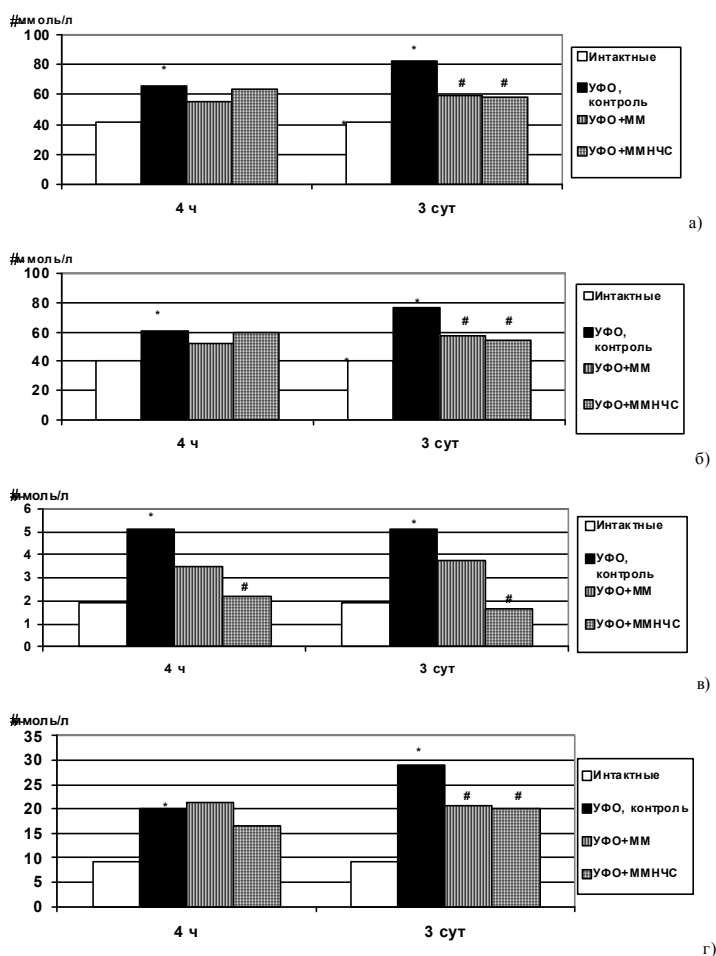


Рис. 1. Содержание суммарных метаболитов NO (а), нитратов (б), нитрит-аниона (в) и активность индуцибельной синтазы (г) в крови морских свинок при УФО * - достоверно относительно интактных (p<0,05) # - достоверно относительно контроля без лечения (p<0,05)

метилурацила с НЧС, интенсивность эритемной реакции уменьшалась по сравнению с животными без лечения (табл. 1).

На рис. 1 представлены результаты исследований содержания метаболитов NO и активность iNOS в крови морских свинок после УФО. Полученные результаты показали, что у животных без лечения через 4 часа после облучения содержание всех метаболитов NO в крови значительно превышало показатели у интактных морских свинок: суммарные метаболиты – в 1,6 раза (рис. 1, а), нитраты – в 1,5 раза (рис. 1, б), нитрит-анион – в 2,6 раза (рис. 1, в). На 3-и сутки уровень метаболитов NO оставался по-прежнему высоким: суммарных метаболитов превышал норму в 2 раза (рис. 1,

а), нитратов – в 1,9 раза (рис. 1, б), нитрит-аниона – в 2,6 раза (рис. 1, в). Активность iNOS через 4 часа после облучения увеличивалась в 2,1 раза, на 3-и сутки – в 3,1 раза по сравнению с интактными животными (рис. 1, г).

Было обнаружено, что под влиянием мази метилурацила только на 3-и сутки после облучения снижались содержание суммарных метаболитов, нитратов и активность iNOS в 1,4, 1,3 и 1,4 раза соответственно по сравнению с группой без лечения (рис. 1, а, б, г).

При применении мази, содержащей метилурацил и НЧС, через 4 часа после облучения выявлено значительное снижение содержания нит-

рит-аниона в 2,3 раза в сравнении с контролем (рис. 1, в). На 3-и сутки были снижены концентрация всех метаболитов NO в 1,4 раза и активность iNOS в 3 раза по сравнению с группой контроля (рис. 1, а, б, в, г).

Таким образом, установлено, что при местном УФО кожи у морских свинок концентрация всех метаболитов NO и активность iNOS в течение 3-х суток повышены. Активацию системы NO в крови при местном УФО кожи можно рассматривать как один из патогенетических факторов при развитии УФ-индуцированных повреждений кожи. Обнаруженное снижение образования NO и активности iNOS при применении мазей метилурацила (более выраженное у мази метилурацила, содержащей НЧС) под-

тверждают потенциальную роль системы NO в развитии иммунных нарушений при УФ-индуцированных повреждениях кожи.

Дальнейшее изучение эффектов NO (в том числе и в коже) необходимо для более глубокого понимания его участия в патогенезе УФ-индуцированных повреждений кожи, что позволит сформировать новые подходы к патогенетическому лечению.

Выводы

1. Локальное ультрафиолетовое облучение кожи морских свинок вызывает повышение в крови концентрации всех метаболитов NO (суммарных, нитрит-аниона, нитратов) в течение 3-х суток. Параллельно накоплению метаболитов NO в крови возрастает активность iNOS в течение 3-х суток.
2. Противовоспалительное действие мази метилурацила при ультрафиолетовом облучении, проявляющееся в снижении интенсивности эритемной реакции, сопровождается уменьшением суммарных метаболитов NO, нитратов и активности iNOS в крови только на 3-и сутки.
3. Включение НЧС в субстанцию метилурацила усиливает противовоспалительное (снижение интенсивности эритемной реакции) и иммунопротекторное действие мази (уменьшение нитрит-аниона в крови через 4 часа после облучения со снижением всех показателей системы NO к 3-м суткам).

Литература

1. Mechanisms of photoaging and cutaneous photocarcinogenesis, and photoprotective strategies with Phytochemicals / R. Bosch, N. Philips, J.A. Suarez-Perez [et al.] // *Antioxidants*. – 2015. – № 4. – P. 248-268.
2. Nitric oxide and redox mechanisms in the immune response / David A. Wink, Harry B. Hines, Robert Y. S. Cheng [et al.] // *J Leukoc Biol.* – 2011. – № 89(6). – P. 873-891.
3. Wang S.Q. Photoprotection in the era of nanotechnology / S.Q. Wang, I.R. Tooley // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2011. – №

30. – P. 210-213.

4. Пат 77777 Україна, МПК А61К9/06, А61К 33/38, А61Р 29/00. Спосіб підвищення протизапальної активності фармацевтичних засобів у м'якій лікарській формі; Лісовий В. М., Звягінцева Т. В., Трутаєв І. В., Миронченко С. І.; заявник та патентовласник Трутаєв І. В. – № u 2012 10159; заявл. 27.08.2012; опубл. 25.02.2013, Бюл. № 4.
5. Мовчан Б. А. Электронно-лучевая гибридная нанотехнология осаждения неорганических материалов в вакууме / Б. А. Мовчан // *Актуальные проблемы современного материаловедения*. – 2008. – Т. 1. – С. 227-247.
6. Стефанов А. В. Биоскрининг. Лекарственные средства / А. В. Стефанов – К.: Авиценна, 1998. – 189 с.
7. Метельская В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // *Клин. лаб. диагностика*. – 2005. – № 6. – С 15-18.
8. Вплив ентеросорбентів на активність NO-синтази у клітинах щурів за умов введення афлатоксину В1 / Х. М. Головчак, І. В. Панчук, Г. Л. Антоняк, О. Є. Возна // *Біологія тварин*. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 55-62.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

References

1. Bosch R., Philips N., Suarez-Perez J.A., Juarranz A., Devmurari A., Chalensouk-Khaosaat J., Gonzalez S. 2015, Mechanisms of photoaging and cutaneous photocarcinogenesis, and photoprotective strategies with Phytochemicals, *Antioxidants*, № 4, p.p. 248-268.
2. David A Wink, Harry B. Hines, Robert Y. S. Cheng, Christopher H. Switzer, Wilmarie Flores-Santana, Michael P. Vitek, Lisa A. Ridnour, Carol A. Colton. 2011, Nitric oxide and redox mechanisms in the immune response, *J Leukoc Biol.*, № 89(6), p.p. 873-891.
3. Wang S.Q., Tooley I.R. 2011, Photoprotection in the era of nanotechnology, *Semin. Cutan. Med. Surg.*, № 30, p.p. 210-213.
4. Пат. 77777 Україна, МПК А61К 9/06 (2006.01) А61К 33/38 (2006.01) А61Р 29/00, Спосіб підвищення протизапальної

- aktyvnosti farmatsevychnykh zasobiv u myakij likarskij formi / Lisovyi V. M., Zvyagintseva T. V., Trutaev I. V., Myronchenko S. I.; zayavnyk ta patentovlasnyk Trutaev I. V. – № u201210159 ; zayav. 27.08.2012 ; opub. 25.02.2013 ; byul. № 4/2013. (in Ukrainian).
5. Movchan B. A 2008, Jelektronno-luchevaya gibridnaya nanotekhnologiya osazhdeniya neorganicheskikh materialov v vakuume, Aktualnye problemy sovremennogo materialovedeniya, Vol. 1, pp. 227–247. (in Russian).
 6. Stefanov A. V. 1998, Bioskrining. Lekarstvennye sredstva, K.: Avitsenna, 189 p. (in Russian).
 7. Metelskaya V. A, Gumanova N.G. 2005, Skrining-metod opredeleniya urovnya metabolitov oksida azota v syvorotke krovi, Klinicheskaya laboratornaya diagnostika, № 6, pp. 15–18. (in Russian).
 8. Holovchak M. Kh., Panchuk I. V., Antonyak H. L., Vozna O. Ye. 2014, Vplyv enterosorbentiv na aktyvnist NO-syntazy u klitynakh shchuriv za umov vvedennya aflatoksinu, Biologiya tvaryn, Vol. 16, No. 1, pp. 55–62. (in Ukrainian).
 9. Glants S. 1998, Mediko-biologicheskaya statistika, M.: Praktika, 459 p. (in Russian).

Резюме

ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ УЛЬТРАФІОЛЕТ-ІНДУКОВАНИХ УШКОДЖЕННЯХ ШКІРИ МОРСЬКИХ СВИНОК ПІД ВПЛИВОМ МАЗІ МЕТИЛУРАЦИЛУ З НАНОЧАСТКАМИ СРІБЛА

Миронченко С.І.

Вивчено концентрацію метаболітів оксиду азоту (сумарні, нітрит-аніон, нітрати) і активність індукбельної NO-синтази в крові морських свинок в еритемні терміни після локального ультрафіолетового опромінення шкіри. Встановлено, що однократне ультрафіолетове опромінення приводить до підвищення активності індукбельної NO-синтази, що обумовлює збільшення всіх метаболітів оксиду азоту. Виявлене зниження

утворення оксиду азоту при використанні мазей метилурацилу (більш виражене в мазі, що містить наночастки срібла) підтверджує потенційну роль системи оксиду азоту в розвитку імунних порушень при ультрафіолет-індукованих ушкодженнях шкіри.

Ключові слова: ультрафіолетове опромінення шкіри, оксид азоту, мазь метилурацилу, наночастки срібла

Summary

NITROGEN OXIDE SYSTEM INDICES IN ULTRAVIOLET-INDUCED SKIN LESIONS IN GUINEA PIGS TREATED WITH METHYLURACIL OINTMENT WITH SILVER NANOPARTICLES

Myronchenko S.I.

The article deals with the study of nitrogen oxide metabolites concentration (total, nitrite-anions, nitrates) and inducible NO-synthase activity in the blood of guinea pigs during erythema terms following local ultraviolet irradiation of the skin. The authors determined that single ultraviolet irradiation results in an increase in inducible NO-synthase activity, which triggers elevation of all nitrogen oxide metabolites. The observed reduction in the formation of nitrogen oxide in administration of methyluracil ointment (more evident in ointments containing silver nanoparticles) confirms the potential role of nitrogen oxide in the development of immune disorders in ultraviolet-induced skin lesions.

Key words: ultraviolet irradiation of skin, nitrogen oxide, methyluracil ointment, silver nanoparticles

Впервые поступила в редакцию 26.08.2015 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования