

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ВЫСОКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ КИСЛОРОДА

Сенкевич В.С.

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Рутковская Ж.А.

Кафедра биологической химии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Ключевые слова: гипероксия, N-ацетилцистеин, коллаген, новорожденные, морские свинки.

Keywords: hyperoxia, N-acetylcysteine, collagen, newborn, guinea pigs.

Резюме. Содержание коллагена в легких зависит от равновесия в системе протеазы/антипротеазы. В работе представлены данные исследования влияния N-ацетилцистеина на активность альфа-1-протеиназного ингибитора, содержание нейтрофильной эластазы и коллагена в гомогенате легких новорожденных морских свинок в условиях гипероксии.

Resume. Collagen content in the lungs depends on the equilibrium of protease/antiprotease system. The research contains data on the influence of N-acetylcysteine on the activity of alpha-1-proteinase inhibitor, neutrophilic elastase and collagen content in the lung homogenate of the newborn guinea pigs under hyperoxia.

Актуальность. Бронхолёгочная дисплазия (БЛД) — хроническое заболевание, развивающееся у недоношенных детей в связи с проведением искусственной вентиляции лёгких. Причинами развития БЛД, наряду с функциональной незрелостью легких и повреждением их при проведении ИВЛ, является недостаток антиоксидантов у новорожденных на фоне гипероксии [1].

Около 15% массы легкого составляет коллаген, структурный белок соединительной ткани альвеолярной стенки, который обеспечивает прочность стенок альвеол и их способность сохранять свою целостность [2].

Распад соединительнотканых белков может быть вызван воздействием активных форм кислорода, а также влиянием протеаз. К последним относится нейтрофильная эластаза (НЭ) – фермент класса сериновых протеаз, является продуктом нейтрофилов. НЭ участвует в естественной деградации матриксных белков - эластина, коллагена, протеогликанов [3]. При нормальной работе легких сохраняется баланс между разрушенным НЭ коллагеном и синтезом нового, но при развитии респираторного дистресс-синдрома наблюдается избыточный синтез НЭ либо невозможность ее адекватного ингибирования. Происходит разрушение соединительнотканых белков и повреждение легких с последующим развитием эмфиземы и других патологий.

Контроль активности эластазы осуществляет альфа-1-протеиназный ингибитор (А1-ПИ), синтезируемый печенью, при снижении содержания которого возрастает активность НЭ, и повреждаются белки легочной ткани.

Эффективные способы предотвращения развития БЛД в настоящее время отсутствуют, в связи с этим изучение метаболических нарушений в легких,

вызванных гипероксией, и возможности их коррекции является весьма актуальной задачей.

Цель: изучить влияние N-ацетилцистеина на содержание А1-ПИ, нейтрофильной эластазы и коллагена в гомогенате легких новорожденных морских свинок в динамике гипероксии.

Задачи:

1. Определить активность А1-ПИ, содержание нейтрофильной эластазы и коллагены в гомогенате легких новорожденных морских свинок в динамике гипероксии.

2. Оценить влияние N-ацетилцистеина на активность А1-ПИ, содержание нейтрофильной эластазы и коллагена в гомогенате легких новорожденных морских свинок в условиях гипероксии.

Материал и методы. Использовали новорожденных морских свинок, которых разделили на группы: 1-«контроль», 2-«контроль+N-АЦ», 3-«гипероксия», 4-«гипероксия+N-АЦ». Животных 3-й группы сразу после рождения помещали в камеры, где в течение 3 или 14 суток поддерживали концентрацию кислорода не менее 70%. Животные 1-й группы дышали обычным воздухом. Животным 4-й группы на фоне воздействия гипероксии ингаляционно вводили N-АЦ. Для исследований использовали гомогенат ткани легкого, в котором определяли активность А1-ПИ (спектрофотометрически), содержание коллагена (спектрофотометрически) и эластазы (иммуноферментный метод). Результаты обрабатывали с использованием программы Statistica 6,0.

Результаты и их обсуждение. При исследовании содержания нейтрофильной эластазы в легких опытных животных, подвергавшихся воздействию гипероксии в течение 3 суток, была выявлено, что данный показатель практически не изменился (таблица 1).

Таблица 1. – Влияние коррекции на активность альфа1-протеиназного ингибитора, содержание нейтрофильной эластазы, коллагена в легких новорожденных морских свинок в условиях гипероксии

Показатель	Группа		Без коррекции	+ N-АЦ _{водн.}
1	2		3	4
А1-ПИ, мИЕ/мг белка/г ткани	3 суток	контроль	17,0 (6,4 – 28,3)	9,8 (5,4 – 12,4)
		гипероксия	30,9 (10,5 – 47,1)*	25,4 (14,2 – 36,6)
	14 суток	контроль	12,4 (6,3 – 28,3)	20,6 (12,7 – 32,2)
		гипероксия	22,1 (14,3 – 37,2)*	49,8 (43,1 – 59,4)*^
Эластаза, пг/мг белка/г ткани	3 суток	контроль	10,4 (9,5 – 15,4)	9,2 (6,5 – 12,6)
		гипероксия	8,7 (5,7 – 17,2)	10,6 (10,4 – 10,7)
	14 суток	контроль	13,5 (10,2 – 19,2)	7,2 (3,7 – 10,9)

		гипероксия	40,1 (22,0 – 63,4)*	16,0 (14,9 – 19,6)^
Коллаген, мкг/г ткани/24часа	3 суток	контроль	501,6 (451,1 – 593,5)	510,8 (386,7 – 643,6)
		гипероксия	633,9 (564,9 – 809,4)*	757,4 (751,5 – 763,2)*
	14 суток	контроль	512,8 (443,2 – 563,5)	574,5 (540,8 – 617,1)
		гипероксия	364,9 (242,9 – 453,3)*	675,5 (579,0 – 778,8) ^

Примечание – данные в таблицах 1 и 2 представлены в виде: медиана (25 процентиль – 75 процентиль); * - $p < 0,05$ по сравнению с группой «контроль»; ^ - $p < 0,05$ по сравнению с группой «гипероксия».

При увеличении продолжительности воздействия высоких концентраций кислорода до 14 суток содержание эластазы в легких достоверно увеличилось в 3,1 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (табл.1).

Активность А1-ПИ возросла уже в ранние сроки (3 суток) воздействия гипероксии в 1,8 раза ($p < 0,05$), а при увеличении сроков воздействия динамики роста не наблюдалось (табл.1). Незначительное усиление активности данного ингибитора в динамике гипероксии не оказало должного сдерживающего эффекта, и содержание нейтрофильной эластазы в легких в условиях длительной гипероксии возросло.

Данные изменения могут вносить вклад в развитие деструктивных и эмфизематозных изменений в легких под воздействием длительной (14 суток) гипероксии, что подтверждается уменьшением количества коллагена в гомогенатах легких опытных животных в 1,4 раза ($p < 0,05$) на 14-е сутки гипероксии (табл.1).

После введения N-АЦ в опытных группах увеличилась активность А1-ПИ в 2 раза ($p < 0,05$), уменьшилось содержание НЭ в 2,5 раза ($p < 0,05$) и, как следствие, нормализовалось содержания коллагена (таблица 1).

Выводы:

1. На ранних сроках воздействия гипероксии (3 суток) повышается активность альфа1-протеиназного ингибитора в легких. Содержание коллагена и нейтрофильной эластазы не изменяется по сравнению с контрольной группой животных.

2. При длительной гипероксии (14 суток) у новорожденных животных увеличивается содержание нейтрофильной эластазы и уменьшается содержание коллагена в гомогенатах легких, что свидетельствует о стимуляции протеолитических процессов в ткани.

3. Введение N-ацетилцистеина животным, подвергшимся длительному воздействию гипероксии, способствует увеличению активности А1-ПИ, уменьшению содержания нейтрофильной эластазы и нормализации содержания коллагена в ткани легких новорожденных морских свинок.

Литература

1. Устинович, А.А., Устинович, Ю.А. Бронхолегочная дисплазия у новорожденных и детей раннего возраста / Устинович А.А., Устинович Ю.А. // – М., 2003 – 7 с.
2. Lung Collagen: more than scaffolding/ G.J.Laurent // Thorax. – 1986. – №41. – P. 418-428.
3. Аверьянов, А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких/ А.В. Аверьянов // Цитокины и воспаление. – 2007. – №4. – С.3-8.