

ЛІТЕРАТУРА

1. Горго Ю. П. Психофізіологія. — К., МАУП, 1999. — С. 31-36.
2. Саши М. Р., Никитюк Д. Б. Имунная система, стресс и иммунодефицит. — М.: АПП «Джангар», 2000. — 184 с.
3. Вейтль Д., Хамм А. Клиническая психология / 2-е изд. под ред. М. Перре и У. Бауманна. — СПб.: Питер, 2000. — С. 266-277.
4. Дегтяренко Т. В., Макулькин Р. Ф. Биогенные стимуляторы и иммунореактивность. — Одесса, 1997. — Т. I. — с. 3-16; 58-73. — Т. II. — с. 80-98.
5. Дегтяренко Т. В., Чаланова Р. I., Богданова О. В. Спосіб визначення ступеня опікового стресу. Рішення про видачу деклараційного патенту на винахід № 2003021347 від 14.02.03.
6. Дегтяренко Т. В., Чаланова Р. I. Імунореактивність організму у хворих з опіками очей тяжких ступенів // Одес. мед. журн. — 2002. — № 6. — С. 45-49.

УДК 617.7-001.17-06:612.176

Т. В. Дегтяренко, Р. І. Чаланова

АДРЕНЕРГІЧНА ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ДО ДІЇ СТРЕСОРНОГО ЧИННИКА

Отримані результати клініко-імунологічних і офтальмологічних досліджень, проведених у 63 хворих у різні терміни розвитку опікової хвороби очей, свідчать про наявність різноспрямованих зрушень в адренергічних механізмах імунного гомеостазу протягом розгортання стресіндукованого патологічного процесу. Зазначено, що динаміка рівня адренорецепції «активних» Т-лімфоцитів відображає особливості індивідуальної імунологічної реактивності організму хворих у відповідь на дію стресового чинника. Наявність початкової активації симпатoadреналової системи зі зниженням її активації при подальшому розвитку стресіндукованого патологічного процесу зумовлює адекватну адаптацію організму до дії стресорного чинника з незначною кількістю ускладнень і тяжких наслідків опікової травми ока (I тип динаміки). Уповільнена за часом активація симпатoadреналової системи з наявністю довготривалої її активності на високому рівні виявляє виражені ознаки набутого імунodefіциту, значний ступінь аутосенсibiлізації до уражених тканин ока і тяжкі наслідки опікової хвороби (II тип динаміки).

Ключові слова: опіки очей, стрес, індивідуальна імунологічна реактивність організму.

UDC 617.7-001.17-06:612.176

T. V. Degtyarenko, R. I. Chalanova

ADRENERGETIC IMMUNOLOGIC REACTIVITY OF THE HUMAN ORGANISM TO THE STRESS ACTION

The received results of clinic-immunologic and ophthalmological investigations in 63 patients, have shown the changes of adrenergetic mechanisms of immunal homeostasis during developed stress-induced pathologic process.

It is established, that the dynamic of "active" T-lymphocytes reflects the peculiarities of individual immunologic reaction of the patient's organism to the stress.

Begining activation of symphatho-adrenal system with the next its activation reducing during development of stress-induced pathologic process is corresponded to identical organism adaptation to the stress action with more conducive course of the eye burn (1st type of dynamic).

The delayed activation with its long activity at the high level was accompanied by acquired immunodeficit (high degree) of the organism autosensibilization to the damaged tissue of the eye and hard complications of the eye burn (2nd type of dynamic).

Key words: eye burns, stress, individual immunologic reactivity of the organism.

УДК 616.37-002.1:092.9+557.146.1

В. М. Демидов, *д-р мед. наук, проф.*,

С. М. Демидов, *канд. мед. наук*

РОЛЬ ЕНДОГЕННОГО ОКИСУ АЗОТУ В ПАТОГЕНЕЗІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ У ЩУРІВ

Одеський державний медичний університет

Ураження підшлункової залози (ПЗ), їх точна та своєчасна діагностика, розробка та удосконалення нових діагностичних методів при цих захворюваннях, вдосконалення методик комплексного лікування з урахуванням патогенетичних аспектів захворювання — все це є суттєвою проблемою, розв'язання якої має важливе значення не тільки з медичної, а й з економічної та соціальної точки зору [1–5]. Лікування хворих із гострими та хроніч-

ними формами панкреатиту, залишається складною й тяжкою проблемою ургентної хірургії [1; 2; 6; 7].

Сьогодні цей факт підтверджується як неухильно зростаючою захворюваністю, так і стабільно високими показниками летальності, частоти гнійно-септичних та інших фатальних ускладнень панкреонекрозу [3; 8]. Високі показники летальності при гострих панкреатитах (ГП), велика кількість ускладнень при кон-

сервативному лікуванні цього захворювання пов'язані з незадовільними результатами комплексного лікування хворих на ГП, що, в свою чергу, пояснюється недостатніми даними про патогенез цього захворювання. Актуальною проблемою сучасної панкреатології є вивчення та аналіз патогенезу запальних процесів, що уражують паренхіму ПЗ, розробка нових методів фармакологічної корекції цього захворювання.

Відомо, що окис азоту (NO) безперервно синтезується ферментативним шляхом в організмі людини та тварин, виконуючи при цьому функцію одного з універсальних регуляторів метаболізму [9; 10]. Майже 10 років тому британським журналом "Science" зазначено молекулу було оголошено «молекулою року» [11]. Окрім регуляції фізіологічних функцій організму: регуляції тону судин як адреноблокатора, гальмування агрегації тромбоцитів та їх адгезії на стінках судин, регуляції синаптичної передачі нервового імпульсу, активації та/або пригнічення активності багатьох білків і ферментів та ін. [12], — відомою є роль NO в опосередкуванні гострих запальних реакцій [13]. Відмічено, що активовані макрофаги продукують NO [14]. Доведено, що цитостатичні та цитотоксичні ефекти макрофагів у разі запалення здійснюються через NO шляхом активації NO-синтази, котра перетворює аргінін у NO [13; 15].

Синтезований окис азоту у разі гострого запалення сприяє розвитку вазодилатації (частіше всього локальної), локальному ураженню паренхіми запаленого органа та його подальшій ішемії [16]. Ці властивості NO також сприяють розвитку гострого запального ураження паренхіми підшлункової залози. Отже, поштовхом для проведення нашого дослідження були два фактори: перший — за умов гострого запалення підшлункової залози послідовно розвиваються всі стадії запальної реакції і через активацію макрофагів синтезується окис азоту; і другий — однаковість патологічних ефектів NO та клінічних ознак гострого панкреатиту. Таким чином, метою нашої роботи було дослідження патогенетичної ролі окису азоту у механізмах розвитку гострого панкреатиту в експерименті.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилися за умов хронічного експерименту на білих щурах-самцях лінії Вістар масою 200–250 г, годування яких здійснювалося за стандартною дієтою. Щурам було забезпечено вільний доступ до їжі та води, їх утримували у стандартних умовах з природною 12-годинною зміною світла та темряви. Ці дослідження виконували з дотриманням вимог, що передбачені Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів.

Гострий експериментальний панкреатит (ГЕП) у щурів відтворювали через травматичне ураження паренхіми ПЗ після розтину черевної порожнини [2]. Утворили такі дослідні групи: 1) контрольна група (n=12), тваринам якої виконували тільки лапаротомію; 2) тварини із ГЕП (n=12); 3) тварини із ГЕП, котрим попередньо вводили NG-нітро-L-аргінін дозою 10 мг/кг (n=10) та 4) тварини із ГЕП, котрим попередньо вводили NG-нітро-L-аргінін дозою 20 мг/кг (n=10). Інгібітор NO-синтази — NG-нітро-L-аргінін — розчиняли у 0,9%-му фізіологічному розчині безпосередньо перед застосуванням і вводили щурам внутрішньочеревно дозою 10 та 20 мг/кг за 30 хв до відтворення ГЕП.

На 3-тю добу перебігу ГЕП після евтаназії тварин (передозування етаміналу натрію) в їх сироватці крові визначали такі показники: а) суму метаболітів NO — нітритів (NO₂) і нітратів (NO₃) (оскільки NO₂ є нестійким аніоном і легко окислюється до NO₃, для визначення суми метаболітів ми відновляли нітрат-іон за допомогою металічного кадмію, імпрегнованого міддю, до нітрит-іона, вміст якого визначали за допомогою реактиву

Грейса [17]); б) активність протеолітичних ферментів за стандартними методиками; в) об'єм та вагу асцитичної речовини шляхом її абсорбції попередньо зваженими губками (при цьому вважали одиницю об'єму асцитичної речовини рівною такій самій одиниці води); г) макроскопічну патологію та гістологічні порушення паренхіми підшлункової залози за балами (детальніше ця методика описана в роботі [3]); д) концентрацію цитокінів — фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП-α) та інтерлейкіну-1-бета (ІЛ-1β) — методом ензимозв'язаного імуносорбентного аналізу (ELISA тест).

Отримані дані обраховувалися статистично за допомогою програми статистичного аналізу "Statgraph" із вживанням критерію двоваріантної АНОВИ. За умов нерівномірного розподілу ознак вірогідність визначали за допомогою непараметричного тесту Крушквал — Валіса. За критерій вірогідності обирали P<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

1. Зміни вмісту ендогенного азоту

У щурів контрольної групи вміст у крові нітратів/нітритів становив 4,69±0,41 мкмоль/л (рис. 1). За умов формування ГЕП досліджуваний показник у крові щурів збільшився на 88 % (P<0,001). При застосуванні NG-нітро-L-аргініну (10 мг/кг) вміст у крові нітратів/нітритів становив 7,03±0,82 мкмоль/л, що було на 21 % менше за такий самий показник у крові щурів із ГЕП. За умов блокади синтезу NO-синтази вживанням NG-нітро-L-аргініну дозою 20 мг/кг вміст досліджуваних речовин у крові щурів становив 5,57±0,61 мкмоль/л, що було на 34 % менше за такий самий показник у крові щурів із ГЕП (P<0,05) (див. рис. 1).

2. Зміни активності протеолітичних ферментів

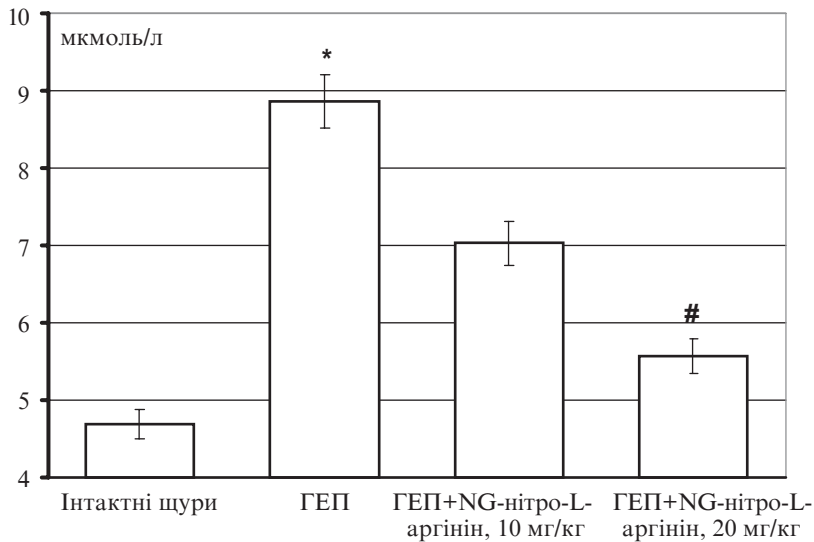


Рис. 1. Зміни вмісту нітритів/нітратів у крові щурів із гострим експериментальним панкреатитом

За віссю ординат — вміст нітритів/нітратів, мкмоль/л.

За віссю абсцис — досліджуваний показник у застосованих дослідних групах щурів.

Примітка. * — $P < 0,001$ — вірогідні відмінності відносно таких значень у інтактних щурів (критерій АНОВА + Ньюман-Куллз);

— $P < 0,05$ — вірогідні відмінності порівняно з такими значеннями у щурів із ГЕП (критерій АНОВА + Ньюман-Куллз).

Формування ГЕП супроводжувалося суттєвим зростанням активності трипсину (у 10 разів; $P < 0,001$), амілази (у 2 рази; $P < 0,001$) та ліпази (у 1,5 разу; $P < 0,01$) у сироватці крові щурів. При цьому в крові тварин із ГЕП у 1,5 разу ($P < 0,001$) знизилася активність інгібітора трипсину (табл. 1). Застосування NG-нітро-L-аргініну (10 мг/кг) спричинило зниження активності трипсину (на 44 %; $P < 0,05$) відповідно такого ж показника в групі щурів із ГЕП. За умов попереднього введення інгібітора NO-синтази вдвічі більшою дозою відбувалася практично повна нормалізація показників, які досліджувалися відносно аналогічних даних, що були отримані у щурів із ГЕП (див. табл. 1).

3. *Зміни макроскопічних та морфологічних показників функціонального стану підшлункової залози*

У щурів із ГЕП розвивався набряк, були виражені геморагії, відмічалася значне накопичення асцитичної рідини та ін. (табл. 2). Попереднє застосування NG-нітро-L-аргініну

(20 мг/кг) сприяло зменшенню показників набряку, геморагії, жирового некрозу підшлункової залози, а також об'єму асцитичної рідини відносно таких самих показників у щурів із ГЕП ($P < 0,05$). З-поміж гістологічних показників у щурів із ГЕП суттєво змінювалися показники набряку, судинних порушень, а також запалення, бо саме на нормалізацію вказаних гістологічних показників вплинуло попереднє введення інгібітора NO-синтази максимальною дозою. При цьому вираженість зазначених макро- та мікроскопічних показників суттєво ($P < 0,05$) відрізнялася від таких у щурів із ГЕП, котрим NG-нітро-L-аргінін вводили дозою 10 мг/кг (див. табл. 2).

4. *Зміни концентрації прозапальних цитокінів*

У сироватці крові щурів із ГЕП триває значне (в 48 разів; $P < 0,001$) зростання концентрації ФНП- α (рис. 2, а). При введенні інгібітора NO-синтази досліджувані показники в сироватці крові щурів із ГЕП суттєво не змінювалися. Крім того, концентрація іншого виду цитокінів — ІЛ-1 β в си-

роватці крові щурів із ГЕП становить $74,3 \pm 4,7$ нг/мл, що в 35 разів перевищує аналогічний контрольний показник ($P < 0,001$; рис. 2, б). За умов попереднього введення NG-нітро-L-аргініну в обох дозах величина, що досліджується, змінюється у межах 2–6 % ($P > 0,05$).

Таким чином, на прикладі визначення кількох специфічних для експериментального гострого ураження паренхіми підшлункової залози тестів ми показали важливе значення блокування синтезу окису азоту для нівелювання симптомів патологічного стану. Так, у разі попереднього введення NG-нітро-L-аргініну нормалізувалася протеолітична активність підшлункової залози, а також набули норми макрота мікроскопічні показники, що характеризують функціональний стан підшлункової залози. При цьому слід наголосити на залежності ефекту блокатора NO-синтази від дози. Отже, попереднє застосування інгібітора ключового ферменту синтезу окису азоту суттєво поліпшує перебіг експериментального панкреатиту у щурів.

Щодо ферменту синтезу NO — NO-синтази, слід зазначити, що в механізмах формування даної моделі ГЕП бере участь найбільш «агресивний» різновид цього ферменту — його індуктивна форма [18; 19]. Синтезований нею окис азоту опосередковує розвиток численних патологічних станів в організмі людини, причому йдеться про гіперактивацію цього ферменту при захворюваннях імунної та травної системи, патології серцево-судинної системи, злоякісних новоутвореннях, гострих та хронічних запальних реакціях тощо [9; 12; 19]. Цитотоксичні ефекти NO при запаленні пояснюються збільшенням кількості пептиду, асоційованого з геном кальцитоніну, котрий є cAMP-залежним су-

динорозширювальним агентом [20]. Гіперактивація індуктивної форми NO-синтази та надмірна продукція NO в м'язах судинної оболонки можуть спричинити досить тяжкі наслідки через розслаблення тонусу судин, зменшення системного артеріального тиску та розвиток зрушень кровопостачання. Важливо те, що зазначені симптоми є патогномонічними для гострого панкреатиту. У зв'язку з цим слід також зазначити, що показаною є здатність продукції NO активованими макрофагами, і синтезований при цьому окис азоту повністю імітує дію активованих макрофагів на клітини-мішені.

Нами також виявлено зрос-

тання вмісту нітратів та нітритів у крові щурів за умов ГЕП. Відомо, що зростання вмісту ендogenous нітратів та нітритів є одним із симптомом комплексів гострого запалення. Відомо, що нітрати та нітрити виникають при окисленні відновлених форм азоту, впродовж цієї реакції як проміжний продукт може виникати NO [15].

Крім того, в останніх дослідженнях показано, що окис азоту може відкладатися у двох різних клітинних депо у вигляді динітрозольних комплексів заліза та нітрозотіолів. Вивільнятися з них NO може з різною кінетикою у відповідь на численні та різноманітні стимули. Усі перелічені особ-

ливості становлять унікальні можливості для регуляції всього синтезу NO, а також створюють передумови для регуляції окисом азоту фізіологічних функцій організму [9]. Це узгоджується з висновками авторів [21], які показали, що синтезований конститутивною формою NO є ендотелін-розслаблювальним фактором і регулює активність екзокринної та ендокринної частини підшлункової залози на зразок активності нехолінергічного та/або неадренергічного медіатора. Виявлено, що синтезований конститутивною формою NO-синтази NO сприяє розвитку захисної дії на гастроінтестинальний тракт [22] через протизапальну дію та

Таблиця 1

Вплив NG-нітро-L-аргініну на концентрацію протеолітичних ферментів у сироватці крові щурів із гострим експериментальним панкреатитом

Показники, що вивчаються	Трипсин, нмоль/с. л.	Інгібітор трипсину, мкмоль/с. л.	Амілаза, г/ч. л.	Ліпаза, мкмоль/с. л.
Групи щурів				
Контроль (хибно оперовані щури), n=12	32,7±5,2	10,1±0,4	995,9±64,5	572,9±62,7
ГЕП, n=12	326,8±41,6***	7,4±0,4***	1994,1±129,4***	885,7±71,8**
NG-нітро-L-аргінін (10 мг/кг) + ГЕП, n=10	183,6±52,1***#	8,1±0,5**	1638,3±142,1***	739,8±64,5
NG-нітро-L-аргінін (20 мг/кг) + ГЕП, n=10	61,4±7,6***###	9,2±0,6#	1362,5±119,8*##	662,7±68,3#

Примітка. * — P<0,05; ** — P<0,01; *** — P<0,001 — вірогідні відмінності порівняно з контрольними показниками (критерій АНОВА); # — P<0,05; ## — P<0,01; ### — P<0,001 — вірогідні відмінності порівняно з такими показниками в групі щурів із ГЕП (критерій АНОВА).

Таблиця 2

Вплив NG-нітро-L-аргініну на макроскопічні та морфологічні показники підшлункової залози щурів із гострим експериментальним панкреатитом, M±m

Показники, які вивчаються	ГЕП, n=12	NG-нітро-L-аргінін (10 мг/кг) + ГЕП, n=10	NG-нітро-L-аргінін (20 мг/кг) + ГЕП, n=10
Набряк підшлункової залози	2,75±0,24	2,36±0,19	1,79±0,16**#
Геморагії підшлункової залози	2,51±0,21	2,11±0,18	1,26±0,22***#
Жировий некроз підшлункової залози	2,95±0,16	2,71±0,11	2,02±0,11***###
Асцит, мл	7,4±1,7	4,3±1,1	2,7±0,8*
Набряк	0,73±0,12	0,32±0,07*	0,12±0,02***##
Судинні порушення	0,85±0,15	0,66±0,10	0,31±0,05***##
Запалення	0,79±0,13	0,51±0,11	0,41±0,09*
Ацинарний некроз	1,01±0,27	0,94±0,17	0,89±0,14
Кальцифікати	0,11±0,06	0,15±0,05	0,16±0,03
Жировий некроз	0,21±0,07	0,17±0,09	0,14±0,09

Примітка. * — P<0,05; ** — P<0,01; *** — P<0,001 — вірогідні відмінності порівняно з контрольними показниками у групі щурів із ГЕП (критерій АНОВА). # — P<0,05; ## — P<0,01; ### — P<0,001 — вірогідні відмінності порівняно з такими показниками у групі щурів із ГЕП, котрим вводили NG-нітро-L-аргінін дозою 10 мг/кг (критерій АНОВА).

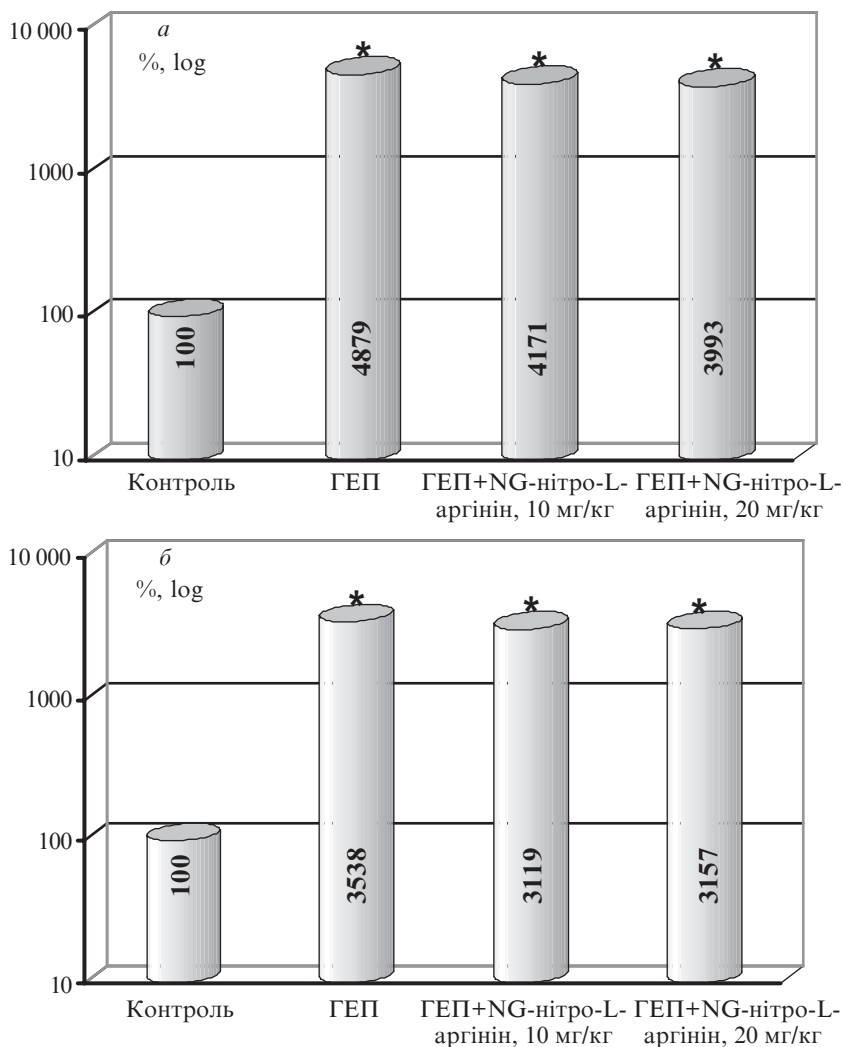


Рис. 2. Вплив NG-нітро-L-аргініну на зміни концентрації ФНП- α (а) та ІЛ-1- β (б) у сироватці крові щурів із ГЕП. Дані подані у % (логарифмічна залежність) відносно досліджуваних показників у контрольних щурів, яких було прийнято за 100 %.

Примітка. * — $P < 0,001$ — вірогідні відмінності відносно таких значень у інтактних щурів (критерій АНОВА + Ньюман-Кулз).

прискорення епітелізації слизового шару органів травного тракту.

На увагу заслуговує інша група результатів, в котрій ми показали, по-перше, суттєве зростання концентрації ФНП- α та ІЛ-1- β у сироватці крові щурів із ГЕП та, по-друге, — відсутність змін досліджуваних показників при введенні блокатора синтезу NO. Цікавим та досить суперечливим є обговорення проблеми: первинною чи вторинною є цитотоксична дія NO? Враховуючи наші дані [23; 24], а також результати спостережень [25], припустимо, що дія NO в опосередкуванні запальних ре-

акцій є вторинною, оскільки саме численні біологічні субстанції, наприклад, ІЛ-1- β , інтерферон- α , ФНП- α , ліпополісахариди грамнегативних бактерій тощо прискорюють синтез та підвищують активність ключового ферменту синтезу NO. Саме через вторинність патофізіологічних та патобіохімічних ефектів NO по відношенню щонайменше до системи прозапальних цитокінів, на нашу думку, пояснюється відсутність впливу блокування синтезу окису азоту на зменшення концентрації ФНП- α та ІЛ-1- β у щурів при експериментальному панкреатиті.

Таким чином, на підставі проведених експериментальних досліджень можна зробити висновок, що NO є одним із найважливіших ключових медіаторів та/або кінцевих ефекторів опосередкування патологічних ефектів за умов гострого запального ураження паренхіми підшлункової залози. Так, блокування ефектів NO є експериментальним обґрунтуванням можливості клінічної апробації ефектів речовин-інгібіторів індуктивної форми NO-синтази з профілактичною метою для попередження загрозливих життю ускладнень та тяжких форм перебігу гострого панкреатиту.

Але величезний інтерес на перспективу NO з боку представників практичної та теоретичної медицини має певні обмеження. Багатогранність та різноспрямованість функцій окису азоту робить мінімальним можливий цілеспрямований терапевтичний вплив на організм через небезпеку розвитку побічних реакцій та ускладнень. Отже, перспектива подальшого дослідження цієї проблеми може бути такою: 1) тестування засобів, що безпосередньо впливають на вміст NO; 2) застосування засобів, котрі блокують активність NO-синтази; 3) вживання препаратів-блокаторів індукції NO-синтази.

Висновки

Дослідження регуляторних впливів, вивчення механізмів утворення та інактивації NO є досить перспективним напрямком клініко-експериментальних досліджень не тільки для гастроентерології/панкреатології, але й для кардіології, неврології, діабетології, трансплантології, сексології та інших галузей.

На основі наших досліджень і даних інших авторів можна констатувати, що роль NO в розвитку запальних реакцій є вторинною через акти-

вацію NO-синтази прозапальними інтерлейкінами.

В цьому аспекті є перспективним напрямком обмеження гіперпродукції NO інгібіторами NO-синтази.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дегтярева И. И. Панкреатит. — К.: Здоров'я, 1992. — 168 с.
2. Демидов В. М., Синовець О. А., Лапшин Д. Є. Застосування ліпосомального сандостатину в комплексному патогенетичному лікуванні гострого панкреатиту // Вісн. мор. медицини. — 1999. — № 2. — С. 82-84.
3. Експериментальне обґрунтування лікування гострого експериментального панкреатиту шляхом застосування ліпосомальних форм коректорів нейропептидів / В. М. Демидов, О. Г. Попов, О. А. Синовець та ін. // Одес. мед. журнал. — 2000. — № 3. — С. 13-16.
4. Oxidative stress: an important phenomenon with pathogenetic significance in the progression of acute pancreatitis / K. Tsai, S. S. Wang, T. S. Chen et al. // Gut. — 1998. — Vol. 42, N 6. — P. 850-855.
5. Oxidative stress changes in L-arginine-induced pancreatitis in rats / I. S. Z. Varga, B. Matkovic, L. Czako et al. // Pancreas. — 1997. — Vol. 14. — P. 355-359.
6. Баярмаа Н., Охлобыстин А. В., Ивашкин В. Т. Новые возможности ферментной терапии хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. — 2000. — Т. 10, № 2. — С. 54-57.
7. Применение сандостатина в комплексном лечении острого панкреатита и его осложнений / В. Ф. Саенко, В. И. Лупальцов, Г. Ф. Бабенков и др. // Клини. хирургия. — 1999. — № 10. — С. 5-7.
8. Лищенко А. Н. Гнойно-некротические осложнения деструктивного панкреатита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1994. — 46 с.
9. Ивашкин В. Т., Дранкина О. М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. — 2000. — Т. 10, № 4. — С. 16-21.
10. A mechanistic analysis of nitric oxide-induced cellular toxicity / S. Burney, S. Tamir, A. Gal, S. R. Tannenbaum // NITRIC OXIDE: Biology and chemistry. — 1997. — Vol. 1, N 2. — P. 130-144.
11. McCall T. B., Palmer R. M. J., Moncada S. Interleukin-8 inhibits the induction of nitric oxide synthase in rat peritoneal neutrophils // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1992. — Vol. 186. — P. 2.
12. Immunohistochemistry in the identification of nitric oxide synthase isoenzymes in myocardial infarction / S. M. Wildhirt, R. R. Dudek, H. Suzuki et al. // Cardiovasc. Res. 1995. — Vol. 29, N 4. — P. 526-531.
13. Moncada S., Higgs A. The L-arginine: nitric oxide pathway // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 2002-2012.
14. Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule / J. B. Hibbs, R. R. Taintor, Z. Vavrin, E. M. Rachlin // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1988. — Vol. 157, N 1. — P. 87-94.
15. Недоснаев А. А. Биогенный NO в конкурентных отношениях // Биохимия. — 1998. — Т. 63, вып. 7. — С. 881-894.
16. The role of nitric oxide in the pancreatic blood flow response to caerulein / A. Satoh, T. Shimosegawa, T. Abe et al. // Pancreas. — 1994. — Vol. 9. — P. 574-579.
17. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids / L. C. Green, A. W. Davic, J. Golawski et al. // Anal. Biochem. — 1982. — Vol. 126, N 1. — P. 1138-1310.
18. Реутов В. П., Сорокина Е. Г. NO-синтазная и нитритредуктазная компоненты цикла оксида азота // Биохимия. — 1998. — Т. 63, вып. 7. — С. 1029-1040.
19. Cho C. H. Current roles of nitric oxide on gastrointestinal disorders // J. Physiol. (Paris). — 2001. — Vol. 95. — P. 253-256.
20. Dudek R. R., Conforjo A., Bing R. J. Lysophosphatidylcholine-induced vascular relaxation of cGMF are mediated by endothelium-derived factor // Biol. Medicine. — 1993. — Vol. 203, N 4. — P. 474-479.
21. Holst J. J., Rasmussen T. N., Schmidt P. Role of nitric oxide in neurally induced pancreatic exocrine secretion in pigs // Am. J. Physiol. — 1994. — Vol. 266 — P. 206-213.
22. Wallace J. L., Miller M. J. S. Nitric oxide in mucosal defence: a little goes a long way // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 119. — P. 512-520.
23. Лобенко А. О., Демидов В. М., Демидов С. М. NO-опосередковані механізми експериментального панкреатиту // Журн. АМН України. — 2002. — Т. 8, № 2. — С. 385-393.
24. Демидов В. М., Лупанов К. В., Розумна С. М. Роль ендогенного окислу азоту в патогенезі периферичної полінейропатії при цукровому діабеті у щурів // Одес. мед. журнал. — 2003. — № 1. — С. 30-33.
25. Cetkovic-Cvrlje M., Eizirik D. L. TNF-alpha and IFN-gamma potentiate the deleterious effects of IL-1 beta on mouse pancreatic islets mainly via generation of nitric oxide // Cytokine. — 1994. — Vol. 6, N 4. — P. 399-406.

УДК 616.37-002.1:092.9+557.146.1

В. М. Демидов, С. М. Демидов РОЛЬ ЕНДОГЕННОГО ОКИСУ АЗОТУ В ПАТОГЕНЕЗІ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ У ЩУРІВ

У дослідях на щурах вивчали особливості моделі гострого панкреатиту, який відтворювали через травматичне ураження паренхіми підшлункової залози. Вивчали зміни вмісту азотвмісних компонентів крові, активність протеолітичних ферментів у сироватці крові, об'єм та вагу асцитичної речовини, макро- та мікроскопічну патологію, а також концентрацію фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) та інтерлейкіну-1-бета (ІЛ-1 β) на фоні попереднього застосування NG-нітро-L-аргініну. Виявлені накопичення вмісту азотвмісних компонентів крові, ферментативні зрушення в сироватці крові, патологія макро- та мікроскопічних показників усуваються за умови попереднього застосування NG-нітро-L-аргініну (20 мг/кг). Виявлено суттєве зростання концентрації ФНП- α та ІЛ-1 β , котрі залишалися незмінними при введенні інгібітора NO-синтази. Автори довели важливе значення системи ендогенного окислу азоту в патогенезі гострого експериментального панкреатиту.

Ключові слова: експериментальний панкреатит, окис азоту, нітрати, нітрити, NO-синтаза, NG-нітро-L-аргінін.

UDC 616.37-002.1:092.9+557.146.1

V. M. Demidov, S. M. Demidov ENDOGENOUS NITRIC OXIDE PATHOGENETICAL ROLE IN THE ACUTE PANCREATITIS IN RATS

Acute experimental pancreatitis development peculiarities were studied on the pancreatic gland traumatically-induced model of the disease in rats. Blood nitric-containing substances content, plasma proteolytic enzymes activity, ascitic fluid volume and weight, macro- and histological pathology as well as plasma tumour necrosis factor (TNF- α) and interleukin-1 (IL-1 β) were investigated on the background of the NG-nitro-L-arginin preliminary administration. NG-nitro-L-arginin (20 mg/kg) injection lead to blood nitric-containing substances content decreasing, plasma enzymes deteriorations, pancreatic macro- and microindices disappearing. Plasma TNF- α and IL-1 β levels were significantly increased in rats with experimental pancreatitis which failed to change after NO-synthase inhibitor administration. Thus, authors proved the endogenous nitric oxide system important role in acute experimental pancreatitis pathogenesis.

Key words: experimental pancreatitis, nitric oxide, nitrate, nitrite, NO-synthase, NG-nitro-L-arginin.