

УДК 504.03**ИСТОРИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПЕДЕРИНА И ЕГО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Малый О. В., Олейник С. А., Линиченко С. В.

Резюме. В обзорной статье изложена история изучения яда энтомологического происхождения педерина, и приведены основные токсикологические характеристики этого вещества.

Ключевые слова: педерин, история исследования, токсикологическая характеристика.

UDC 504.03**The HISTORY of PEDERIN'S INVESTIGATIONS and its TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS: REVIEW**

Maliy O. V., Oliynyk S. A., Linichenko S. V.

Summary. The history of investigation of entomological poison pederin and the main toxicological properties of this substance are described in a review.

Key words: pederin, history of investigation, toxicological properties.

Стаття надійшла 24.08.2010р.

УДК 616.311:616.33/.34]-002-092:546.173:612.015.3

Е. Г. Романенко, И. В. Ковач, А. И. Руденко, И. А. Кленина

РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТКАНЕЙ ПОЛОСТИ РТА И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Днепропетровская государственная медицинская академия (г. Днепропетровск)
ГУ «Институт Гастроэнтерологии» АМН Украины (г. Днепропетровск)

Изучение регуляторного воздействия NO на состояние слизистой полости рта и роли метаболитов оксида азота в патогенезе воспалительных заболеваний пародонта проводится соответственно плану научно-исследовательской работы кафедры детской стоматологии Днепропетровской государственной медицинской академии «Разработка и усовершенствование методов диагностики патогенетического лечения и профилактики кариеса зубов, воспалительных заболеваний пародонта и зубочелюстных аномалий у детей» (№ ГР 0108U003038).

В последние годы значительно расширились представления о роли оксида азота (NO) и его метаболитов в различных физиологических и патологических процессах, в патогенезе различных заболеваний, в том числе полости рта и желудочно-кишечного тракта [1,3,5,7,9,12,14,19]. Доказана двойственная роль этого универсального эндогенного регулятора, способного оказывать как повреждающие, так и защитные воздействия на слизистую оболочку, которые во многом зависят от концентраций этого соединения. NO регулирует моторику пищеварительного тракта, желудочную секрецию, микроциркуляцию, стимулирует секрецию слизи и в физиологических условиях оказывает цито-

протективное действие [8,14,20]. Очевидно, подобное действие метаболиты азота должны оказывать на ткани полости рта, однако, в литературе эти данные освещены недостаточно и требуют дополнительного изучения.

Полагают, что на ранних этапах развития воспаления в слизистых оболочках происходит повышение продукции NO, что является компенсаторным механизмом для обеспечения кровоснабжения и поддержания высокого уровня метаболизма в тканях за счет прямой вазодилатации. При прогрессировании заболевания происходит истощение источников синтеза NO (L-аргинин) и снижение его выработки, что приводит к повышению агрегационной способности тромбоцитов, снижению фибринолитической активности крови, нарушению регуляции сосудистого тонуса и развитию микротромбозов сосудистой системы. Негативное действие содержания NO начинает проявляться, когда его суммарная концентрация либо резко снижается, либо возрастает, приводя к функциональному и структурному повреждению органа [6].

Говоря о необходимости количественной оценки продукции NO у человека, следует отметить, что одним из подходов является определение концентрации основного продукта реакции, катализируемой

NO-синтазой — оксида азота — в біологічних жидкостях, в том числе в крови человека. Однако прямой количественный анализ NO не представляется возможным, поскольку это быстро метаболизирующееся и короткоживущее соединение (время его полужизни в водной среде составляет несколько секунд). Для измерения концентрации NO и оценки его биодоступности в условиях *in vivo* часто используют определение в сыворотке крови суммарного уровня стабильных конечных метаболитов NO (NOx), т. е. нитритов и нитратов (NO₂⁻ и NO₃⁻, соответственно) [22]. Действительно, единственным стабильным конечным продуктом аутоокисления NO в водной среде являются нитриты, тогда как при реакции NO с оксигемоглобином или супероксидрадикалом образуются нитраты. Многочисленные работы посвящены определению метаболитов азота в крови при различных заболеваниях, но исследования их содержания в других биологических средах (желудочный сок, слюна) встречаются редко. В работе Абасовой А. С. [1] показано, что высокий уровень конечных метаболитов азота в желудочном соке наблюдается у больных с хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка. Уровень оксида азота в желудочном соке у пациентов с *Helicobacter pylori* ассоциированной гастродуоденальной патологией превышает уровень такового у больных с *Helicobacter pylori* негативной формой заболевания. В тоже время у ряда больных детей с гастродуоденальной патологией, имеющих длительный стаж заболевания (3 и более лет), отмечено существенное снижение уровней NO₃ в крови и слюне [5]. Как правило, у всех этих детей отмечалась высокая степень инфицирования *Helicobacter pylori*.

Известно, что некоторые штаммы *Helicobacter pylori* выделяют аргиназу, ингибирующую синтез оксида азота. В свою очередь снижение уровня оксида азота, который, как известно, обладает противомикробной активностью, может способствовать контаминации слизистой оболочки хеликобактериями. Значительное снижение концентраций NO₃ является прогностически неблагоприятным признаком, отражающим снижение защитного действия оксида азота.

Отмечают, что NO, образованный синтетическими NO-генераторами, приводит к быстрому морфологическому перерождению *Helicobacter pylori*. Из спиральной формы, микроорганизм трансформируется в жизнеспособную коккоподобную форму [13]. Известно, что только спиральные, а не коккоподобные микроорганизмы способны индуцировать секрецию эпителиальными клетками интерлейкина-8 — главного участника

процессов хемотаксиса в слизистой оболочке желудка. Эта конверсия способна уменьшать активность воспалительного процесса.

Как известно, слюна содержит нитриты в высокой концентрации, что достигается благодаря рециркуляции эндогенно образующихся нитратов и их обратному поступлению в слюнные железы. Кроме того, в современных условиях большое количество нитратов содержится в пище человека. При нейтральных значениях pH они остаются относительно стабильными, но в кислой среде превращаются в нитрозирующие соединения, которые могут оказывать неблагоприятное влияние на состояние полости рта и пищевода и их микробиоценоз [9].

Источники поступления нитритов в желудок изучены на примере обычного рациона питания жителя города. Примерно 20 % нитритов являются компонентами ежедневного рациона. Наибольшее количество пищевых нитратов поступает с овощами — более 85 %. Около 25 % нитратов пищи участвуют в круговороте между кишечником и слюной. Трансформация нитратов в пищеварительном тракте начинается в ротовой полости. Примерно 20 % нитратов под действием микрофлоры ротовой полости восстанавливаются в нитриты, которые составляют примерно 80 % всех нитритов, присутствующих в содержимом желудка.

Многие продукты, главным образом белково-содержащие, имеют в своем составе вещества (мочевина, нитраты, нитриты, глутамин и др.), которые при диссоциации в ротовой жидкости образуют ионы, главным образом NH⁴⁺, связывающие H⁺. При этом наблюдается незначительный сдвиг pH в щелочную сторону, который не превышает 8,0.

Питьевая вода может содержать различное количество нитратов, которые абсорбируются в кишечнике и секретируются в слюну. Обычно слюна человека содержит от 6 до 10 мг/л нитритов и 15—35 мг/л нитратов. Уровень нитритов в желудочном соке несколько ниже, но он повышается с увеличением pH в присутствии нитратвосстанавливающих бактерий. Такая картина наблюдается при атрофическом гастрите, после проведения операции, направленной на снижение кислотности в желудке. Концентрация нитратов и нитритов слюны значительно увеличивается после поступления дополнительной дозы нитратов. Их содержание велико у больных раком желудка.

Протекающие в полости рта воспалительные процессы оказывают влияние на определяемый уровень нитритов и нитратредуктазную активность. Известно, что продуцирует нитратредуктазу анаэробная микрофлора по-

лости рта, присутствие которой при развитии кариеса достоверно уменьшается [4]. Основным продуцентом нитратредуктазы в ротовой полости являются *Veillonella* spp.

Физиологический уровень азотистых метаболитов в ротовой жидкости относительно высок. Эти вещества могут быть питательным субстратом для микроорганизмов, присутствующих в полости рта в норме и при патологии. Имеются сообщения, что нитрозамины являются продуктами метаболизма строгих анаэробов [21]. В результате превращений аминсоединений в ротовой полости образуется ряд биологически активных веществ, таких как путресцин, гистамин и другие биогенные амины, которые, всасываясь через слизистую оболочку, могут поступать в общий кровоток.

Недавно было предложено вводить в пищу инертный анион нитрита, чтобы сформировать биологически активную азотную окись с физиологическими и терапевтическими значениями в желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых системах. Была исследована роль микрофлоры полости рта и диетического нитрата в регулировании защиты слизистой оболочки желудка и микроциркуляции. Увеличение толщины слоя желудочной слизи, увеличение кровотока в слизистой оболочке, вызываемое нитратом имело протективный эффект при одновременном введении нестероидных противовоспалительных средств [14,20].

Таким образом, нитрат в диете индуцирует образование метаболитов окиси азота в желудке, которые являются эффективной защитой от болезнетворных микроорганизмов. Поэтому диетический нитрат может иметь важную терапевтическую роль у больных с патологией желудочно-кишечного тракта.

Приводится интересный пример антибактериального эффекта метаболита, продуцируемого оральной микрофлорой, но воздействующего на кишечные патогенные микроорганизмы. Показано [17], что оральные факультативные анаэробы (*S. sciuri* и *S. intermedius*) восстанавливают нитраты до нитритов, которые в желудке при подкислении образуют оксид и диоксид азота, обладающие в определенных концентрациях бактерицидным эффектом по отношению к патогенным микробам, в частности, к патогенным штаммам *E. coli*, *Yersinia*, *Salmonella* и *Candida albicans*.

В тоже время, существует мнение, что *E. coli*, образующая NO из нитратов и нитритов с помощью редуцирующих ферментов может быть альтернативным донором окиси азота.

Анаэробная инкубация слюны, содержащей смесь бактерий в присутствии оснований нитрата/нитрита и глюкозы, приводит к более высокому рН фактору [16]. Эти результаты показывают, что присутствие нитритов и нитратов подавляет кислотное брожение или увеличивает продукцию бикарбонатов, уменьшая кислотность ротовой жидкости. Это исследование характеризует нитрат слюны как возможный экологический фактор в уменьшении кислотности ротовой жидкости.

Как видно из обзора литературы, присутствие метаболитов азота снижает кислотность ротовой жидкости. В тоже время, по исследованиям Щербака В. А. [12], повышенная продукция метаболитов оксида азота приводит к возрастанию кислотности желудочного сока у детей с гастродуоденитами. Для выяснения истины следует провести одновременный анализ физико-химических и ферментативных характеристик ротовой жидкости и желудочного сока у больных с гастродуоденальной патологией.

Наиболее емкой щелочеобразующей реакцией является гидролиз мочевины (карбамида) под действием микробной уреазы, поскольку фоновый уровень мочевины в слюне достаточно высок, а многие виды микроорганизмов ротовой полости уреазопозитивны. Действие уреазы можно рассматривать в известной мере как нейтрализующее кислотообразующий эффект гликолитических ферментов [23]. Уреаза, обеспечивающая превращение мочевины в аммиак, а точнее в аммонийные соли, выполняет важную функцию производителя легкоусвояемого азота для питания микробов ротовой полости, так как именно аммиак является предпочтительным источником азота для бактерий и может быть ассимилирован в разнообразные азотистые соединения [18].

При патологии полости рта может возникнуть микробный дисбаланс с преобладанием уреазопозитивных или гликолитических микроорганизмов, вследствие чего рН слюны отклоняется от нормы [11]. Так, при пародонтите увеличивается число уреолитических микробов и снижается активность микроорганизмов, ферментирующих глюкозу. Причем эти изменения коррелируют со степенью тяжести заболевания. Очевидно, при воспалительных заболеваниях пародонта в полости рта будет возрастать количество микроорганизмов, продуцирующих уреазу, нитратредуктазу и нитритредуктазу. Катион аммония, являющийся конечным продуктом метаболического каскада соединений азота, обладает оцелачивающим действием на среду полости рта.

Общие и локальные изменения кислотно-основного состояния в полости рта имеют значение в патогенезе пародонтита. В большинстве случаев при гингивите и пародонтите рН ротовой жидкости составляет 7,96–8,3. Это незначительное защелачивание, по видимому, связано с высоким содержанием мочевины и аммиака. Подщелачивание слюны приводит к увеличению концентрации неорганического фосфата (PO_4)⁻ который образует с ионами Ca^{2+} нерастворимый фосфат кальция, постепенно переходящий в более устойчивую форму гидроксиапатита, то есть начинается процесс камнеобразования. Зубной камень оказывает раздражающее действие на десну, являясь одной из причин гингивита. Поддесневой камень способствует распространению воспалительного процесса на периодонт.

Анализ литературы свидетельствует о том, что исследование метаболитов микробного обмена в ротовой жидкости может использоваться для контроля нарушения состава микрофлоры и являться надёжным прогностическим признаком изменения состояния тканей полости рта.

Утилизация пищевых нитратов микробной флорой противодействует смещению рН в кислую сторону за счёт молочнокислого брожения; способствует появлению популяций микроорганизмов не характерных для данных биоценозов.

Образующиеся в процессе восстановления нитратов интермедиаты (нитриты, нитро-кислы, оксид азота) всасываясь через слизистую, оказывают влияние на ткани пародонта и весь макроорганизм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Абасова А.С. Особенности метаболизма оксида азота в желудочном соке у больных с эзофагогастроуденальными заболеваниями в зависимости от кислотности желудочной секреции./А.С. Абасова//Региональный вестник молодых ученых. — 2008.— № 1.— С. 98–99.
- Вавилова Т.П. Нитратредуктазная активность жидкостей полости рта при пародонтите/Т.П. Вавилова, Ю.А. Петрович, Г.М. Барер, Толмачёва И.И.//Стоматология. -1989.— № 1.-С. 24–25
- Канканян А.П. Стимуляция синтеза оксида азота как возможная протективная функция слюны и её нарушения при заболеваниях пародонта/А.П. Канканян, С.Э. Акопов//Стоматология.-1996.-Т.75, № 3.— С.19–21.
- Комарова В.И. Определение активности нитрредуктазы в ротовой жидкости человека/В.И. Комарова, В.А. Храмов//Клиническая лабораторная диагностика.— 1999.— № 11.— С. 36
- Краснова Е.Е. Функциональное состояние гематосаливарного барьера у детей с гастродуоденальными заболеваниями/Е.Е. Краснова, В.В. Чемоданов, Е.Ю. Егорова//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2005. — N 3. — С. 80–84.
- Лазебник Л.Б. Роль оксида азота (NO) в патогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения/Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов, Е.Н. Барышников//Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2005. — № 2. — С.4–11.
- Минасян С.М. Изменение количества оксида азота в слюне в экзаменационный период/С.М. Минасян, Э.С. Геворкян, А.В. Даян, М.К. Амбарцумян//Гигиена и санитария.-2007.— № 4.— С.79–81.
- Опарин А.А. Влияние оксида азота и гормонов стресса на состояние защитного слоя слизистого барьера у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*/А.А. Опарин//Врачебная практика. — 2004. — № 3. — С. 5–6.
- Симон А.Д. Патогенетическая роль соляной кислоты при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/А.Д. Симон//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2008. — № 2. — С. 55–80.
- Сорокман Т.В. Роль монооксида азота в развитии гастродуоденальной патологии (огляд літератури)/Т.В. Сорокман, Д.П. Андрійчук, С.В. Сокольник, О.В. Макарова//Буковинський медичний вісник.— 2009.—Том 13, № 1.— С.137–139.
- Храмов В.А. Определение уреолитической и гликолитической активности ротовой жидкости человека/В.А. Храмов, Л.М. Гаврикова//Стоматология. — 1996. — Т.75, № 3. — С. 7–9.
- Щербак В.А. Содержание метаболитов оксида азота в крови и желудочном соке у детей с хроническим дуоденитом/В.А. Щербак//Вопросы современной педиатрии.-2007.— Т.6, № 6.— С.54–57.
- Alican I. A critical role for nitric oxide in intestinal barrier function and disfunction/I.Alican, P.Cubes//Am. J. Physiol. — 2006. — Vol. 91. — P. 225–237.
- Bjorne H. Nitrite in saliva increases gastric mucosal blood flow and mucus thickness/H. H. Bjorne, J. Petersson, M. Philipson//J. Clin. Invest.— 2004.— Vol. 113, № 1.— P.106–114.
- L'hirondel M. Salivary nitrates. New perspectives concerning the physiological function of saliva/M. L'hirondel, E. Soubeyrand, J.L. L'hirondel//Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.— 2007.— Vol. 108, № 2.— P.115–119.
- Li H. Salivary nitrate—an ecological factor in reducing oral acidity/H.Li, I.Thompson, P. Carter//Oral Microbiol. Immunol. -2007. — Vol. 22, № 1. — P.67–71.
- McKnight G.M. Dietary nitrate in man: friend or foe?/G. M. McKnight, C.W. Duncan, C. Leifert, M. H. Golden//Br. J. Nutr. -1999. — Vol. 81, № 5. — P.349–58.
- Mobley H.L. Microbial ureases: significance, regulation, and molecular characterization/H. L. Mobley, R. P. Hausinger//Microbiol.Rev. 1989.— Vol. 53, № 1.— P. 85–108.
- Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers/N. Ozmeric//Clin. Chim.Acta.— 2004.— Vol. 343, № 1–2.— P.1–16.
- Petersson J. Gastroprotective and blood pressure lowering effects of dietary nitrate are abolished by an antiseptic mouthwash/J. Petersson, M. Carlström, O.Schreiber et al.//Biol.Med. — 2009. — Vol. 46, № 8.— P.1068–1075.
- Sato E. F. Dynamic aspect of reactive oxygen and nitric oxide in oral cavity/E. F. Sato, T. Choudhury, T. Nishikawa, M. Inoue//J. Clin. Biochem. Nutr.— 2008.— Vol.42, № 6 — P. 8–13.
- Tsikas D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological fluids/D. Tsikas//Free Radic. Res. — 2005.— Vol. 39, № 8.—P.797–815.
- Yaling L. Regulation of urease expression of *Actinomyces naeslundii* in biofilms in response to pH and carbohydrate/L. Yaling, J. Dan, H. Tao, Z.Xuedong//Oral Microbiol. Immunol.— 2008.— Vol.23, № 4.— P.315–319.

УДК 616.311:616.33/.34]-002-092:546.173:612.015.3

РОЛЬ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ В ПАТОГЕНЕЗІ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПОРОЖНИНИ РОТА І ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Романенко О. Г., Ковач І. В., Руденко О. І., Кленіна І. А.

Резюме. У статті представлений огляд літератури про роль метаболітів оксиду азоту в патогенезі захворювань порожнини рота і патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Показана роль ферментів мікрофлори порожнини рота в циклі азотвмісних з'єднань в травній системі.

Ключові слова: хронічний гастродуоденіт, діти, оксид азоту, нітрити.

УДК 616.311:616.33/.34]-002-092:546.173:612.015.3

РОЛЬ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТКАНЕЙ ПОЛОСТИ РТА И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Романенко Е. Г., Ковач И. В., Руденко А. И., Кленина И. А.

Резюме. В статье представлен обзор литературы о роли метаболитов окиси азота в патогенезе заболеваний полости рта и патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Показана роль ферментов микрофлоры полости рта в цикле азотсодержащих соединений в пищеварительной системе.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, дети, оксид азота, нитриты.

UDC 616.311:616.33/.34]-002-092:546.173:612.015.3

ROLE of METABOLITES of NITRIC OXIDE in a PATHOGENESIS of INFLAMMATORY DISEASES of TISSUES of an ORAL CAVITY and a GASTROENTERIC TRACT

Romanenko E. G., Kovach I. V., Rudenko A. I., Klenina I. A.

Summary. In article the review of the literature on a role of metabolites in a pathogenesis of diseases of an oral cavity and a pathology of the top departments of a gastroenteric tract is presented. The role of enzymes of a microflora of an oral cavity in a cycle of nitrogen-bearing bonds in the alimentary system is shown.

Key words: chronic gastroduodenitis, children, nitric oxide, nitrite.

Стаття надійшла 5.07.2010 р.

УДК 547.9:612.397:678.012

І.С.Чекман, В.Ф.Шаторна

НАНОМЕДИЦИНА, НАНОФАРМАКОЛОГІЯ: МОРФОЛОГІЧНИЙ АСПЕКТ

Дніпропетровська державна медична академія (м. Дніпропетровськ)

Дане дослідження є фрагментом планової наукової роботи кафедри анатомії людини Дніпропетровської державної медичної «Морфогенез серця та судин після експериментальних втручань» (номер державної реєстрації 0106U012193).

У сучасному світі значного розвитку набуває вивчення властивостей біологічних і синтетичних матеріалів нанорозмірів. Наноматеріали застосовують в медицині та біології в якості лікарських засобів, діагностичних сполук, агентів впливу [3,4, 5,7, 9,26,27,28]. Зараз одна з областей сучасної нанотехнології, що швидко розвиваються, — створення і використання нанорозмірних часток різних

матеріалів [6,8, 21,29,39,61,62,63]. Наночастини взагалі та наносрібло застосовується вже досить давно в різних галузях промисловості та в медицині і фармакології, токсикології [12,13,14. 15,16,17,40]. Колоїдне наносрібло — продукт високих наукових технологій виробляється електролітичним методом і досить широко використовується як в наукових цілях різних галузей так і в промисловості [2,45,46,55,56]. Але використання нанотехнологій має не тільки позитивний ефект, але й може негативно впливати на навколишнє середовище і організм людини. Таким чином, дослідження впливу нанопродуктів на різні