

Котович И.Л., Рутковская Ж.А., Кузьменок А.С., Таганович А.Д.

Ингаляционное введение липосом, содержащих N-ацетилцистеин, нормализует уровень матриксных металлопротеиназ в легких в условиях длительной гипероксии

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Оксидантный стресс, вызванный действием гипероксии и дефицитом антиоксидантов при рождении, является основным патогенетическим фактором повреждения легких у недоношенных новорожденных в постнатальном периоде. Результатом окислительного стресса является длительно сохраняющееся воспаление, нарушение

процессов формирования и ремоделирования альвеолярных структур и развитие бронхолегочной дисплазии. В настоящее время широко изучается вклад протеолитических ферментов в развитие структурно-функциональных нарушений в легких новорожденных. Имеющиеся данные свидетельствуют о наличии взаимосвязи между изменением редокс-статуса и активацией матричных металлопротеиназ в легких. Возможность коррекции уровня металлопротеиназ в легких в условиях гипероксии с использованием ингаляционно вводимого антиоксиданта N-ацетилцистеина ранее не изучалась.

Цель настоящего исследования – изучить влияние липосом, содержащих N-ацетилцистеин, при ингаляционном введении на уровень матричных металлопротеиназ 2 и 9 в легких новорожденных морских свинок, подвергавшихся действию гипероксии.

Материалы и методы исследования. При проведении эксперимента соблюдали существующие этические нормы и правила работы с лабораторными животными. Для моделирования бронхолегочной дисплазии использовали гипероксическую модель (70% O₂, длительность инкубации 14 дней). Были сформированы следующие группы животных: «контроль» (n=9), «гипероксия» (n=8), «гипероксия + N-ацетилцистеин» (n=8). Животным последней группы 1 раз в два дня вводили с помощью небулайзера свежеприготовленную смесь липосом, содержащих N-ацетилцистеин (250 мг/кг), дипальмитоилфосфатидилхолин (50 мг/кг), натрий-фосфатный буфер (0,1 М) с ЭДТА (0,1 мМ), pH=7,4. По окончании эксперимента определяли содержание матричных металлопротеиназ 2 и 9 (ММП-2 и ММП-9) в гомогенате легких методом ELISA. Различия между группами оценивали с использованием U-теста Манна-Уитни и считали достоверными при p<0,05. Данные представлены в виде медиан и интерквартильных размахов.

Результаты. Содержание ММП-2 и ММП-9 в легких новорожденных морских свинок, подвергавшихся действию гипероксии в течение 14 суток, составило 0,57 (0,46 – 0,67) пг/мг белка и 9,7 (8,0 – 12,2) пг/мг белка соответственно, что превышало медианный контрольный уровень ММП-2 в 1,3 раза (p<0,05) и ММП-9 – в 1,8 раз (p<0,05). Повышение уровня матричных металлопротеиназ в легких может способствовать повреждению бронхоальвеолярных и сосудистых структур легких в условиях гипероксии за счет стимуляции разрушения компонентов внеклеточного матрикса, в частности, коллагена и эластина. В группе, получавшей ингаляции с липосомами, содержащими N-ацетилцистеин, содержание ММП-2 и ММП-9 в гомогенатах легких по окончании эксперимента достоверно не отличалось от группы

«контроль». Можно предположить, что уменьшение уровня матричных металлопротеиназ 2 и 9 в легких под действием N-ацетилцистеина обусловлено снижением интенсивности свободнорадикальных процессов и ингибированием ряда транскрипционных факторов, активируемых радикалами (в частности, ядерного фактора κВ), следствием чего стало подавление синтеза изучаемых протеаз на уровне транскрипции.

Заключение. Ингаляционное введение N-ацетилцистеина в составе липосом на фоне длительной гипероксии способствует нормализации уровня матричных металлопротеиназ 2 и 9 в легких в условиях эксперимента. Полученные результаты дают основание полагать, что восполнение дефицита антиоксидантов может оказаться перспективным направлением патогенетической терапии, направленной на предотвращение активации протеолитических процессов и формирования диспластических изменений в легких новорожденных.