

УДК 577.115.3:616-002

ВПЛИВ N-СТЕАРОЇЛЕТАНОЛАМІНУ НА РІВЕНЬ 11-ОКСИКОРТИКОСТЕРОЇДІВ, ЦИТОКІНІВ IL-1 β , IL-6 ТА TNF α В ЩУРІВ ЗА НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ТЕРМІЧНОМУ ОПІКУ ШКІРИ

О. Д. ЖУКОВ, А. Г. БЕРДИШЕВ, Г. В. КОСЯКОВА, В. М. КЛІМАШЕВСЬКИЙ,
Т. М. ГОРІДЬКО, О. Ф. МЕГЕДЬ, Н. М. ГУЛА

Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ ;
e-mail: joblipids@hotmail.com

На моделі неспецифічного запалення за термічного опіку шкіри в щурів досліджували механізми протизапальної дії насиченого N-ацилетаноламіну – N-стеароїлетаноламіну (NSE). Результати досліджень показали, що NSE у разі його застосування у вигляді апікації водної суспензії в концентрації 10 мг/мл на uszkodжену ділянку шкіри щоденно протягом 12 днів значно прискорює процес загоєння опікової рани. При цьому NSE запобігає зростанню вмісту 11-оксикортикостероїдів у крові щурів з опіком. Також виявлено значне зниження вмісту цитокінів IL-1 β , IL-6 та TNF α за дії NSE, що може бути одним із механізмів його протизапальної дії.

Ключові слова: N-стеароїлетаноламін, 11-оксикортикостероїди, IL-1 β , IL-6, TNF α , неспецифічне запалення, опікова травма шкіри.

Зараз, як ніколи, дуже актуальним завданням є пошук ефективних засобів для терапії запалень. Гострі і хронічні запальні процеси, що супроводжуються надмірною активацією імунної системи, є характерними для великої кількості захворювань, серед яких ревматоїдні артрити, нейродегенеративні процеси, псоріаз та ін. Запалення сприяє розвитку злоякісних новоутворень, істотно впливає на розвиток діабету, атеросклерозу, бронхіальної астми, розладів нервової системи (хвороба Альцгеймера) тощо. Запальна компонента присутня також у різноманітних алергічних реакціях. Контроль за запаленням різної етіології сьогодні є важливою стратегією клінічної корекції перебігу чи запобігання низки хвороб [1].

Тому пошук природних сполук, здатних без побічних ефектів впливати на початкові етапи ініціації і розвитку алергічних та запальних процесів, є найважливішим завданням сучасної біології і медицини. Дуже перспективними в цьому плані є представники ендоканабіноїдної системи – N-ацилетаноламіни.

Ненасичені N-ацилетаноламіни (NAEs) – арахідоноїлетаноламід (NAE 20:4, «анандамід») та 2-арахідоноїлгліцерол є основними ендоканабіноїдами, які виявляють високу

біологічну та фармакологічну активність, здатні модулювати імунні функції в людей і тварин, а також чинити протизапальну та знеболювальну дію. NAEs із насиченим вуглеводневим ланцюгом (наприклад, NAE 18:0 N-стеароїлетаноламін), хоча і не зв'язуються із CB1 та CB2-рецепторами, але утворюються, метаболізуються та діють разом з іншими ендоканабіноїдами, виявляючи чіткі канабіміметичні властивості.

Насичені NAEs вивчено значно менше ненасичених. Нещодавно встановлено здатність деяких насичених та ненасичених NAEs зв'язуватись з рецепторами, що активуються проліфератором пероксисом (PPAR), які належать до суперродини ядерних стероїдних рецепторів і беруть участь у регуляції багатьох процесів в організмі, зокрема запальних. Доведено, що деякі біологічні ефекти ендоканабіноїдів, зокрема NAEs, опосередковуються через активацію різних підтипів PPAR [2].

У тканинах ссавців у фізіологічних умовах NAEs знайдено в дуже незначній кількості (близько 10^{-15} моль/г). Однак за різних патологічних процесів вміст цих мінорних ліпідів може значно зростати. В концентраціях 10^{-5} – 10^{-9} М вони виявляють виражену біологічну активність. На сьогодні встановлено, що N-ацилетаноламінам притаманні

мембранопротекторні, антиоксидантні, кардіо-протекторні, імуномодулюючі, протизапальні та ін. властивості [3].

Нами показано, що в разі внутрішньо-черевного введення щурам N-([1-¹⁴C]-пальмітоїл) етаноламіну більша його частина накопичується в надниркових залозах [4]. Більше того, в наших дослідженнях встановлено, що NAEs із насиченими ацильними ланцюгами здатні модулювати стероїдогенез *in vitro* [5]. Великі опіки, як відомо, спричинюють розвиток як стрес-реакції, так і генералізованого запального процесу, причому значну роль в їх ініціації відіграють цитокини IL-1 β , IL-6 та TNF α [6]. Тому метою роботи було вивчити вплив N-стеароїлетаноламіну (NSE) на рівень 11-оксикортикостероїдів (11-ОКС), цитокинів IL-1 β , IL-6 і TNF α в організмі щурів у нормі та в умовах неспецифічного запалення у разі термічного опіку шкіри.

Матеріали і методи

Досліди проводили на білих щурах лінії Wistar – самцях ($n = 20$) та самицях ($n = 19$) з масою тіла 140–180 г. Протягом експерименту тварин утримували в стандартних клітках із вільним доступом до їжі та води відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001). Тварин було поділено на 3 групи (до кожної групи входили як самці, так і самиці, яких утримували в окремих клітках): перша група – контрольна (6 самців та 5 самиць), друга (7 самців та 7 самиць) – з експериментальною опіковою раною, третя (7 самців та 7 самиць) – щури з опіком, які отримували лікування шляхом змащування місця опіку водною суспензією NSE (10 мг/мл) щоденно протягом 12 діб.

Опікову рану створювали під загальним нембуталовим наркозом шляхом прикладання на депільовану шкіру спини протягом 20 с нагрітого до температури 100 °C металевого циліндра, площа основи якого дорівнювала 12,56 см².

Контрольним тваринам також робили депіляцію шкіри спини під нембуталовим наркозом та змащували депільовану ділянку фізіологічним розчином щоденно протягом 12 діб.

На 2-, 5-, 9- та 13-й день після опіку в тварин всіх груп під нембуталовим наркозом забирали кров із хвостової вени. До частини крові

додавали гепарин і шляхом центрифугування зразків крові при 300 g отримували плазму. З іншої частини крові одержували сироватку. Зразки зберігали при -80 °C.

N-стеароїлетаноламін синтезували розробленим нами методом, суть якого полягає в конденсації етаноламіну та стеаринової кислоти в певному температурному режимі [7]. Очищення одержаного NSE проводили шляхом перекристалізації в етанолі. З метою оцінки ступеня чистоти та відповідності кінцевого продукту NSE проводили тонкошарову хроматографію його, що дозволило виявити зону NSE в системі розчинників хлороформ : метанол : 25 %-й аміак (80 : 20 : 2).

Дослідження морфологічних змін у зонах термічного ушкодження шкіри щурів проводили в препаратах, виготовлених загальноприйнятним методом із блоків, фіксованих у 10%-му нейтральному формаліні і забарвлених гематоксилін-еозином.

Вміст 11-ОКС у плазмі крові визначали спектрофлуориметричним методом [8], який ґрунтується на здатності кортикостероїдів, що містять гідроксил в 11-му вуглецевому атомі, флуоресціювати після обробки сумішшю концентрованої сірчаної кислоти та етилового спирту. До 1 мл плазми додавали 3 мл петролейного ефіру, ретельно струшували і додавали дистильовану воду до об'єму 7,5 мл. Далі додавали 15 мл метилхлориду, струшували до утворення емульсії і центрифугували 15 хв при 600 g. Одержаний після центрифугування екстракт промивали 1 мл 0,1 NaOH протягом 15 с, додавали 2,5 мл суміші H₂SO₄ : етанол (75 : 25 об'єм : об'єм) і ретельно перемішували протягом 15 с. Після видалення метилхлориду відсмоктуванням вимірювали флуоресценцію зразків на спектрофлуориметрі Shimadzu-510 LC при 560 нм за довжини хвилі збудження 470 нм. Вміст 11-ОКС розраховували, використовуючи калібрувальну криву, побудовану для стандартних розчинів кортикостерону (Sigma-Aldrich, США).

Для визначення вмісту IL-1 β , IL-6, TNF α в сироватці крові щурів використовували комерційні тест-набори для ензимного імуносорбентного аналізу (Rat IL-1 beta Platinum ELISA, Rat IL-6 Platinum ELISA, Rat TNF alpha Platinum ELISA) виробництва eBioscience (США).

Експериментальні дані обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням *t*-критерію Стьюдента.

Результати та обговорення

Вже через 2 дні опікова рана в контрольних тварин мала вигляд суцільного пухиря з рідиною, тоді як рани, які змащували NSE, були покриті струпом. Загоєння опіку в щурів за дії NSE відбувалося швидше порівняно з контрольними тваринами (рис. 1).

Дослідження морфологічних змін у зонах термічного ушкодження шкіри контрольних щурів з опіком та в умовах використання суспензії NSE показало, що в контрольній групі виявляється виражена активна запальна реакція на термічне ушкодження без істотних ознак загоєння (рис. 2).

У шкірі щурів з опіком, що отримували NSE (рис. 3), на відміну від контролю, струп тонший, його забарвлення бліде, містить мало елементів крові.

У більшості тварин запальний процес слабо виражений (інфільтрат менш масивний, неглибоко проникає в дерму, чітко структурований). Шар гнійних мас під струпом має звичайну будову, представлений протеїновою рідиною зі значною кількістю поліморфонуклеарів, однак він значно тонший, ніж у контролі. Зона грануляційної тканини також істотно вужча за контроль, у запальному інфільтраті менше клітин. Відзначається також зміна клітинного

складу: спостерігається досить значна кількість фіброцитів і фібробластів. У разі раннього фіброзування запальні зміни проникають глибше в дерму, але виявляють значно меншу інтенсивність порівняно з контролем. Зона набряку, на відміну від контролю, або слабо виражена, або відсутня. Кількість дрібних капілярів значно менша, ніж у контролі, причому вони оточені тканинами, що фіброзуються; ознаки епідермізації ушкодженої поверхні виражені інтенсивніше.

Таким чином, в умовах введення NSE запальна і судинна реакції виявляються слабше, а ознаки фібротизації ушкодженої поверхні вираженіші. Ефективність дії NSE, в першу чергу, впливає на швидкість проходження стадій запалення і загоєння.

Відповідь нейроендокринної системи виникає одразу після травми і відіграє важливу роль у регуляції імунно-опосередкованої запальної реакції. Гостра відповідь за надмірного стресу внаслідок травми, опіку, геморагічного шоку тощо посилює інші патофізіологічні процеси, зокрема ішемію, гіпоксію. Гіпоталамо-гіпофізарнонаднирникова (ГГН-) та симпатoadреналова (СА-система) є найважливішими для нейроендокринної відповіді у разі травми. Петлі ГГН і СА зосереджені в різних ядрах гіпоталамуса. Під контролем регулюючих гормонів гіпоталамуса кінцеві стресорні гормони (глюкокортикоїди, адреналін і норадреналін) можуть координувати імунні клітини й ор-

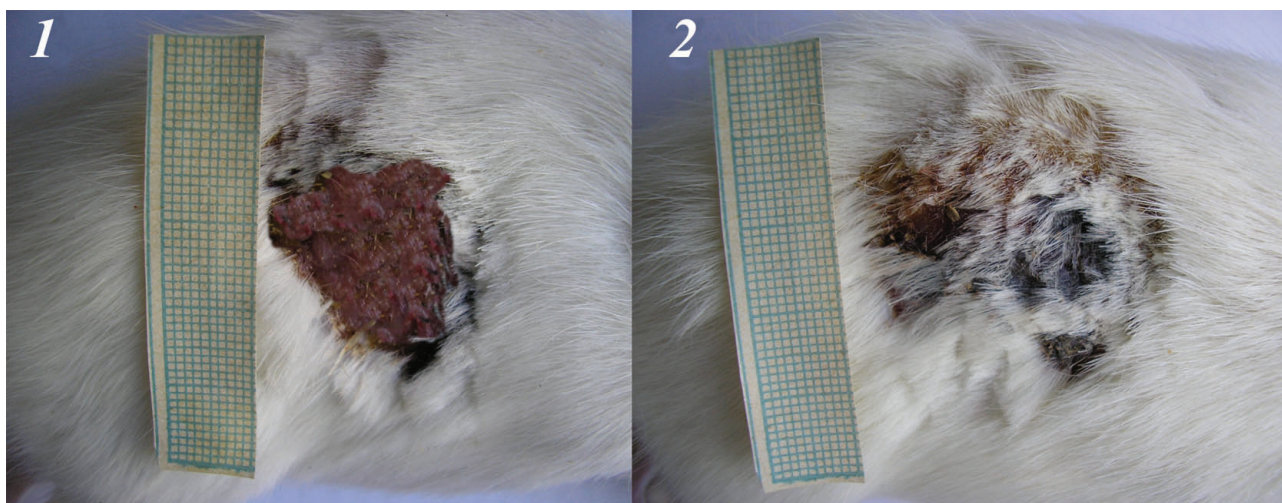


Рис. 1. Опікова рана щурів-самців на 13-й день після опіку: 1 – контроль (опік); 2 – лікування змащуванням опікової рани водною суспензією NSE в концентрації 10 мг/мл

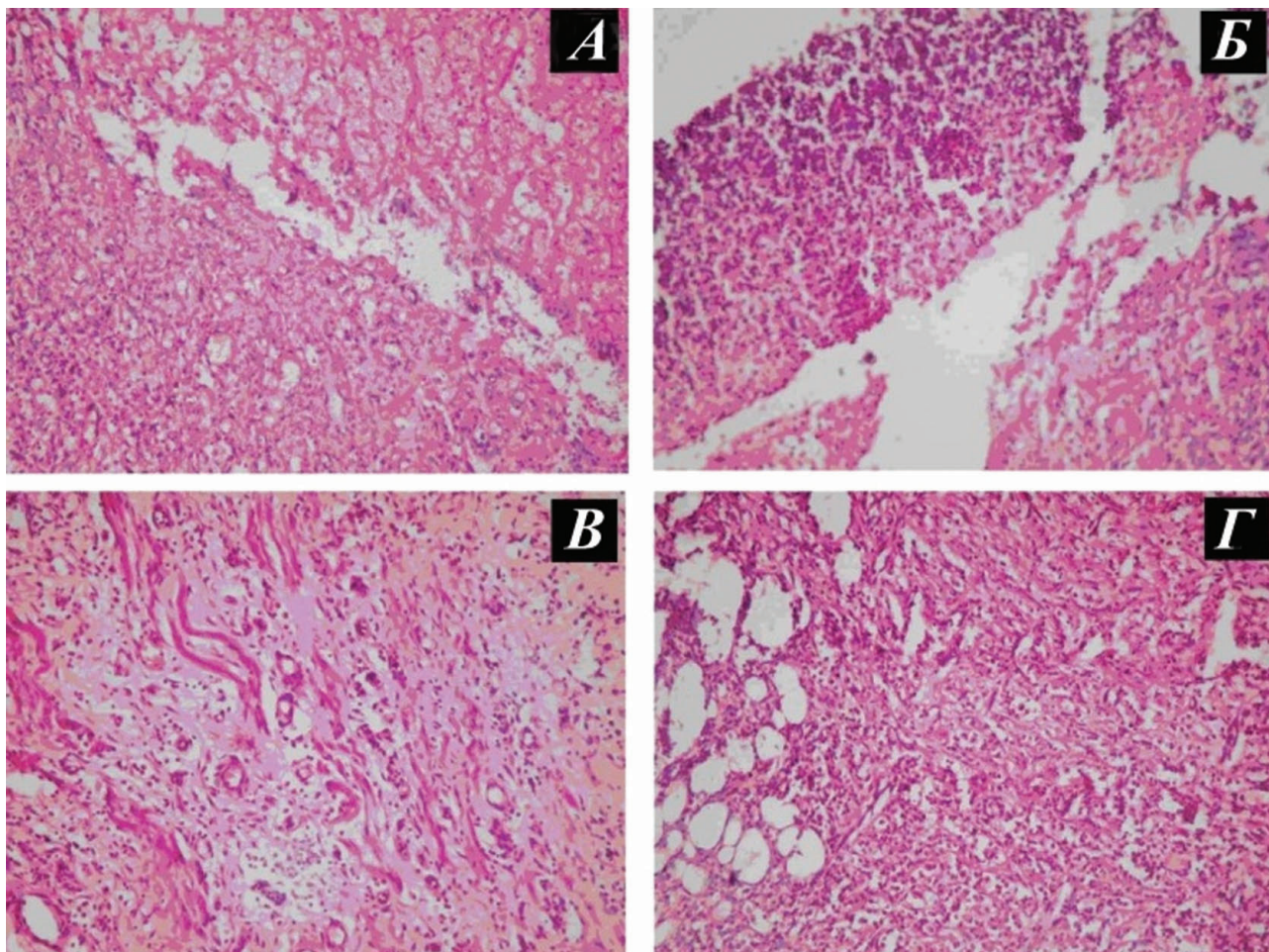


Рис. 2. Морфологічні зміни в зонах термічного ушкодження шкіри контрольних щурів-самців на 13-й день після опіку (зabarвлення гематоксилін-еозином, 10×20): А – зона грануляційної тканини, набряку і некрозу; Б – зона некрозу; В – зона судинних реакцій; Г – масивний запальний інфільтрат з ознаками фіброзування

гани для адаптації до травматичного стресу через регуляцію активності ендокринної та/або симпатичної систем. Показано, що глюкокортикоїди залежно від концентрації, часу дії модулюють, а не тільки пригнічують, як вважалось, імунну відповідь [9].

На рис. 4 відображено зміни рівнів 11-ОКС в крові щурів у динаміці. Показано, що за опіку в щурів обох статей спостерігається вірогідне підвищення рівня 11-ОКС із відмінностями в динаміці. У щурів-самців (рис. 4, А) рівень 11-ОКС в крові вірогідно підвищений лише на 9-ту добу після нанесення опікової травми. У щурів-самиць (рис. 4, Б) рівень 11-ОКС у крові вірогідно підвищений вже через 5 днів після нанесення опікової травми і зберігається на високому рівні протягом 9 днів. На 13-й день експерименту

рівень 11-ОКС у всіх тварин не відрізняється від такого в інтактних щурів.

В умовах наших досліджень змащування опікової травми водною суспензією NSE в концентрації 10 мг/мл призводить до вірогідного зменшення рівня 11-ОКС в крові як у щурів-самців, так і в самиць. Отже, рівень 11-ОКС у крові щурів-самців (рис. 4, А) за дії NSE вірогідно нижче, ніж у тварин з опіком на 9-ту добу після початку експерименту. У щурів-самиць (рис. 4, Б) за дії NSE рівень 11-ОКС вірогідно нижче порівняно з контролем як на 5-ту, так і на 9-ту добу після нанесення опіку.

Таким чином, NSE в умовах його застосування у формі водної суспензії в концентрації 10 мг/мл за щоденної аплікації на опікову рану зменшує ступінь ушкоджуючої дії опіку і, тим

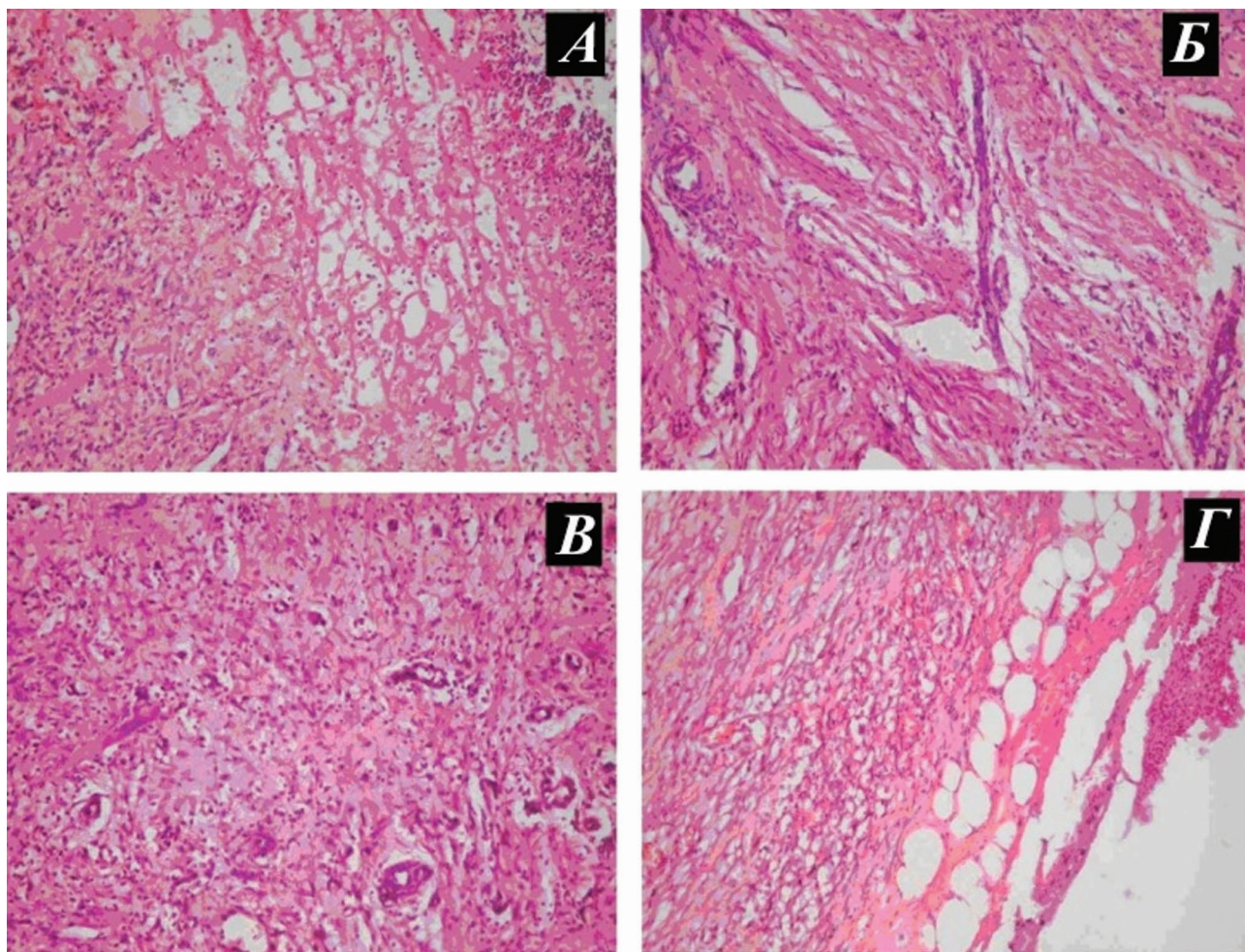


Рис. 3. Морфологічні зміни в зонах термічного ушкодження шкіри щурів-самців на 13-й день після опіку в умовах застосування NSE (зabarвлення гематоксилін-еозином, 10×20): А – зона грануляційної тканини, набряку і некрозу; Б – зона інтенсивного формування фіброзної тканини; В – зона судинних реакцій з ознаками розвитку фіброзної тканини; Г – ділянка початкової епітелізації зони некрозу

самим, знижує стрес-реакцію системи гіпофіз-наднирникові залози.

Рівень глюкокортикоїдів у крові різко підвищується у разі травм, крововтрат, шоків станів. Підвищення їх рівня є одним із механізмів адаптації організму до крововтрати, боротьби із шоком і наслідками травми. Глюкокортикоїди підвищують системний артеріальний тиск, чутливість міокарда і стінок судин до катехоламінів, запобігають десенситизації рецепторів до катехоламінів за їх високого рівня.

Однак встановлено, що хронічне підвищення рівня глюкокортикоїдів в організмі призводить до негативних наслідків. Так, доведено, що тривале (протягом 4 днів) підвищення рівня

кортикостерону в крові щурів після опікової травми призводить до змін пулу лімфоцитів, зменшення маси тіла і збільшення смертності тварин [10]. Нещодавно в досліджах *in vitro* показано, що надмірна активність глюкокортикоїдів спричинює карбонілювання протеїнів шляхом інгібування мітохондріального комплексу I та антиоксидантного ензиму супероксиддисмутази [11], що підвищує оксидативне пошкодження протеїнів. Останнім часом піддають сумніву ефективність використання екзогенних кортикостероїдів для лікування опіків шкіри – тобто тривале підвищення їх вмісту в зоні опіку в період загоєння рани ставиться під сумнів [12]. На сьогоднішній день вплив кортикостероїдів на клітини пов'язують із

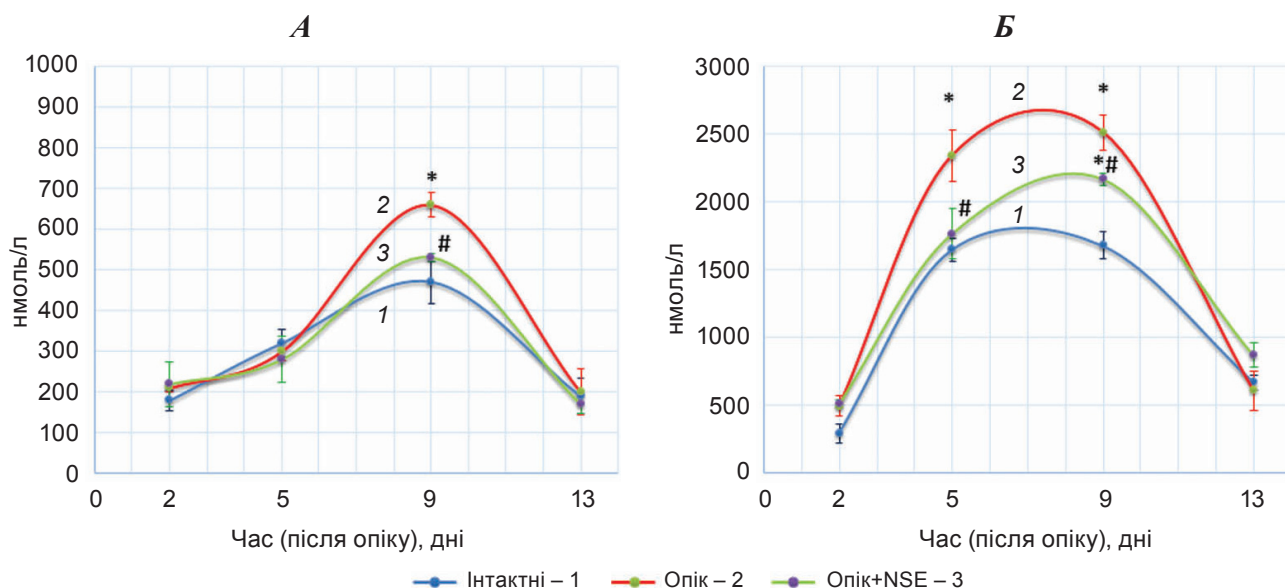


Рис. 4. Вміст ІІ-ОКС у плазмі крові щурів-самців (А) та самиць (Б). * Зміни вірогідні ($P < 0,05$) відносно інтактних тварин; # зміни вірогідні ($P < 0,05$) відносно тварин з опіком

пригніченням експресії протиапоптозного фактора bcl-2 та інтенсифікацією процесів апоптозу [13].

Відомо, що термічне ушкодження шкіри (ІІ–ІІІ ступеню) супроводжується розладами багатьох фізіологічних параметрів в організмі, що призводить до кахексії, інтенсифікації метаболічних процесів, запалення і дисфункції імунної системи [14]. Зумовлений опіком запальний процес розвивається не тільки в місці травми, але й в багатьох органах і системах організму [15]. Запальна реакція – складний процес, до якого залучена велика кількість різних шляхів передачі сигналу. Так, системна запальна реакція, спричинена опіковою травмою, характеризується генерацією надвеликих рівнів кортикостероїдів (зокрема, глюкокортикоїдів), цитокінів ІІ-1 β , ІІ-6 та фактора некрозу пухлин TNF α , а також вивільненням цитокінів ІІ-2, ІІ-4 та ІІ-10, спрямованих протидіяти ефектам цитокінів, що ініціюють запалення. Пертурбації експресії про- та антизапальних цитокінів ведуть до змін імунної функції і метаболізму протеїнів, що порушує нормальне функціонування багатьох органів і систем організму [16].

Активацию стресреалізуючої імунонейроендокринної, зокрема ГГН-системи, пов'язують із дією цитокінів [6, 17]. За низьких концентрацій цитокіни стимулюють антимікробні функції організму і загоєння ран.

Вони мобілізують запаси субстратів для виробництва енергії і активують гуморальний та клітинний імунітет. За високих концентрацій, навпаки, цитокіни зумовлюють значні зміни в метаболізмі клітин, що призводить до пошкодження тканин.

На рис. 5 показано зміни вмісту цитокінів ІІ-1 β , ІІ-6 та TNF α в сироватці крові щурів протягом 2–13 днів від початку експерименту. Видно, що за опіку в тварин відбувається вірогідне підвищення вмісту всіх досліджених цитокінів (рис. 5, А–Е, кр. 2). Застосування NSE запобігає підвищенню вмісту досліджених цитокінів у всіх тварин з опіком із різницею в динаміці.

Так, за дії NSE вміст ІІ-1 β у щурів-самців вірогідно нижчий, ніж у тварин з опіком протягом 5–13 днів (рис. 5, А, кр. 3), а у самиць зниження його вмісту відбувається пізніше – на 9–13-й день (рис. 5, Г, кр. 3). Вміст TNF α за дії NSE в самців, навпаки, вірогідно нижче відносно контролю тільки на 9-у добу (рис. 5, Б, кр. 3), а в щурів-самиць залишається нижчим протягом 2–13 діб після опіку (рис. 5, Д, кр. 3). Дія NSE призводить до вірогідного зниження вмісту ІІ-6 у щурів-самців на 9–13-ту добу після опіку (рис. 5, В, кр. 3), а в самиць – на 5- та 13-ту добу після нанесення опіку (рис. 5, Е, кр. 3).

Вважається, що головним тригером нейроендокринної стрес-відповіді є ІІ-1 β . За його дії на нейросекреторні клітини

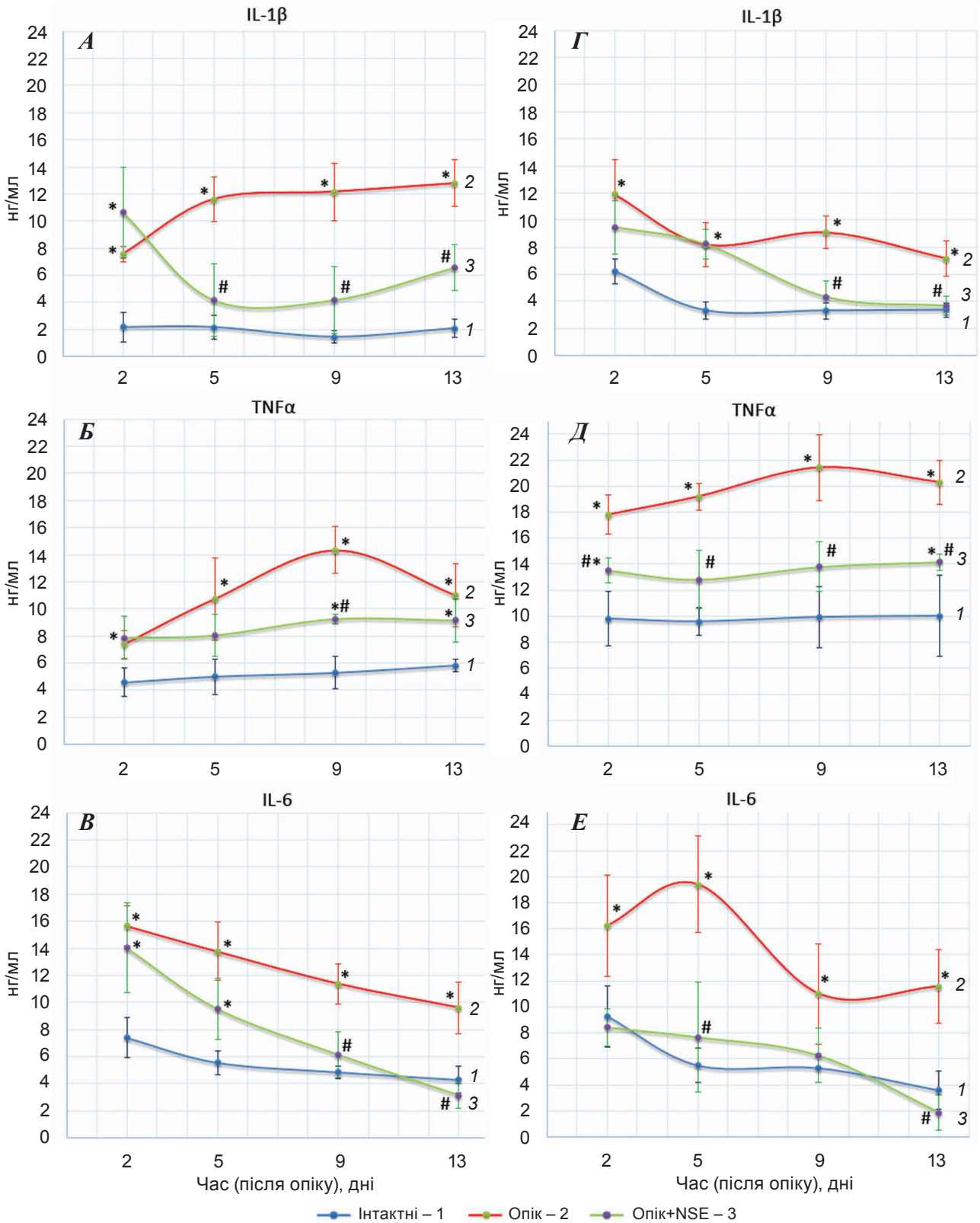


Рис. 5. Вміст прозапальних цитокінів у сироватці крові щурів-самців (А-В) та самиць (Г-Е). * Зміни вірогідні ($P < 0,05$) відносно інтактних тварин; # зміни вірогідні ($P < 0,05$) відносно тварин з опіком

гіпоталамуса відбувається посилення синтезу та вивільнення кортиколиберину, яке спричинює активацію ГГН-системи і підвищення продукції кортикостероїдів (що і спостерігається в умовах нашого експерименту – рис. 4, А, Б, кр. 2). Також IL-1 β ініціює продукцію катехоламінів в багатьох органах та системах організму, що зумовлює стимуляцію СА-системи. Активовані за дії IL-1 β ГГН- та СА-системи діють одночасно і мають позитивний зворотний зв'язок [6].

Місцеве запалення після поранення є важливим для загоєння рани і захисту організму від інфекції. Проте значна травма чи опік можуть спричинювати системну запальну реакцію, що призводить до значного ушкодження клітин, тканин і органів. Одразу ж після опіку імунологічна реакція організму є прозапальною, однак далі вона може бути антизапальною і спрямованою на підтримку гомеостазу в організмі. Цитокини та численні клітинні фактори модулюють обидві ці відповіді. Відомо, що надмірна акумуляція в крові TNF α спричинює перехід локального запалення в генералізований сепсис і тяжку поліорганну недостатність [18]. Серед цитокінів як головний медіатор відповіді організму у 2–21 день після опіку виділяється IL-6 [19]. IL-1 β та TNF α у відповідь на запалення продукуються багатьма типами клітин, серед яких ключову роль відіграють лейкоцити; цитокини сприяють виникненню лихоманки, стимулюють синтез протеїнів гострої фази і підвищують загальний катаболізм в організмі. Вони також регулюють продукцію простагландину E2, IL-6 та тромбоцитарного фактора епітеліальними клітинами і макрофагами [20]. Рівень IL-6, як правило, збільшується після травми внаслідок його продукції різноманітними клітинами (фібробластами, лімфоцитами, макрофагами, моноцитами), а підвищення його вмісту пов'язують з ускладненням перебігу опікової хвороби [21].

На сьогодні накопичено численні факти, які вказують на те, що індукція цитокінів IL-1 β , IL-6 та TNF α в багатьох типах клітин залежить від активації ядерного фактора транскрипції NF- κ B. Активація NF- κ B веде до трансактивації індукцибельної NO-синтази, TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8 та ін. У свою чергу, TNF α та IL-1 β можуть активувати NF- κ B підсилюючи, тим самим, початкові запальні реакції.

Останнім часом показано, що ядерні рецептори, що активуються пероксисомними проліфераторами (peroxisome proliferator-activated receptors – PPARs), можуть зумовлювати численні біологічні, в тому числі антиалергічні і протизапальні ефекти шляхом транскрипційного регулювання біохімічних реакцій [22].

У багатьох дослідженнях встановлено, що активація PPAR може призводити до інгібування активності NF- κ B. Регуляція продукції цитокінів IL-1 β , IL-6 та TNF α може відбуватись через взаємопов'язані PPAR/NF- κ B-залежні шляхи [23–25].

Існує чимало фактів, що свідчать про участь канабіноїдної системи і NAEs, зокрема, у модулюванні продукції цитокінів IL-1 β , IL-6 та TNF α в нормі та за різних патологічних станів. Найвивченішими є антизапальні, антиалергічні та знеболюючі властивості N-пальмітоїлетаноламіну (NPE), які опосередковані його взаємодією із PPAR α та гальмуванням чи пригніченням активності амідогідролази жирних кислот (так званий «ефект оточення»). Дані щодо протизапальної та антиалергічної дії NSE у світовій літературі майже відсутні. Так, лише Dalle Carbonare та ін. спостерігали гіпотермічний і протинабряковий ефект NSE в мишей з пасивною шкіряною анафілактичною реакцією [26]. У роботі [27] з використанням люциферазних репортерних систем описано факт взаємодії NSE і PPAR.

Враховуючи наведене вище, можна припустити, що зв'язування NSE із PPAR, ймовірно, зумовлює інгібування транскрипційної активності фактора NF κ B. Це призводить до гальмування продукції цитокінів IL-1 β , IL-6 та TNF α (рис. 5) і, як наслідок, зменшення кількості 11-оксикортикостероїдів у крові тварин з опіковою травмою (рис. 4).

Раніше нами було показано здатність NSE чинити регуляторний вплив на функціонування кори надниркових залоз у щурів. Зокрема, на моделі іммобілізаційного стресу було показано, що NSE здійснює вплив на вміст 11-ОКС у крові щурів [28], впливаючи, таким чином, на стероїдогенез у корі надниркових залоз.

У попередніх дослідженнях нами показано здатність NSE в умовах введення *per os* прискорювати процес загоєння опіку шляхом

нормалізації вмісту стабільного метаболіту оксиду азоту – нітрит-аніона та модуляції активності конститутивної та індукційної NO-синтази, а також усунення дисбалансу між процесами пероксидного окислення ліпідів та активністю ензимів антиоксидантного захисту (супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази) в плазмі, еритроцитах, печінці та селезінці щурів [29].

Одержані результати дозволяють припустити, що NSE за опіку в щурів діє як сполука з адаптогенними властивостями, впливаючи на початкові етапи відповіді організму на опік, на вміст цитокінів IL-1 β , IL-6 та TNF α і «стресових» гормонів 11-ОКС у плазмі крові щурів з опіковою раною. При цьому загоєння опікової рани відбувається швидше.

Роботу виконано за фінансової підтримки Державного фонду фундаментальних досліджень України (проект № Ф53.4/030).

Автори висловлюють подяку зав. лабораторією патоморфології та цитології Національного інституту експериментальної хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України д.мед.н., проф. І. В. Гомоляко за допомогу у проведенні порівняльного аналізу зон термічного опіку шкіри щурів.

**ВЛИЯНИЕ
N-СТЕАРОИЛЭТАНОЛАМИНА
НА УРОВЕНЬ
11-ОКСИКОРТИКОСТЕРОИДОВ,
ЦИТОКИНОВ IL-1 β , IL-6 И TNF α У
КРЫС ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОМ
ВОСПАЛЕНИИ, ВЫЗВАННОМ
ТЕРМИЧЕСКИМ ОЖОГОМ КОЖИ**

*А. Д. Жуков, А. Г. Бердышев, Г. В. Косякова,
В. М. Климашевский, Т. Н. Горидько,
Е. Ф. Мегедь, Н. М. Гуляя*

Институт биохимии им. А. В. Палладана
НАН Украины, Киев;
e-mail: joblipids@hotmail.com

На моделі неспецифічного запалення при термічному ожогу шкіри у щурів досліджували механізми протизапального дії насиченого N-ацилэтаноліаміна N-стеароилэтаноліаміна (NSE). Результати ис-

следований показали, что применение NSE в виде аппликации водной суспензии в концентрации 10 мг/мл на поврежденный участок кожи ежедневно в течение 12 дней значительно ускоряет процесс заживления ожоговой раны. При этом NSE предотвращает увеличение содержания 11-оксикортикостероидов в крови крыс с ожоговой травмой. Также выявлено значительное снижение содержания цитокинов IL-1 β , IL-6 и TNF α при действии NSE, что может быть одним из механизмов его противовоспалительного действия.

Ключевые слова: N-стеароилэтаноліаміна, 11-оксикортикостероиды, IL-1 β , IL-6, TNF α , неспецифическое воспаление, ожоговая травма кожи.

**N-STEAROYLETHANOLAMINE
EFFECT ON THE LEVEL OF
11-HYDROXYCORTICOSTEROIDS,
CYTOKINES IL-1 β , IL-6 AND TNF α
IN RATS WITH NONSPECIFIC
INFLAMMATION CAUSED BY
THERMAL BURN OF SKIN**

*A. D. Zhukov, A. G. Berdyshev,
G. V. Kosiakova, V. M. Klimashevskiy,
T. M. Gorid'ko, O. F. Meged, N. M. Hula*

Palladin Institute of Biochemistry, National
Academy of Science of Ukraine, Kyiv;
e-mail: joblipids@hotmail.com

The mechanisms of anti-inflammatory action of saturated N-acylethanolamine – N-stearoylethanolamine (NSE) were investigated on the rat model of nonspecific inflammation (thermal burns of the skin). The results showed that the NSE application in a form of aqueous suspension (10 mg/ml) on the damaged skin area during 12 days significantly accelerated the healing process of burned wounds. NSE also prevented the increase of 11-hydroxycorticosteroids content in the blood of rats with burns. There was also found a significant decrease of cytokines (IL-1 β , IL-6 and TNF α) levels under the NSE action. This way may be one of the mechanisms of NSE anti-inflammatory action.

Key words: N-stearoylethanolamine, 11-hydroxycorticosteroids, IL-1 β , IL-6, TNF α , nonspecific inflammation, burn trauma of skin.

1. Medzhitov R. // Nature. – 2008. – **454**. – P. 428–435.
2. O'Sullivan S. E. // Br. J. Pharmacol. – 2007. – **152**. – P. 576–582.
3. Гула Н. М., Маргітич В. М. Жирні кислоти та їх похідні при патологічних станах. – Київ: Наукова думка, 2009. – 346 с.
4. Жуков О. Д. // Укр. біохім. журн. – 1999. – **71**, № 4. – С. 124–125.
5. Mikosha A., Kovzun O., Zhukov A., Gulaya N. // Med. Sci. Res. – 1998. – **26**. – P. 85–88.
6. Turnbull A. W., Rivier C. L. // Physiol. Rev. – 1999. – **79**, N 1. – P. 1–71.
7. Пат. 81861 UA МПК (2007.01) C07C 215/00, C07C 229/02. Спосіб одержання N-ацилетаноламінів / Гула Н. М., Маргітич В. М., Горідько Т. М., Артамонов М. В., Жуков О. Д., Клімашевський В. М. Опубл. 11.02.2008. Бюл. №3.
8. De Moor P., Steeno O., Raskin M. et al. // Acta. Endocrinol. (Copenh). – 1960. – **33**. – P. 297–307.
9. Lim H. Y., Muller N., Herold M. J. et al. // Immunology. – 2007. – **122**. – P. 47–53.
10. Hawes A. S., Richardson R. P., Antonacci A. C. et al. // J. Burn Care Rehabil. – 1995. – **16**, N 1. – P. 1–15.
11. Tang V. M., Young A. H., Tan H. et al. // Horm. Metab. Res. – 2013. – **45**, N 10. – P. 709–715.
12. Taheri A., Mansoori P., Al-Dabagh A. et al. // J. Dermatolog. Treat. – 2013 Jun 7. [Epub ahead of print] (doi:10.3109/09546634.2013.806768).
13. Mata-Greenwood E., Stewart J. M., Steinhorn R. H. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2013. – **33**, N 5. – P. 1046–1055.
14. Alexander M., Chaudry I. H., Schwacha M. G. // Cell. Immunol. – 2002. – **220**, N 1. – P. 63–69.
15. Church D., Elsayed S., Reid O. et al. // Clin. Microbiol. Rev. – 2006. – **19**, N 2. – P. 403–434.
16. Finnerty C. C., Przkora R., Herndon D. N. et al. // Cytokine. – 2009. – **45**, N 1. – P. 20–25.
17. Edwards C. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – **97**, N 5. – P. 1443–1451.
18. Кулинский В. И. // Биохимия. – 2007. – **72**, вып. 6. – С. 733–746.
19. Yeh F. L., Lin W. L., Shen H. D. et al. // Burns. – 1999. – **25**, N 2. – P. 131–136.
20. Kataranovski M., Magić Z., Pejnović N. // Physiol. Res. – 1999. – **48**, N 6. – P. 473–482.
21. Gebhard F., Pfetsch H., Steinbach G. et al. // Arch. Surg. – 2000. – **135**, N 3. – P. 291–295.
22. Desvergne B., Wahli W. // Endocr. Rev. – 1999. – **20**, N 5. – P. 649–688.
23. Delerive P., De Bosscher K., Besnard S. et al. // J. Biol. Chem. – 1999. – **274**, N 45. – P. 32048–32054.
24. Delerive P., Gervois P., Fruchart J. C. et al. // J. Biol. Chem. – 2000. – **275**, N 47. – P. 36703–36707.
25. Okamoto H., Iwamoto T., Kotake S. et al. // Clin. Exp. Rheumatol. – 2005. – **23**, N 3. – P. 323–330.
26. Dalle Carbonare M., Del Giudice E., Stecca A. et al. // J. Neuroendocrinol. – 2008. – **20**, N 1. – P. 26–34.
27. Artmann A., Petersen G., Hellgren L. I. et al. // Biochim. Biophys. Acta. – 2008. – **1781**. – P. 200–212.
28. Гула Н. М., Мікоша О. С., Жуков О. Д., Челнакова І. С. // Укр. біохім. журн. – 2001. – **73**, № 1. – С. 96–100.
29. Гула Н. М., Чумак А. А., Бердишев А. Г. та ін. // Укр. біохім. журн. – 2009. – **81**, № 2. – С. 29–31.

Отримано 15.10. 2013