

DOI:10.31718/2077-1096.18.4.97

УДК 616-092.4:616.136

Гаврелюк С.В., Левенец С.В.

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ВАГОТОНИИ НА СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СТЕНКЕ БРЮШНОЙ АОРТЫ ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Национальный Университет физического воспитания и спорта Украины, г. Киев
Кабинет ультразвуковой диагностики (Донецкая обл., г. Славянск)

В работе рассматриваются актуальные вопросы изучения структурных изменений стенки брюшной аорты в эксперименте с длительным иммобилизационным стрессом на фоне ваготонии. Целью настоящего исследования было выявить влияние длительной ваготонии на структуру стенки брюшной аорты крыс при иммобилизационном стрессе в эксперименте. Исследования выполнены на трех сопоставимых группах стодневных крыс линии Вистар, которые на протяжении десятидневного срока испытывали воздействие иммобилизационного стресса и ваготонии. Как метод стрессорного воздействия был выбран иммобилизационный стресс, который моделировали, помещая крыс в специальную пластиковую камеру-пенал, ограничивающую их движения в течение четырех часов при комнатной температуре окружающего воздуха. Ваготония моделировалась введением антихолинэстеразного препарата обратимого действия – пиридоستيмина бромидом. Гистологические препараты брюшной аорты изучались при увеличении $\times 40$, $\times 100$, $\times 400$ с помощью микроскопа Primo Star 5 (Carl Zeiss, ФРГ) с последующим фотографированием микроскопических изображений. Компьютерная морфометрия проводилась при увеличении $\times 100$ и $\times 400$ и выведении изображения на монитор компьютера с помощью видеорегистратора и программы анализа изображений AxioVision (Rel.4.8.2) в мкм. Исследовали толщину субэндотелиального слоя с внутренней эластической мембраной и меди. Отношение объема просвета брюшной аорты к стенке сосуда рассчитывали в программе Adobe Photoshop по методу А.А. Глагольева наложением точечных сеток на срезы, результаты переводили в проценты. Исследования проводились в пяти полях пяти различных срезов у каждой крысы. По результатам вариационного анализа данных морфологического исследования было установлено, что длительная иммобилизация у стодневных самцов крыс линии Вистар приводит к истончению и морфологическим изменениям всех слоев стенки брюшной аорты и уменьшению процента составляющей стенки сосуда за счет других тканей. При сопровождении длительной иммобилизации ваготонией наблюдалось сохранение эндотелиального слоя брюшной аорты на фоне истончения интимы и дегенеративных изменений клеток, утолщение меди и очаговые изменения в адвентиции.

Ключевые слова: структура сосудистой стенки, брюшная аорта, ваготония.

Данная работа является фрагментом общей темы кафедры анатомии, физиологии человека и животных Луганского национального университета имени Тараса Шевченко «Механизмы адаптации организма при влиянии эндогенных и экзогенных факторов среды» под номером государственной регистрации темы 019800026641.

Введение

Иммобилизация представляет собой смесь физических и психологических факторов стресса, которые вызывают активацию симпатической нервной системы (СНС). [1] Длительно сохраняющееся изменение нейрогенного тонуса может приводить к патологическим изменениям в сосудистой стенке (прежде всего в интиме и меди) с дальнейшим нарушением локальных реакций. [2,3]

Кроме того, длительно существующий иммобилизационный стресс вызывает в участках ткани ишемию и ацидоз с накоплением продуктов межклеточного обмена. Эти первичные локальные нарушения тканевого кровообращения могут провоцировать патоморфологические изменения в ткани. [4]

В последние годы стимуляция парасимпатической нервной системы изучается как одно из новых стратегических направлений при патологии сердечно-сосудистой системы (ССС) и отдельных заболеваниях сосудов. [5,6] Описаны результаты благоприятного воздействия на ССС и эндотелий кратковременного введения пири-

доستيмина, который смещает вегетативный баланс в сторону парасимпатического преобладания. [7,8]

Проведенные нами исследования влияния длительной ваготонии на функцию эндотелия и скоростные характеристики гемодинамики при моделировании иммобилизационного стресса выявило сохранение структуры и функции эндотелия и компенсаторных способностей стенки сосуда на фоне развития нарушений гемодинамики и появления ультразвуковых признаков концентрического ремоделирования сосуда. [9]

Однако характер изменений структуры сосудистой стенки при сопровождении иммобилизационного стресса длительной ваготонией изучен недостаточно.

Цель выявить влияние длительной ваготонии на структуру стенки брюшной аорты крыс при иммобилизационном стрессе в эксперименте.

Объект и методы исследования

Данное исследование было проведено у 30 стодневных самцов лабораторных крыс линии Вистар массой 180-200 г.

Как метод стрессорного воздействия был выбран иммобилизационный стресс, который моделировали, помещая крыс в специальную пластиковую камеру-пенал, ограничивающую их движения в течение четырех часов при комнатной температуре окружающего воздуха. Ваготония моделировалась введением антихолинэстеразного препарата обратимого действия – пиридоستيрина бромида. Животные содержались в обычных условиях вивария на стандартном рационе по 10 особей в клетке при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище.

Все манипуляции в ходе содержания и постановки эксперимента проводили в соответствии с биоэтическими принципами, изложенными в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 2005), «Общими этическими принципами экспериментов на животных», принятых Пятым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2013).

Крысы были разделены на 3 группы по 10 в каждой: I группа – контрольная – животные, которым ежедневно *per os* вводили 1,0 мл 0,9 % раствора NaCl, II группа – животные, которых подвергали иммобилизационному стрессу, III группа – животные, которым ежедневно *per os* вводили свежеприготовленный раствор пиридоستيрина бромида из расчета 0,15 мг·кг⁻¹ массы в сутки и подвергали иммобилизационному стрессу. На 10-е сутки животных выводили из эксперимента путем декапитации в состоянии наркоза (калипсола из расчета 16 мг·кг⁻¹ массы животного внутривенно).

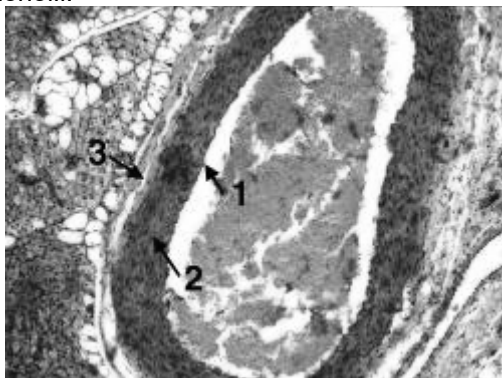
Для гистологического исследования на 10-е сутки выделяли брюшную аорту каждого животного, промывали физиологическим раствором и фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. После фиксации материал промывали и обезвоживали в серии спиртов растущей концентрации, проводили через хлороформ и заливали в парафин. Срезы толщиной 1-3 мкм готовили на санном микротоме МС-2, размещали на стекле и окрашивали гематоксилин-эозином.

Гистологические препараты изучались при увеличении x40, x100, x400 с помощью микроскопа Primo Star 5 (Carl Zeiss, ФРГ) с последующим фотографированием микроскопических изображений. Компьютерная морфометрия проводилась при увеличении x100 и x400 и выведении изображения на монитор компьютера с помощью видеорегистратора и программы анализа изображений AxioVision (Rel.4.8.2) в мкм. Исследовали толщину субэндотелиального слоя с внутренней эластической мембраной и медиа. Отношение объема просвета брюшной аорты к стенке сосуда рассчитывали в программе Adobe Photoshop по методу А.А. Глагольева наложением точечных сеток на срезы, результаты переводили в проценты. Исследования проводились в пяти полях пяти различных срезов у каждой крысы.

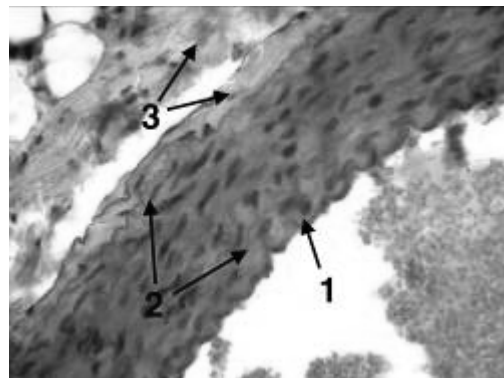
Полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью лицензионного компьютерного пакета программ Microsoft Excel 2007. Определяли среднюю арифметическую выборки (M), стандартную ошибку средней арифметической ($\pm m$); достоверность различий (p) между выборками оценивали с использованием критерия Стьюдента, поскольку по критерию Шапиро-Уилка полученные данные отвечали нормальному закону распределения.

Результаты исследований и их обсуждение

В результате проведенного исследования выяснилось, что в стенке брюшной аорты всех трех групп четко дифференцировались три оболочки: интима, медиа и адвентиция. Просвет сосуда у крыс I группы имел овальную, у II группы – круглую, а у III группы – щелевидную или треугольную форму. При этом у животных I и III групп стенка сосуда была равномерной толщины, а у II группы отмечалось очевидное ее истончение. В просвете сосуда крыс I и III групп выявлялись плазма и эритроциты, во II группе просвет аорты был пуст (рис. 1, 2, 3).



А



В

Рис. 1. Брюшная аорта крыс. Группа контроля. Окраска гематоксилином-эозином. А – увеличение x100, В – увеличение x400. 1 – внутренняя оболочка, 2 – средняя оболочка, 3 – наружная оболочка

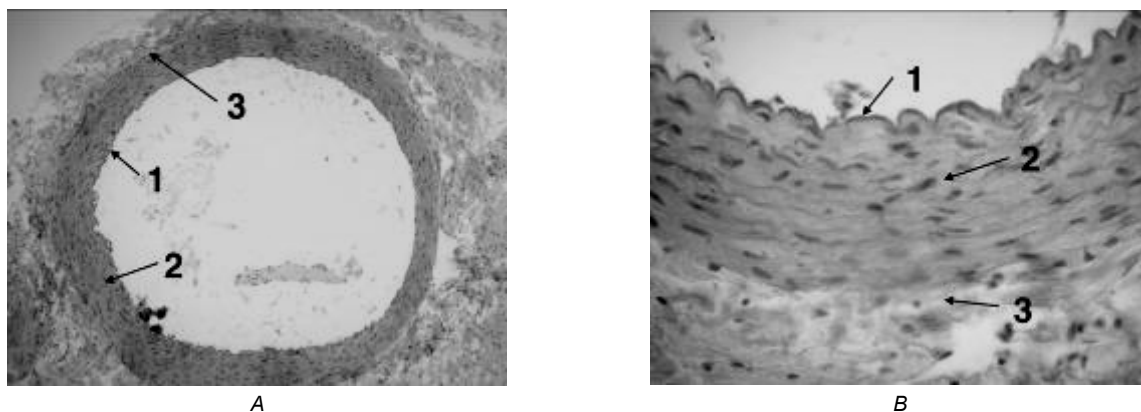


Рис. 2. Брюшная аорта крыс. II группа (животные переносившие иммобилизационный стресс). Окраска гематоксилином-эозином. А – увеличение x100, В – увеличение x400.
1 – внутренняя оболочка, 2 – средняя оболочка, 3 – наружная оболочка

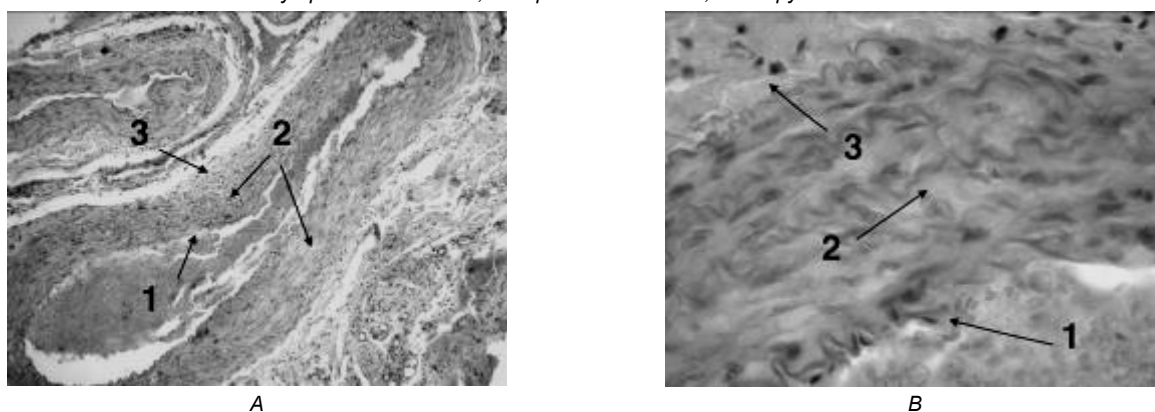


Рис. 3. Брюшная аорта крыс. III группа (животные, переносившие иммобилизационный стресс на фоне введения пиридостигмина бромид). Окраска гематоксилином-эозином. А – увеличение x100, В – увеличение x400.
1 – внутренняя оболочка, 2 – средняя оболочка, 3 – наружная оболочка

Интима у животных I группы была представлена эндотелием, лежащим на внутренней эластической мембране. Эндотелиальные клетки были крупные, полигональной или округлой формы имели округлые, выступающие в просвет сосуда ядра, располагались на мембране и были связаны плотными и щелевидными контактами. Внутренняя эластическая мембрана была отчетливо выражена, интенсивно окрашена и имела мелкозубчатую поверхность (рис. 1). У крыс II группы внутренняя эластическая мембрана просматривалась на всем протяжении, была неравномерной толщины, мелкозубчатая. Эндотелиальные клетки были уплощены, местами слущены, ядра располагались вдоль мембраны (рис. 2). У животных III группы внутренняя эластическая мембрана была хорошо выражена мелкозубчатая, эндотелиальные клетки имели уплощенный вид с мелкими сплюснутыми ядрами, равномерно располагались вдоль мембраны (рис. 3).

Средняя оболочка брюшной аорты крыс I группы была представлена соединительнотканым матриксом, небольшим количеством фибробластов и гладкомышечных клеток, которые были ориентированы по спирали. Основную массу меди составляли эластические волокна,

лежащие параллельно в виде линейных прерывистых структур (рис. 1). В средней оболочке животных II группы волокна эластической мембраны были тонкие, волнистые, располагались параллельно друг другу. Количество гладкомышечных клеток и фибробластов было небольшим, в основном они располагались правильно, однако имелись участки хаотичного расположения (рис. 2). В средней оболочке крыс III группы волокна эластической мембраны были четко выражены, располагались параллельно. Единичные гладкомышечные клетки, располагались продольно или по спирали, четко визуализировались фибробласты (рис. 3).

Наружная оболочка брюшной аорты животных I группы была образована волокнистой соединительной тканью, имела рыхлое строение и содержала коллагеновые и эластические волокна, ориентированные преимущественно продольно. В жировой клетчатке просматривалась сеть кровеносных сосудов, нервные волокна и симпатические ганглии (рис. 1). Адвентиция крыс II группы была тонкой, с фрагментированными эластическими и коллагеновыми волокнами, местами с кровоизлияниями. Сосуды сосудов были спазмированы. Нервные стволы отсутствовали, визуализировались мелкие ганглии

(рис. 2). В наружной оболочке животных III группы коллагеновые и эластические волокна были очагово фрагментированы. Сосуды сосудов были выражены обычно, визуализировались мелкие нервные стволы и ганглии (рис. 3).

Исследование толщины субэндотелиального слоя и внутренней эластической мембраны выявило достоверное истончение у крыс II и III групп при значении $3,45 \pm 0,15$ мкм и $3,05 \pm 0,12$ мкм соответственно в сравнении с группой контроля, где она была равна $6,23 \pm 0,25$ мкм.

Толщина средней оболочки брюшной аорты у крыс III группы была достоверно больше чем в

группе контроля и составляла $97,75 \pm 3,16$ мкм и $83,54 \pm 2,75$ мкм соответственно, в то время как у животных II группы медиа была достоверно тоньше и составляла $34,31 \pm 1,63$ мкм.

Исследование соотношения просвета брюшного отдела аорты к стенке выявило у животных II группы достоверное, в сравнении с группой контроля, истончение стенки сосуда, а у крыс III группы – уменьшение просвета сосуда, в то время как составляющая других тканей у животных этих групп была увеличена (табл. 1).

Таблица 1
Соотношение просвета брюшного отдела аорты к стенке

Группа животных	Стенка	Просвет	Другое (жировая и лимфоидная ткань, параганглии, сосуды)
I	$42,1 \pm 0,8$ %	$32,8 \pm 0,8$ %	$25,1 \pm 1,2$ %
II	$18,75 \pm 0,9$ %*	$30,44 \pm 1,1$ %	$41,85 \pm 1,2$ %*
III	$43,8 \pm 0,9$ %	$16,76 \pm 0,9$ %*	$39,44 \pm 1,1$ %*

Примечания: * - достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с данными в контрольной группе.

Таким образом, в результате проведенного эксперимента было установлено, что длительная иммобилизация у стодневных самцов крыс линии Вистар приводит к истончению и морфологическим изменениям всех слоев стенки брюшной аорты и уменьшению процента составляющей стенки сосуда за счет других тканей.

При сопровождении длительной иммобилизации ваготонией наблюдалось сохранение эндотелиального слоя брюшной аорты на фоне истончения интимы и дегенеративных изменений клеток, а также утолщение медиа и очаговые изменения в адвентиции.

Известно, что при патологии сердечно-сосудистой системы, как и при длительном иммобилизационном стрессе, вегетативный баланс смещается в сторону симпатического преобладания. [3,10] Повышение активности СНС увеличивает вазоконстрикцию, стимулирует накопление в стенке сосуда модифицированных липопротеинов, индуцирует эндотелиальную дисфункцию и ремоделирование. [11] С увеличением симпатической гиперактивности связано формирование метаболического синдрома. [12] Гиперактивность симпатической нервной системы вызывает воспалительные реакции [13]. Кроме того, дисрегуляция вегетативной нервной системы вызывает адвентициальную дисфункцию. [14] Адвентиция – самая сложная оболочка стенки сосуда, которая состоит из множества составляющих. Она действует как центр биологической обработки для извлечения, интеграции, хранения и выпуска ключевых регуляторов для функции сосуда, это датчик биомеханической деформации сосудистой стенки. [15] В патологических условиях наружная оболочка сосуда подвергается ремоделированию в ответ на множество артериальных повреждений, при этом резидентные адвентициальные клетки часто первыми активируются и перепрограммируются, а затем влияют на тонус и структуру стен-

ки сосуда. [16]

Выводы

Результаты наших исследований указывают на то, что сопровождение длительного иммобилизационного стресса ваготонией оказывает определенный ангиопротекторный эффект, однако не защищает от развития локальных изменений в адвентиции и дистрофии эндотелия.

Перспективы дальнейших исследований

Для понимания механизмов структурных изменений стенки брюшной аорты при сопровождении иммобилизационного стресса ваготонией необходимо проведение дополнительных исследований.

References

- Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, Nilsson P. Early vascular aging and the role of central blood pressure. *J Hypertens*. 2011 Okt 29 (10):1847-53. doi: 10.1097 / HJH.0b013e32834a4d9f.
- Shavrin AP, Khovaeva YaB, Golovskii BV, Berg MD. Osnovnye faktory remodelirovaniya sosudistoi stenki [The main factors of remodeling of the vascular wall.] *Kardiologiya*. 2014;5(54):48-53. (Russian).
- Abboud FM. The Walter B. Cannon Memorial Award Lecture. Physiology in perspective: the wisdom of the body. In search of autonomic balance: the good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010 Jun 298(6):1449-67. doi: 10.1152 / ajpregu.00130.2010
- Poryadina GV, editor. Stress i patologiya [Stress and pathology]. M.: RGMU, 2009. 23 s. (Russian).
- He X, Zhao M, Bi X, Sun L, Yu X, Zhao M, et al. Novel strategies and underlying protective mechanisms of modulation of vagal activity in cardiovascular diseases. *Br. J. Pharmacol*. 2015;172(23):5489-500. doi: 10.1111 / bph.13010
- Payrits T, Ernst A, Ladits E, Pokornyy H, Viragos I, Langle F. Vagal stimulation – a new possibility for conservative treatment of peripheral arterial occlusion disease. *Zentralbl Chir*. 2011;136(5):431-5. doi: 10.1055/s-0031-1283739
- Sabino JP, da Silva CA, de Melo RF, Fazan RJr, Salgado HC. The treatment with pyridostigmine improves the cardiocirculatory function in rats with chronic heart failure. *Auton Neurosci*. 2013; 173(1-2):58-64. doi:10.1016 / j.autneu.2012.11.007
- Qin F, Lu Y, He X, Zhao M, Bi X, Yu X, et al. Pyridostigmine prevents peripheral vascular endothelial dysfunction in rats with myocardial infarction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014;41(3):202-9. doi: 10.1111 / 1440-1681.12198
- Gavrelyuk SV. Vliyanie vagotonii na parametry gemodinamiki i funktsiyu endotelija pri khronicheskom stresse v eksperimente [Effect of the vagotonia on the parameters hemodynamics and endothelial function in the experiment with chronic stress]. *Bulletin of*

- problems in biology and medicine. 2016; 4, V.2(134):56-60. (Russian).
10. Abboud FM, Harwani SC, Chapple MW. Autonomic neural regulation of the immune system: implications for hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension*. 2012;59(4):755-62. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.186833.
 11. Christiakov DA, Ashwell KW, Orekhov AN, Bobryshev YN. Innervation of the arterial wall and its modification in atherosclerosis. *Auton Neurosci*. 2015;193:7-11. doi: 10.1016/j.autneu.2015.06.005.
 12. Canale MP, Manca di Villahermosa S, Martino G, Rovella V, Noce A, De Lorenzo A, et al. Obesity-Related Metabolic Syndrome: Mechanisms of Sympathetic Overactivity. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:865965. doi: 10.1155/2013/865965.
 13. Zubcevic J, Jun JY, Kim S, Perez PD, Afzal A, Shan Z, et al. Altered inflammatory response is associated with an impaired autonomic input to the bone marrow in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*. 2014;63(3):542-50. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02722.
 14. Yun AJ, Doux JD, Bazar KA, Lee PY. Adventitial dysfunction: an evolutionary model for understanding atherosclerosis. *Medical Hypotheses*. 2005;65(5): 962-5. doi:10.1016/j.mehy.2005.02.009
 15. Stenmark KR, Yeager ME, El Kasmi KC, Nozik-Grayck E, Gerasimovskaya EV, Li M, et al. The Adventitia: Essential Regulator of Vascular Wall Structure and Function. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:23-47. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183802.
 16. Hu Y, Xu Q. Adventitial Biology. *Differentiation and Function. Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(7):1523-9. doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.221176.

Реферат

ВПЛИВ ТРИВАЛОЇ ВАГОТОНІЇ НА СТРУКТУРНІ ЗМІНИ В СТІНЦІ ЧЕРЕВНОЇ АОРТИ ПРИ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОМУ СТРЕСІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Гаврелюк С.В., Левенець С.В.

Ключові слова: структура судинної стінки, черевна аорта, ваготонія.

У роботі розглядаються актуальні питання вивчення структурних змін стінки черевної аорти в експерименті з тривалим іммобілізаційним стресом на тлі ваготонії. Метою цього дослідження було виявити вплив тривалої ваготонії на структуру стінки черевної аорти щурів при іммобілізаційному стресі в експерименті. Дослідження виконані на трьох порівнянних групах стодобових щурів лінії Вістар, які протягом терміну десять діб випробовували дію іммобілізаційного стресу і ваготонії. Як метод стресового впливу був обраний іммобілізаційний стрес, який моделювали поміщаючи щурів в спеціальну пластикову камеру-пенал, що обмежує їх рух протягом чотирьох годин при кімнатній температурі навколишнього повітря. Ваготонія моделювалася введенням антихолінергасного препарату зворотної дії - пиридостигмину броміду. Гістологічні препарати черевної аорти вивчалися при збільшенні x40, x100, x400 за допомогою мікроскопа Primo Star 5 (Carl Zeiss, ФРН) з подальшим фотографуванням мікроскопічних зображень. Комп'ютерна морфометрія проводилася при збільшенні x100 і x400 і виведенні зображення на монітор комп'ютера за допомогою відеореєстратора і програми аналізу зображень AxioVision (Rel.4.8.2) в мкм. Досліджували товщину субендотеліального шару з внутрішньою еластичною мембраною і медії. Відношення обсягу просвіту черевної аорти до стінки судини розраховували в програмі Adobe Photoshop за методом А.А. Глаголева накладенням точкових сіток на зрізи, результати переводили у відсотки. Дослідження проводилися в п'яти полях п'яти різних зрізів у кожного щура. За результатами варіаційного аналізу даних морфологічного дослідження було встановлено, що тривала іммобілізація у стодобових самців щурів лінії Вістар призводить до витончення і морфологічних змін всіх шарів стінки черевної аорти та зменшення відсотка складової стінки судини за рахунок інших тканин. При супроводі тривалої іммобілізації ваготонією спостерігалось збереження ендотеліального шару черевної аорти на тлі зменшення товщини шару інтими та дегенеративних змін клітин, потовщення медії і вогнищеві зміни в адвентиції.

Summary

EFFECT OF LONG-TERM VAGOTONIA ON STRUCTURAL CHANGES IN THE WALL OF ABDOMINAL AORTA DURING IMMOBILIZATION STRESS IN EXPERIMENTAL STUDY

Gavreliuk S.V., Levenets S.V.

Key words: vascular wall structure, abdominal aorta, vagotonia.

This work covers current questions on studying structural changes in the wall of the abdominal aorta during the modelled long-term immobilization stress against vagotonia. The purpose of this study was to reveal the effect of prolonged vagotonia on the structure of the wall of the abdominal aorta in rats in the experiment. The studies were performed on three comparable groups of hundred-day Wistar rats, which were exposed to immobilization stress and vagotonia for a period of 10 days. Immobilization was chosen as a method to induce stress model. The rats were placed into a special plastic box, in this way limiting their movements for four hours at room temperature. Vagotonia was modelled by the administration of pyridostigmine bromide, reversible anticholinesterase. Histological preparations of the abdominal aorta were studied by x40, x100, x400 magnification using the Primo Star 5 microscope (Carl Zeiss, FRG) followed by photography of microscopic images. Computer morphometry was performed with x100 and x400 magnification and then the image were displayed on the computer monitor using the DVR and AxioVision image analysis software (Rel.4.8.2) in μm . We assessed the thickness of the subendothelial layer, and namely an internal elastic membrane and media. The ratio of the extent of the abdominal aorta lumen to the vascular wall was calculated in the Adobe Photoshop program by the A. A. Glagoliev method through overlaying of point grids on sections, the results were converted into percentages. The studies were carried out in five fields of five different sections in each rat. The results of the variation analysis of the morphological data obtained have revealed some features of restructuring the vascular wall of the abdominal aorta due to prolonged immobilization stress accompanied by vagotonia. It has been found out that prolonged exposure of hundred-day Wistar

rats to immobilization stress leads to a decrease in thickness and certain morphological changes in all layers of the abdominal aorta wall and a decrease in the percentage of the component of the vessel wall. When accompanied by prolonged immobilization and vagotonia, preservation of the endothelial layer of the abdominal aorta was observed against the background of a decrease in intimal thickness and degenerative cell changes, as well as media thickening and focal changes in adventitia.

DOI:10.31718/2077-1096.18.4.102

УДК 612.005.32/33:547.233.4:616.31-018:615.33:579.8]-092.9

Єлінська А.М., Костенко В.О.

ВПЛИВ ІНГІБІТОРА ТРАНСКРИПЦІЙНОГО ФАКТОРА STAT-3 НА ПОКАЗНИКИ ОКИСНО-НІТРОЗАТИВНОГО СТРЕСУ В ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ЩУРІВ ЗА УМОВ СИСТЕМНОГО ВВЕДЕННЯ ЛІПОПОЛІСАХАРИДУ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Досліджено вплив інгібітора фактора транскрипції STAT-3 імаїнібу мезилату на показники окисно-нітрозативного стресу в м'яких тканинах пародонта в умовах системної запальної відповіді (СЗВ), індукованої введенням ліпополісахариду (ЛПС) Salmonella typhi (в дозі 0,4 мг/кг маси 3 рази протягом 1-го тижня та одноразово щотижнево протягом наступних 7-ми тижнів). Введення імаїнібу мезилату в дозі 15 мг/кг 3 рази в тиждень, починаючи з 30-го дня моделювання СЗВ, супроводжувалося суттєвим зменшенням швидкості генерування супероксидного аніон-радикала дихальним ланцюгом мітохондрій (на 13,4%) порівняно з даними групи з відтворенням СЗВ. Швидкість продукування цього радикала NADPH-залежними електронно-транспортними ланцюгами та фагоцитами суттєво не змінювалася. Водночас у тканинах пародонта знижувалася сумарна активність NO-синтази (на 27,4%) без істотних змін концентрації пероксинітрит-йонів. Наслідком цього було суттєве обмеження пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у м'яких тканинах пародонта: концентрації вторинних продуктів пероксидації до та після інкубації у прооксидантному буферному розчині при введенні імаїнібу мезилату поступалися на 37,5 та 33,8% відповідно результатам групи з відтворенням СЗВ. Активність супероксиддисмутази та каталази перевищувала дані групи порівняння на 40,0 та 60,0% відповідно. Зроблено висновок, що застосування інгібітора активації STAT-3 імаїнібу мезилату за умов ЛПС-індукованої СЗВ обмежує у тканинах пародонта утворення активних форм кисню й азоту: знижує швидкість продукування супероксидного аніон-радикала мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом, зменшує сумарну активність NO-синтази. Наслідком цього є зниження утворення вторинних продуктів ПОЛ у тканинах пародонта та активності в них антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, каталази).

Ключові слова: транскрипційний фактор STAT-3, імаїнібу мезилат, ліпополісахарид-індукована системна запальна відповідь, вільнорадикальні процеси, окисно-нітрозативний стрес, пародонт.

Робота є фрагментом НДР «Роль активних форм кисню, системи оксиду азоту та транскрипційних факторів у механізмах патологічного системного генезу» (№ держреєстрації 0114U004941).

Вступ

Білок STAT-3 є представником сімейства транскрипційних факторів і передавачів сигналів STAT (від англ. Signal Transducer and Activator of Transcription) [2]. Цей чинник претендує на ключову роль у регуляції проліферації та диференціювання клітин.

STAT-білки знаходяться в цитоплазмі в неактивному стані. Після зв'язування цитокінів з рецепторами, рецептор-асоційовані тирозинові кінази JAK-1, JAK-2, JAK-3 і Tyk-2 трансактивуються й індукують активність STAT, створюючи ділянку зв'язування для STAT-білків, які при цьому димеризуються. Ці гомо- або гетеродимери переносяться до ядра, де активують транскрипцію [16]. Необхідне для активації STAT-3 його фосфорилування відбувається за тирозином (Tyr)-705, але максимальна транскрипційна активація вимагає додаткового фосфорилування за серином (Ser)-727 [15].

Нещодавно з'явилися публікації, що обговорюють можливу роль STAT-3 у патогенезі запальних захворювань пародонта. Активація STAT-3 спостерігалась при відтворенні різних моделей пародонтиту на лабораторних тваринах: лігатурного [6] та ЛПС-індукованого [4]. Підкреслюється, що такі активатори STAT-3-сигналізації, як інтерлейкіни (IL) 1, 4, 6, 10, 17, 22, інтерферон (INF)- γ , фактор некрозу пухлини (TNF- α) та ліпополісахариди (ЛПС), беруть участь у механізмах розвитку пародонтиту [2]. За даними дослідників, мішенями впливу сигнального шляху STAT-3 є TNF- α , IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, INF- γ , матриксні металопротеїнази 2 і 9, індуцибельна синтаза монооксиду нітрогену (iNOS), циклооксигеназа-2, що також мають значення для розвитку цієї патології.

Повідомляється, що характерною рисою патогенезу захворювань, що супроводжуються системною запальною відповіддю (СЗВ), зокрема ожиріння, цукрового діабету 2-го типу тощо, є синергічна активація STAT-3 і транскрипційного ядерного фактора каппа В (NF- κ B) є [11]. Відомо, що активація NF- κ B та пов'язаний з нею розви-

Відомо, що активація NF- κ B та пов'язаний з нею розви-