

## ЦИРКАДІАННІ ХРОНОРИТМИ ПРООКСИДАНТНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ БІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ДІЇ КАДМІО ХЛОРИДУ

**Анотація:** В експерименті досліджено циркадіанні хроноритми показників вільнорадикального гомеостазу в еритроцитах білих щурів. Встановлено, що внаслідок дії кадмію хлориду відбувається десинхроноз у діяльності про- та антиоксидантної систем, який пояснюється посиленням вільнорадикального окиснення ліпідів та зниженням активності антиоксидантних ферментів.

**Анотация:** В эксперименте исследованы циркадианные хроноритмы показателей свободнорадикального гомеостазу в эритроцитах белых крыс. Установлено, что в результате действия хлорида кадмия происходит десинхроноз в деятельности про- и антиоксидантной систем, который объясняется усилением свободнорадикального окисления липидов и снижением активности антиоксидантных ферментов.

**Summary:** The circadian rhythms of the indicis of free radical homeostasis in the erythrocytes of albino rats have been studied in an experiment. It has been established that due to the action of cadmium chloride there occurs desynchronization which is accounted for by an enhancement of free radical lipid peroxidation and a decrease of the activity of antioxidant enzymes.

**Вступ.** Для патогенезу багатьох захворювань суттєве значення має активація вільнорадикальних механізмів, яка супроводжується підвищенням в організмі рівня активних форм кисню [1, 2]. За нормальних умов активація вільнорадикальних механізмів є одним із засобів надійного захисту організму від різноманітних екзогенних чинників. Разом з цим, підвищений вміст вільних радикалів, який перевищує межі гранично допустимих концентрацій, негативно впливає на метаболічні процеси та може зумовлювати розвиток патологічних змін [3].

Високий вміст оксидантів викликає активацію пероксидної окисації ліпідів (ПОЛ) та накопичення її продуктів, які також можуть спричиняти виникнення істотних порушень. У цьому напрямку важлива роль належить механізмам захисту клітинної структури від токсичної дії оксидантів – системі антиоксидантного захисту (АОЗ), яка підтримує концентрацію активних форм кисню та продуктів перекисації на безпечному для організму рівні [4].

Водночас дані щодо хроноритмічних змін параметрів системи вільнорадикального пероксидного окиснення як у нормі, так й внаслідок впливу різних стресорних чинників, зокрема солей важких металів, є недостатніми.

У зв'язку з інтенсивними викидами промислових підприємств постійно зростає забруднення навколишнього середовища кадмієм. Внаслідок цього збільшується також забруднення ним ґрунтів і харчових продуктів, які на них вирощують [5].

Кадмій відносять до сильно отруйних речовин. Основний механізм токсичної дії кадмію – це блокування сульфгідрильних груп ферментів. Крім того, токсична дія кадмію пов'язана з його фізіологічним антагонізмом до цинку. Кадмій має високу здатність до кумуляції у тканинах, в яких він знаходиться як в іонній формі (неорганічні сполуки), так і в комплексі з тіонієм [6].

Утворення вільних радикалів, яке відбувається за умов надходження до організму сполук кадмію,

прискорює процес пероксидного окиснення, що супроводжується пошкодженням макромолекул та надмолекулярних компонентів клітини, внаслідок чого порушується антиоксидантний захист організму, змінами азотного, вуглеводного обміну й інтенсивності біоенергетичних процесів [7, 8].

Мета дослідження. Визначити структуру циркадіанних хроноритмів показників вільнорадикального гомеостазу в еритроцитах білих щурів за умов фізіологічної норми, а також при дії кадмію хлориду.

**Матеріал і методи.** Експерименти проведено на 48 статевозрілих білих щурів-самців масою 160-180 г, яких утримували за стандартних умов віварію при сталій температурі та вологості повітря, у звичайному світловому режимі, з вільним доступом до води та їжі. Дослідній групі тварин упродовж 14 діб внутрішньошлунково вводили водний розчин кадмію хлориду в дозі 5 мг/кг, контрольній групі – водопровідну воду.

Щурів забивали шляхом декапітації відповідно до вимог Європейської конвенції щодо захисту експериментальних тварин, під легким ефірним наркозом о 8-й, 12-й, 16-й та 20-й годинах. Кров стабілізували гепарином, центрифугували 15 хвилин при 3000 об/хв, відокремлювали плазму від формених елементів. Суспензії еритроцитів отримували триразовим промиванням фізіологічним розчином хлориду натрію у співвідношенні 1:10.

Стан ПОЛ оцінювали за вмістом в еритроцитах малонового альдегіду (МА) та дієнових кон'югатів (ДК) [9], системи АОЗ – за рівнем каталази [10].

Статистичну обробку результатів проводили методом варіаційного аналізу з визначенням критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Внаслідок проведених досліджень виявлено, що за умов норми показники вільнорадикального гомеостазу в еритроцитах білих щурів упродовж дослідженої частини доби періодично змінюють-

ся. Зокрема, найменшу кількість МА виявлено о 8-й год. згодом рівень цього показника поступово збільшувався, досягаючи максимального значення о 20-й год. Акрофаза вмісту ДК спостерігалася о 16-й год. батифаза – о 12-й. Активність каталази в еритроцитах інтактних шурів була найменшою 8-й год. впродовж двох наступних часових проміжків дещо зростала, а о 20-й год ставала майже рівною початковому значенню (табл.).

Після щоденного уведення шурам розчину кадмію хлориду впродовж 14 діб у них ресстрували суттєві зрушення хроноритмів тих показників про-оксидантно- та антиоксидантного гомеостазу, що вивчалися. Так, рівні МА та ДК вірогідно збільшувалися в усі досліджувані часові проміжки (табл.), а їх хронোগрами, порівняно з контрольними, набували антифазного характеру. В обох випадках відбувався перерозподіл акро- та батифаз.

Таблиця

Хроноритми вільнорадикального гомеостазу в еритроцитах білих шурів при дії кадмію хлориду ( $\bar{x} \pm Sx$ )

Показники	Група	Години			
		8-00	12-00	16-00	20-00
		n=6	n=6	n=6	n=6
Малоновий альдегід, мкмоль/л	I	36,21 ± 0,913	42,11 ± 0,922	47,17 ± 0,938	51,35 ± 0,102
	II	70,23 ± 0,872 p < 0,001	69,95 ± 1,068 p < 0,001	88,34 ± 1,225 p < 0,001	62,68 ± 1,179 p < 0,01
Дієнові кон'югати, E <sub>232</sub> /мл	I	2,18 ± 0,013	2,03 ± 0,011	2,27 ± 0,008	2,23 ± 0,014
	II	3,34 ± 0,022 p < 0,001	3,89 ± 0,074 p < 0,001	3,19 ± 0,043 p < 0,001	4,22 ± 0,037 p < 0,001
Каталаза, мкмоль/хв·мл	I	2,08 ± 0,034	2,11 ± 0,022	2,15 ± 0,020	2,04 ± 0,035
	II	1,56 ± 0,015 p < 0,001	1,48 ± 0,018 p < 0,001	1,18 ± 0,021 p < 0,001	1,34 ± 0,022 p < 0,001

Примітки: I – інтактні тварини; II – тварини, які одержували розчин кадмію хлориду; n – кількість тварин; p – коефіцієнт вірогідності зміни між показниками дослідних та інтактних тварин.

Мезор ритму МА зростає з 44,21±2,525 до 72,80±3,885 мкмоль/л (p<0,001), амплітуда коливань збільшувалася на 23,4% відносно такої в інтактних тварин. Середній рівень ритму ДК також істотно змінювався (з 2,18±0,037 до 3,66±0,198 E<sub>232</sub>/мл, p<0,001), його амплітуда зростала в 2,7 раза.

Всі ці зміни відбувалися на фоні зниження активності ферменту системи АОЗ каталази. Упродовж всього досліджуваного періоду активність каталази порівняно з групами інтактних шурів була вірогідно меншою. Мезор ритму також вірогідно зменшувалася відповідно з 2,10±0,018 до 1,39±0,065 мкмоль/хв·мл. Амплітуда коливань хронোগрами зростала в 5,5 раза.

Таким чином, аналіз хроноритмів показників про- та антиоксидантної систем еритроцитів шурів за умов свинцевої інтоксикації виявив активацію ПОЛ на фоні недостатності АОЗ, що супроводжується

ознаками десинхронозу. Це дає підстави стверджувати про розбалансованість систем вільнорадикального гомеостазу, яка призводить до зниження адаптаційно-компенсаторних можливостей організму.

#### Висновки.

1. Показники оксидатно-антиоксидантного стану білих шурів за умов фізіологічної норми мають циркадіанну спрямованість.

2. Дія на організм кадмію свинцю в дозі 5 мг/кг порушує структуру хроноритмів показників про- та антиоксидантної систем білих шурів, що є наслідком адаптаційно-компенсаторних та декompенсаторних реакцій організму на екологічно шкідливе навантаження.

**Перспективи подальших досліджень.** Буде продовжено вивчення циркадіанних хроноритмів вільнорадикального гомеостазу за умов впливу інших ксенобіотиків на організм.

#### Література:

- Афронина Г.Б. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ / Г.Б. Афронина, Л.А. Куюн. – К: Здоров'я, 2000. – 287 с.
- Барабой В.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В.А. Барабой, Д.А. Сутковой. – К: Наук. думка, 1997. – 420 с.
- Беленічев І.Ф. Антиоксидантна система захисту організму (огляд) / І.Ф. Беленічев, Є.Л. Левицький, Ю.І. Губський [та ін.] // Совр. пробл. токсикол. – 2002. – №3. – С. 24-30.
- Мецишен І.Ф. Основи обміну речовин та енергії: Навчальний посібник / І.Ф. Мецишен, В.П. Пішак, Н.П. Григор'єва. – Чернівці: Медуніверситет, 2005. – 192 с.
- Смоляр В.И. Гипо- и гипермикронэлементозы / В.И. Смоляр. – К: Здоров'я, 1989. – 152 с.
- Мельничук Д. О. Вікові особливості кумуляції кадмію в органах отруєних шурів і зміни показників кислотного стану крові за різних умов антиоксидантного захисту організму / Д. О. Мельничук, Н. М. Мельникова, Є. А. Деркач // Укр. біохім. журн. – 2004. – Т. 76, № 6. – С. 95–99.
- Casalino E. Enzyme activity alteration by cadmium administration to rats: the possibility of iron involvement in lipid peroxidation / E. Casalino, C. Sblano, C. Landriscina // Arch. Biochem. Biophys. – 1997. – Vol. 346, N 2. – P. 171-179.

8. Sarcar S. Cadmium-induced lipid peroxidation and the status of the antioxidant system in rat tissues / S. Sarcar, P. Yadav, R. Trivedi // J. Trace Elem. Med. Biol. – 1995. – Vol. 9, N 3. – P. 144-149.

9. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – №3. – С. 33-36.

10. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – №1. – С. 16-19.

Строяковская О. Н., Гринкевич Н. Ю., Юнченко С. В.

*кандидаты медицинских наук,*

*доценты кафедры стоматологии факультета интернатуры*

*и последипломного образования*

*Рубенко Е. Г.,*

*ассистент кафедры стоматологии факультета интернатуры*

*и последипломного образования*

*Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького*

*г. Донецк, Украина*

## ХРОНИЧЕСКИЙ РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ АФТОВЫЙ СТОМАТИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

**Анотация:** В статье собрана информация о современных взглядах на этиопатогенез, диагностику и направления в лечении хронического рецидивирующего афтозного стоматита по данным украинских и зарубежных исследований.

**Анотация:** У статті зібрана інформація про сучасні погляди на етіопатогенез, діагностику та напрямки у лікуванні хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту по даним українських і закордонних досліджень.

**Summary:** In article the information on modern sights on etiopathogenesis, diagnostics and directions in treatment chronic recidivation aphthosis stomatitis is collected according to the Ukrainian and foreign researches.

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит (ХРАС) – stomatitis aphthosa chronica recidiva – это хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки полости рта (СОПР), которое проявляется в виде одиночных афтозных высыпаний и характеризуется периодическими обострениями и ремиссиями [1, 2, 3]. Этиология ХРАС до настоящего времени представляется дискуссионным вопросом, несмотря на то, что ХРАС является одним из распространенных заболеваний слизистой оболочки полости рта и составляет 90 % всех язвенных поражений, встречающихся в стоматологической практике, поражает около 20 % населения по данным ВОЗ [3]. Многоэтапность комплексного лечения связана со сложным этиопатогенетическим механизмом заболевания. Ведущее место в развитии стоматита отводится инфекционно – аллергическим факторам. Существует мнение, что причиной заболевания могут являться аденовирусы, L – формы стафилококков, протей, кишечная палочка. Высказывается также мнение о возможной геликобактерной природе этого заболевания. Большинство исследователей признают тесную патогенетическую связь между ХРАС и соматической патологией (заболеваниями ЖКТ, функциональными расстройствами центральной и вегетативной нервной системы, гипо- и авитаминозами, очагами фокальной инфекции). Отмечаются генетическая обусловленность и влияние различных вредных факторов [4, 5]. Сторонники нейтрофильской теории связывают возникновение афтозных поражений с рефлекторными изменениями вследствие

заболеваний разных отделов пищеварительного тракта, в первую очередь, толстого кишечника. По данным А. Л. Машкилейсона и др. в патогенезе стоматита определенное значение может иметь перекрестная иммунная реакция и проявление феномена Артюса. Антитела, вырабатываемые на некоторые штаммы микроорганизмов, могут ошибочно повреждать лимфоциты слизистой оболочки полости рта, вследствие схожести их антигенной структуры, и приводить к возникновению афт [2, 4]. Результаты современных исследований позволяют предположить, что заболевание представляет собой иммунопатологический процесс с развитием клеточной цитолитической активности, которая приводит к нарушению тканевой интеграции. У пациентов с ХРАС образуются аутоантитела к мембранам клеток слизистой оболочки полости рта, лейкоцитарные антитела (HLA B51, Cw7, DR2, DR7) и чужеродные антигены [3]. Решающее значение придается нарушениям в иммунной системе. У больных ХРАС выявлено угнетение клеточного иммунитета [6] и фагоцитарной активности нейтрофилов с снижением продукции интерлейкинов – ИЛ-1 и ИЛ-2, определяющих тяжесть течения ХРАС [7]. У больных ХРАС отмечается повышение интенсивности процессов перекисного окисления липидов и угнетение антиоксидантной системы. Выявлено снижение концентрации лизоцима и повышение уровня бета – лизина в сыворотке крови и в ротовой жидкости, а также снижение содержания фракций компонента С3, С4 и повышение С5. Длительно текущий хронический воспалительный