

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

**КИСЛОРОД И СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ**

Сборник материалов  
Международной научно-практической конференции

Гродно  
ГрГМУ  
2016

УДК 612.014.464:005.745(06)  
БКК 28.707я431  
К 44

Рекомендовано Редакционно-издательским советом ГрГМУ  
(протокол № 7 от 27.04.2016 г.).

Редакционная коллегия:

*Зинчук В. В.*, проф., зав. каф. нормальной физиологии ГрГМУ  
(отв. редактор);  
*Лелевич В. В.*, проф., зав. каф. биологической химии ГрГМУ.

Рецензенты: *Заводник И. Б.*, проф., зав. каф. биохимии ГрГУ им. Я. Купалы;  
*Максимович Н. А.*, проф., зав. каф. детских болезней № 1 ГрГМУ;  
*Балбатун О. А.*, доц. каф. нормальной физиологии ГрГМУ.

**Кислород** и свободные радикалы : сборник материалов Международной  
К44 научно-практической конференции [Электронный ресурс] / отв. ред. В. В. Зин-  
чук. – Электрон. текст. дан. и прогр. (объем 3 Mb). – Гродно : ГрГМУ, 2016. –  
1 электрон. опт. диск (CD-ROM).  
ISBN 978-985-558-697-6.

В сборнике статей представлены работы сотрудников научных и учебных учреждений Республики Беларусь и стран ближнего и дальнего зарубежья по проблемам экспериментальной и клинической медицины.

Представленные работы будут полезны широкому кругу научных сотрудников и работников практического здравоохранения.

Авторы, представившие информацию к опубликованию, несут ответственность за содержание, достоверность изложенной информации, указанных в статье статистических, персональных и иных данных.

УДК 612.014.464:005.745(06)  
БКК 28.707я431

ISBN 978-985-558-697-6

© ГрГМУ, 2016

## **Уважаемые коллеги!**

В Гродненском государственном медицинском университете с начала 70-х годов XX столетия развивается научное направление, посвященное различным аспектам функционирования системы транспорта кислорода. Его становление связано с именем профессора Борисюка Михаила Владимировича, который основал актуальную и сегодня научную школу по изучению газотранспортной функции крови. За годы ее существования проведено большое количество исследований по проблеме транспорта кислорода в различных областях теоретической и клинической медицины, опубликованы сотни статей, защищены десятки диссертаций. В течение последних десятилетий наш университет стал для ученых разных стран местом обсуждения актуальных проблем медицины. Хронология данных форумов по разным обстоятельствам менялась, тем не менее, они стали уже традиционными.

В данном издании представлены материалы международной научно-практической конференции «Кислород и свободные радикалы», которая проведена 19-20 мая 2016 года. Ее основные направления: системные механизмы транспорта кислорода при гипоксических состояниях, пути коррекции гипоксических состояний, кислородное обеспечение организма и дисфункция эндотелия, механизмы транспорта кислорода и L-аргинин-NO-система, кислородсвязывающие свойства крови и прооксидантно-антиоксидантное равновесие, развитие окислительного стресса в эксперименте и клинике, роль кислородсвязывающих свойств крови и газотрансмиттеров в развитии оксидативных повреждений, системные механизмы транспорта кислорода и полиморфизм генов.

Хочется выразить надежду, что проведение данного научного форума будет полезно для представителей разных специальностей медицины и биологии.

*Профессор Зинчук В.В.*

## ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИИ МИОКАРДА МЕТОДОМ ВЛОК СОПРОВОЖДАЕТСЯ ЭРИПТОЗОМ И ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ ЛИМФОЦИТОВ

Акулич Н.В.<sup>1</sup>, Воропаева Д.И.<sup>2</sup>, Марочков А.В.<sup>2</sup>, Сорока А.В.<sup>2</sup>,  
Тарасова Е.А.<sup>2</sup>, Сяхович В.Э.<sup>1</sup>, Беляев С.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальная антидопинговая лаборатория,

<sup>2</sup> МГУ имени А.А. Кулешова, Могилев

*akulich\_n@antidoping.by*

Распространение методики внутрисосудистого лазерного облучения крови (ВЛОК) за пределы стран бывшего СССР привлекло региональные, прежде всего азиатские медицинские и научные центры. Предметом исследования выступают не только спектральные, но и цитологические особенности крови. Установлено, что, с одной стороны, ВЛОК вызывает апоптоз лимфоцитов, снижение концентрации гемоглобина, увеличение сигнала бокового светорассеяния [1], что, согласно руководствам по гематологии, связано с увеличением концентрации гемоглобина в эритроците. С другой – облучение He-Ne лазером (длина волны 660 нм, 1,6 J/cm<sup>3</sup>) на 11, 14, 21 день хранения эритроцитов в консерванте SAGM приводило к снижению патологических форм красных кровяных телец, образующихся после 3-недельного хранения крови [2].

Таким образом, *цель исследования* – сравнительный анализ реакции эритроцитов и лимфоцитов периферической крови пациентов с ишемической болезнью сердца, курсовое применение внутрисосудистого лазерного облучения крови.

Исследования проведены на группе из 24 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Группа рандомизирована по возрасту, полу, диагнозу и лечению. В контрольную группу входили здоровые добровольцы мужского пола. Сеансы ВЛОК проводили в отделении детоксикации УЗ «Могилевская областная больница» при помощи прибора лазерной терапии ОК-1 (длина волны 632 нм). Экспозиция – 40-45 мин, курс лечения состоял из 5 ежедневных сеансов. Анализ эритроцитов и лейкоцитов реализован на микроскопе проходящего света (AxioImager A1, Германия), объектив Plan-Neofluar 100×1,3 Oil с видеокамерой «AxioCam Mrc5» (Германия), цитофлуориметре CellLab Quanta SC (Beckman Coulter, США) и сортере FacsAria (BD Bioscience, США) по протоколам фирм производителей. Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов.

У всех пациентов с ИБС до проводимого лечения выявлены признаки дыхательного ацидоза. После каждого из сеансов отмечалась нормализация кислотно-щелочного состояния как у пациентов с клинически значимым эффектом ВЛОК, так и у тех пациентов, у которых терапия

оказалась неэффективной. Рост рН ( $p < 0,02$ ) коррелировал со снижением фракции ННв (с  $53,62 \pm 19,53$  до  $28,82 \pm 16,76$ ), ростом фракции  $O_2Hb$  и снижением параметра  $p_{50}$  (с  $29,69 \pm 3,36$  до  $26,53 \pm 1,59$ ). Гематокрит (Ht) у пациентов с ИБС до лечения составлял 50,63%, а по окончании лечения – 46,8%. Снижение Ht сопровождалось снижением MCV, увеличением бокового светорассеяния у пациентов с клинически значимым эффектом ВЛОК, а у пациентов без такового – отсутствием статистически значимых изменений дифрактометрических характеристик эритроцитов на протяжении всего курса лечения.

Для более точной оценки субпопуляций эритроцитов была проведена их сортировка с последующим анализом при помощи проточной цитометрии и световой микроскопии. Установлено, что среди эритроцитов, имевших высокие значения бокового светорассеяния, преобладали (84%) сфероциты, имевшие экстернализацию фосфатидилсерина, что указывает на развитие запрограммированной гибели эритроцитов (эриптоз). На следующий день перед проведением сеанса доля Annexin V-позитивных сфероцитов находилась в пределах исходного (до лечения) уровня и составляла  $6,15 \pm 0,21\%$ .

Исследование спонтанного апоптоза лимфоцитов при воздействии ВЛОК выявило пятикратный рост процентного содержания лимфоцитов, имеющих признаки позднего апоптоза как у пациентов с клинически значимым эффектом ВЛОК, так и у тех пациентов, у которых терапия оказалась неэффективной.

До лечения лимфоциты пациентов ИБС не имели особенностей в содержании ДНК и большую часть популяции составили покоящиеся клетки.

В середине курса количество делящихся клеток, находящихся в S и G2 фазах, выросло и составляло  $47,69 \pm 5,72$  и  $2,84 \pm 1,19\%$ , соответственно. Встречались мононуклеары с гиподиплоидным количеством ДНК.

После окончания лечения пациентов с ишемической болезнью сердца методом внутривенного лазерного облучения крови количество лимфоцитов в S и G2 фазах составило  $\approx 58\%$ , а доля клеток, имевших разрывы ДНК, –  $4,92 \pm 0,99\%$ . Такая курсовая динамика количества ДНК лимфоцитов была характерна и для пациентов с клинически значимым эффектом ВЛОК, и пациентов, у которых терапия оказалась неэффективной.

Таким образом, курсовое применение внутрисосудистого лазерного облучения крови состоит в фазных изменениях как минимум в красном и белом кровяных ростках крови. Эффективность лечения ишемической болезни сердца методом ВЛОК прямо пропорционально зависит от количества сфероцитов, образующихся после сеанса.

В результате проведенного анализа установлено, что курсовое применение ВЛОК у пациентов с ИБС приводило к усилению пролиферации лимфоцитов в сочетании с незначительным ростом мононуклеаров, имевших разрыв ДНК.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Акулич Н. В. Эффективность терапевтического воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения у пациентов с ишемической болезнью сердца // Известия НАН Беларуси. – 2014. – № 1. – С. 57-62.
2. Dobre A. M., Mateescutusa I., Bratosin D., Siposan D. Flow cytometric evaluation of low intensity laser action on human red blood cells (RBCs) viability stored in SAGM medium for 3 weeks // Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures. – 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 231-241.

### ИЗМЕНЕНИЕ ПРОДУКЦИИ ОКСИДА АЗОТА В СЕРДЦЕ КРЫС ПРИ НАРАСТАЮЩЕЙ ГИПОКИНЕЗИИ И ПОСЛЕДУЮЩЕМ ВОССТАНОВЛЕНИИ: ЭПР ИССЛЕДОВАНИЕ

Андрианов В.В.<sup>1,2</sup>, Зарипова Р.И.<sup>2</sup>, Яфарова Г.Г.<sup>1,2,3</sup>,  
 Хабибрахманов И.И.<sup>2</sup>, Ильясов А.В.<sup>1</sup>, Июдин В.С.<sup>1</sup>, Юртаева С.В.<sup>1</sup>,  
 Ситдииков Ф.Г.<sup>2</sup>, Зефиоров Т.Л.<sup>2</sup>, Гайнутдинов Х.Л.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Казанский физико-технический институт КазНЦ РАН,

<sup>2</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет,

<sup>3</sup> ГАУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», Казань, Россия

*slava\_snail@yahoo.com*

Гипокинезия (ограничение двигательной активности) является одной из важнейших медико-социальных проблем, вызванных образом жизни, профессиональной деятельностью, длительным постельным режимом и т. д. О разрушительном действии, которое гипокинезия (ГК) оказывает практически на все органы и системы организма, свидетельствует обширный убедительный экспериментальный и клинический материал [1]. При ГК происходит уменьшение нагрузки на мышечный аппарат, что приводит к изменениям функциональных и морфологических свойств тканей, вплоть до патологических состояний в зависимости от продолжительности и степени ГК [2]. Снижение физической активности неизбежно ведет к детренированности скелетных мышц, уменьшению мышечной массы и снижению биосинтеза белков и энергетических процессов. Существенно уменьшаются потребление тканями кислорода и активность окислительных процессов. В результате изменяется обмен жиров и углеводов в крови. Продолжительное пребывание в условиях ГК вызывает разнообразные изменения водно-электролитного обмена и механизмов его регуляции: изменяется концентрационная способность почек, развивается отрицательный баланс калия и кальция. Развивается атрофия скелетных мышц с уменьшением мышечной силы. Отмечается перестройка нейрогуморальных регуляций вегетативно-висцеральных функций, особенно сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Длительная ГК

вызывает существенные изменения сократительной функции мышцы сердца. При этом выявляется увеличение периода напряжения (в основном за счет нарастания фазы изометрического сокращения), уменьшение периода изгнания, т. е. появляются признаки фазового синдрома гиподинамии сердца. Все эти явления неминуемо ведут к серьезному ухудшению снабжения тканей кислородом, то есть к гипоксии [2].

На сегодняшний день значимым направлением физиологических исследований является изучение роли оксида азота (NO) в деятельности сердечно-сосудистой, нервной и других системах организма [3]. Эффекты NO в сердечно-сосудистой системе многогранны. Прежде всего NO – мощный сосудорасширяющий агент, а в миокарде NO модулирует пейсмекерные и кальциевые токи. В сердечно-сосудистой системе NO контролирует сосудистый тонус, артериальное давление, пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Установлено, что NO ухудшает протекание инфаркта миокарда, кроме того, NO и пероксинитрит могут непосредственно повреждать ДНК [4]. В то же время есть и противоположная точка зрения, согласно которой избыток NO служит компенсаторным фактором [3]. Исходя из этого, целью исследования явилось изучение возможного изменения продукции NO в тканях сердца крыс, которые содержались в условиях нарастающей ГК в течение 60 суток.

Наш коллектив изучал содержание NO в тканях крыс методом ЭПР спектроскопии с применением методики спиновых ловушек. В качестве спиновой ловушки был применен комплекс  $\text{Fe}^{2+}$  с диэтилдитиокарбама-том  $(\text{ДЕТК})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO}$ . Этот комплекс характеризуется легко распознаваемым спектром ЭПР с триплетной сверхтонкой структурой [5]. Регистрация приготовленных образцов проводилась на спектрометре ЭПР EMX/plus X-диапазона фирмы "Брукер". Установлено, что ГК крыс в течение 60 суток приводит к увеличению содержания NO в тканях сердца (в 2 раза). Полученные результаты показывают, что ГК в течение длительного времени приводит к усилению продукции NO в тканях крыс. Поскольку наша модель состоит из двух компонент – непосредственно ГК и стресса от применяемых процедур, – это означает, что существуют NO-зависимые механизмы реакции организма к ГК и иммобилизационному стрессу. Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о наличии тесных связей уровня NO в организме с режимом двигательной активности. Поскольку рассмотрение данных литературы показывает, что ГК вызывает значительные изменения в сердечно-сосудистой системе, во внутренних органах, в системе кровотока и снабжения организма кислородом, можно предположить, что часть этих изменений вызвана стационарным увеличением продукции NO в ключевых для деятельности организма тканях.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьев А. И., Козловская И. Б., Шенкман Б. С. Роль опорной афферентации в организации тонической мышечной системы // Росс. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, № 5. – С. 508-521.
2. Козловская И. Б., Кириенская А. В. Механизмы нарушений характеристик точностных движений при длительной гипокинезии // Рос. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 2003. – Т. 89, № 3. – С. 247-258.
3. Реутов В. П., Охотин В. Е., Шуклин А. В. и др. Оксид азота и цикл в миокарде: молекулярные, биохимические и физиологические аспекты // Успехи физиол. наук. – 2007. – Т. 38, № 4. – С. 39-58.
4. Pacher P., Beckman J. S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // Physiol. Rev. – 2007. – Vol. 87. – P. 315-427.
5. Vanin A. F., Huisman A., Van Faassen E. E. Iron dithiocarbamate as spin trap for nitric oxide detection: pitfalls and successes // Methods in Enzymology. – 2003. – Vol. 359. – P. 27-42.

## ПАРАМЕТРЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ОКСИ-ТЕСТА У СТУДЕНТОВ С РАЗНЫМ ХРОНОТИПОМ

**Балбатун О.А., Емельянчик Ю.М.**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

*dpfizio@mail.ru*

В доступной литературе имеются единичные работы, характеризующие околосуточную динамику дыхательной системы [2, 3]. Частота развития спонтанных нарушений дыхательного ритма не различается у представителей разного хронотипа [3]. Обструктивные нарушения дыхания во время ночного сна чаще возникают у представителей утреннего хронотипа [5]. Отсутствуют общепринятая характеристика параметров внешнего дыхания и данные об изменении насыщения гемоглобина кислородом при задержке дыхания у представителей разного хронотипа.

*Цель работы:* выявить различия в параметрах внешнего дыхания и гипоксической устойчивости, по данным окси-теста у студентов с разным хронотипом.

В исследовании приняли участие 47 практически здоровых студентов мужского пола 3 курса Гродненского государственного медицинского университета в возрасте от 19 до 24 лет. Тип хронотипа оценивали в баллах с помощью опросника Хорна-Остберга. По результатам тестирования испытуемых относили к утреннему хронотипу («жаворонки»), n=9; вечернему хронотипу («совы»), n=18 человек; асинхронному хронотипу («голуби»), n=20. При помощи полианализатора ПА 5.01 определяли параметры внешнего дыхания: минутный объём дыхания (МОД, л/мин), частоту дыхания (ЧД, дых/мин), дыхательный объём (ДО, л), продолжительность

фазы выдоха (Твыд, с), продолжительность фазы вдоха (Твд, с), жизненную ёмкость лёгких (ЖЕЛ, л), должную жизненную ёмкость лёгких (ДЖЕЛ, л), резервный объём вдоха (Ровд, л), резервный объём выдоха (Ровыд, л), форсированную жизненную ёмкость лёгких (ФЖЕЛ, л), объём форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1, л/с), максимальную объёмную скорость воздушного потока при форсированном выдохе (СКвыд, л/с). Рассчитывали отношение Твыд/Твд (ДКВ), ЖЕЛ/ДЖЕЛ\*100% и коэффициент Тиффно (Т) по формуле:  $\text{ОФВ1/ФЖЕЛ} \cdot 100\%$ . По результатам окси-теста изучали исходный уровень оксигемоглобина крови (Нач, %), уровень оксигемоглобина после 45 с задержки дыхания (Тек, %), минимальный уровень оксигемоглобина в результате задержки дыхания (Мин, %), время кровотока на участке легкие-ухо (Ткр, с) и время восстановления кровотока после задержки дыхания к исходному уровню (Твос, с). Выполняли пробы Штанге и Генча. Производили статистическую обработку результатов с использованием пакета STATISTICA.

Большинство параметров внешнего дыхания достоверно не различалось в группах с разным хронотипом, что свидетельствует об их значительной устойчивости у здоровых испытуемых. Обнаружено увеличение Ровд, ЖЕЛ и отношения ЖЕЛ/ДЖЕЛ\*100% у студентов с утренним хронотипом по сравнению с вечерним хронотипом. При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная взаимосвязь балла хронотипа по тесту Хорна-Остберга и ЖЕЛ (коэффициент корреляции Спирмена  $R=-0,2912$ ,  $p=0,0470$ ), балла хронотипа и отношения ЖЕЛ/ДЖЕЛ\*100% ( $R=-0,3282$ ,  $p=0,0242$ ), балла хронотипа и Ровд ( $R=-0,3567$ ,  $p=0,0138$ ), балла хронотипа и ФЖЕЛ ( $R=-0,2769$ ,  $p=0,0494$ ).

Установлено значительное увеличение времени восстановления кровотока (достижение насыщения гемоглобина  $O_2$  до уровня, зарегистрированного перед задержкой дыхания в течение 45 с) на участке легкие – ухо у утреннего хронотипа. Вероятно, увеличение Твос у жаворонков связано с высокой степенью напряженности функционирования кардиореспираторного аппарата в условиях гипоксической нагрузки. Эти данные согласуются с отмечаемой многими авторами большей вероятностью развития сердечно-сосудистой патологии у утреннего хронотипа [1, 4]. Выявлено достоверное увеличение длительности пробы Штанге у студентов с утренним хронотипом.

Результаты исследования позволяют предположить, что большинство параметров внешнего дыхания в покое достоверно не отличаются в группах с различным хронотипом. Обнаружено увеличение Ровд, ЖЕЛ у студентов с утренним хронотипом. Дыхательный паттерн (Твд, Твыд и ДКВ), а также объёмная скорость воздушного потока при форсированном выдохе у испытуемых с разным хронотипом достоверно не различаются. По результатам окси-теста обнаружено значительное увеличение времени

восстановления кровотока на участке легкие – ухо у утреннего хронотипа после задержки дыхания в течение 45 с. Вероятно, увеличение Твос у жаворонков связано с высокой степенью напряженности функционирования кардиореспираторного аппарата в условиях гипоксической нагрузки. Таким образом, интенсивность (Ровд, ЖЕЛ) и напряженность (Твос) функционирования дыхательной системы выше у студентов с утренним хронотипом. Вечерний хронотип характеризуется низкими значениями Ровд, ЖЕЛ и большей гипоксической устойчивостью в условиях окси-теста.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Путилов А. А. «Совы», «жаворонки» и другие люди. О влиянии наших внутренних часов на здоровье и характер. – Сибирское университетское издательство, 2003. – 608 с.
2. Рагозин О. Н., Балыкин М. В., Чарикова Е. И. Механизмы реагирования ритмической структуры внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой на прерывистую нормобарическую гипокситерапию // Пульмонология. – 2004. – № 2. – С. 64-67.
3. Montini L., Mercurio G., Pennisi M.A. et al. Diurnal and nocturnal shifts do not influence non-invasive ventilation outcome // *Minerva Anestesiol.* – 2010. – Vol. 76, № 4. – P. 241-248.
4. Reutrakul S., Knutson KL. Consequences of Circadian Disruption on Cardiometabolic Health // *Sleep Med Clin.* – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. 455-468.
5. Su M. C., Chin C. H., Chen Y. C. Diurnal change of respiratory muscle strength in patients with sleep-disordered breathing // *Chang Gung Med J.* – 2008. – Vol. 31, № 3. – P. 297-303.

### АНТИОКСИДАНТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЁ С<sub>23</sub>-ГОМОЛОГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ У КРЫС

**Белоновская Е.Б.**

Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси,  
Гродно

*ms.belonovskaya@yandex.ru*

Актуальность проблемы терапии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в настоящее время не вызывает сомнений в связи с его высокой распространенностью, ассоциацией с ожирением, сахарным диабетом 2 типа, а также прогрессирующим течением заболевания, что нередко приводит к развитию цирроза печени. Важная роль в развитии НАСГ принадлежит окислительному стрессу [2]. Избыточное накопление свободных жирных кислот в печени инициирует образование продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивных форм кислорода,

поэтому целесообразным является назначение препаратов, обладающих антиоксидантной защитой. Особое место среди множества препаратов в терапии НАСГ занимает урсодезоксихолевая кислота (УДХК), давно применяемая для лечения заболеваний печени, сопровождающихся холестазом [1]. На сегодняшний день большой интерес привлекают синтетические производные УДХК, которые, в отличие от УДХК, имеют ещё более гидрофильные свойства, а, следовательно, меньшую токсичность. Один из них –  $C_{23}$ -гомолог УДХК (нор-УДХК) с укороченной боковой цепью.

Целью нашей работы явилось изучение антиоксидантного потенциала УДХК и его  $C_{23}$ -гомолога при экспериментальном неалкогольном стеатогепатите у крыс.

Исследования проведены на крысах-самках линии Wistar с массой тела 180-200 г. Для моделирования НАСГ использовали жидкую высокожировую диету (ВЖД) Либера-ДеКарли в течение 16 недель опыта (71% жира от общего калоража) [3]. Диета была приготовлена на основе стандартной диеты Либера-Де Карли производства Ssniff Specialdiaten GmbH (Германия). УДХК и  $C_{23}$ -гомолог УДХК вводились животным опытных групп внутривентрикулярно в дозах 40 мг/кг и 38,6 мг/кг, соответственно, в последние 4 недели эксперимента на 0,8% водном геле гидроксиметилпропилцеллюлозы. Этот же гель вводился крысам в контрольной группе в качестве плацебо. Материалом исследования были кровь и ткань печени. Проводили микроскопическое исследование, определяли активность сывороточных аланин- (АлАТ) и аспартатамино-трансфераз (АсАТ), содержание триглицеридов (ТГ) печени, оценивали интенсивность процессов ПОЛ по концентрации субстратов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС), измеряли активность восстановленной формы глутатиона (GSH) и каталазы, определяли уровень наработки свободных кислородных радикалов по интенсивности хемилюминесценции в присутствии люминола (Люм-ХЛ) и люцигенина (Люц-ХЛ). Гистологическое исследование печени показало, что введение животным УДХК и  $C_{23}$ -гомолога УДХК приводило к снижению признаков стеатоза и степени воспаления в печени, что сопровождалось уменьшением относительной площади суданофильного окрашивания. УДХК и  $C_{23}$ -гомолог УДХК достоверно снижали уровень триглицеридов печени на 26,0% и 15,5%, соответственно. В группах, животные в которых получали препараты, отмечалась нормализация показателей АлАТ, в то время как на активность АсАТ они не оказывали заметного действия. Длительное потребление ВЖД приводило к изменениям, характерным для активизации процессов свободнорадикального окисления и снижения антиоксидантной защиты, доказательством чего было увеличение концентрации ТБКРС (на 44%), снижение уровня GSH (на 43%), активности каталазы (на 7%) по сравнению с показателями у животных

в контрольной группе. Введение нор-УДХК, как и УДХК, достоверно снижали уровень ТБКРС – на 41% и 31%, соответственно. Оба препарата, в большей степени нор-УДХК, достоверно снижали НАДФН-зависимую Люм-ХЛ и Люц-ХЛ. С<sub>23</sub>-гомолог УДХК и УДХК повышали активность фермента антиоксидантной системы: причём нор-УДХК повышала активность каталазы в 2,6 раза, в то время как УДХК – в 1,5 раза. Концентрация GSH достоверно повышалась (в 1,1 раза) у животных, получавших нор-УДХК, в отличие от УДХК, которая не оказывала заметного действия на данный показатель.

Анализ полученных результатов позволяет сделать заключение о том, что С<sub>23</sub>-гомолог УДХК в дозе, эквивалентной 40 мг/кг УДХК, так как и УДХК, оказывает положительное действие в условиях экспериментального НАСГ у крыс. В отличие от УДХК, он обладает более значительным антиоксидантным потенциалом, что указывает на целесообразность его дальнейшего изучения для использования в качестве гепатопротектора при заболеваниях печени.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева И. Н. УДХК в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2011. – № 9. – С. 125-131.
2. Khedmat H., Taheri S. Non-alcoholic steatohepatitis: An update in pathophysiology, diagnosis and therapy // Hepatitis Monthly. – 2011. – Vol. 11, № 2. – P. 74-85.
3. Lieber C.S., DeCarli L. Animal models of chronic ethanol toxicity // Methods in Enzymology. – 1994. – Vol. 233. – P. 585-593.

### **ИНТЕНСИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПОЛОВОЗРЕЛОГО ПОТОМСТВА КРЫС, БЕРЕМЕННОСТЬ КОТОРЫХ ПРОТЕКАЛА В НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ УСЛОВИЯХ**

**Беляева Л.Е., Федченко А.Н., Куликов В.А.**

Витебский государственный медицинский университет, Витебск  
*lyudm.belyaeva2013@yandex.by*

Увеличение образования активных форм кислорода (АФК) в материнском организме при физиологически развивающейся беременности [2] является биологически целесообразным, так как АФК посредством регуляции редокс-чувствительных генов участвуют в процессах оплодотворения, имплантации, ангиогенеза, плацентации, пролиферации и дифференцировки клеток эмбриона и плода, а также определяют время начала родов [3]. Осложненное развитие беременности характеризуется

развитием окислительного стресса в клетках и тканях не только матери, но и ее плода [4]. При этом актуально установить продолжительность периода времени, в течение которого сохраняются предпосылки для развития окислительного стресса у потомства, внутриутробное развитие которого протекало в неблагоприятных условиях.

*Цель исследования* – изучить интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови 3-месячных крыс, матери которых во время беременности подвергались действию экзогенной гипобарической гипоксии или хроническому непредсказуемому стрессу для последующего поиска способов коррекции выявленных нарушений в рамках темы ГПНИ РБ «Оценить отдаленные последствия пренатального стресса на тонус коронарных сосудов и обоснование способов предупреждения выявленных нарушений».

Для получения потомства в клетки были высажены по 30 беспородных 4-месячных самок и самцов крыс (1:1), находящихся в стандартных условиях вивария. После наступления беременности, о чем косвенно свидетельствовало обнаружение сперматозоидов во влагалищном мазке самки, из самок сформировали группы «контроль», «стресс» и «гипоксия» (по 10 крыс в каждой). Самок группы «стресс» во 2, 9 и 16-й дни беременности лишали пищи в течение суток, обеспечивая свободный доступ к воде; в 4-й и 11-й дни их фиксировали в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой ( $t=23\pm 2^\circ\text{C}$ ), до уровня шеи, в течение 20 мин; в 6-й и 13-й дни беременности имитировали присутствие хищника (контакт с экскрементами *Felis* в течение одних суток). Экзогенную гипобарическую гипоксию моделировали путем помещения крыс под колпак аппарата Комовского в течение 1 часа при снижении атмосферного давления до 405 мм рт. ст., что соответствовало 85 мм рт. ст.  $p\text{O}_2$  во вдыхаемом воздухе (на 6-й и 18-й дни беременности). Интенсивность процессов ПОЛ сыворотки крови 3-месячного потомства ( $n=81$ ) определяли посредством индуцирования ее хемилюминесценции (ХЛ) перекисью водорода с сульфатом железа [1]. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 10.0». Характеристики частотных распределений представляли в виде  $M$ ,  $Me$  (15%; 85%). Выборки с нормальным частотным распределением обрабатывали с использованием  $t$ -критерия Стьюдента; с частотным распределением, не соответствующим нормальному – с использованием  $U$ -критерия Манна-Уитни, считая различия статистически значимыми при  $p<0,05$ .

В сыворотке крови 3-месячных самцов, родившихся у крыс группы «стресс», светосумма вспышки ХЛ составляла 10,45; 10,38 (10,13; 10,71) мВ×с против 9,79; 9,97 (9,03; 10,32) мВ×с в сыворотке самцов, родившихся у крыс группы «контроль» ( $p<0,05$ ). Светосумма вспышки

ХЛ сыворотки самок, перенесших пренатальный стресс, статистически значимо не отличалась от таковой сыворотки самок контрольного потомства. У потомства (самцов), родившихся у крыс группы «гипоксия», также было выявлено статистически значимое увеличение светосуммы вспышки ХЛ, интенсивности ее максимальной вспышки и тангенса угла падения кинетической кривой ХЛ, по сравнению с показателями, полученными при исследовании ХЛ сыворотки самцов, родившихся у крыс контрольной группы. У самок, матери которых перенесли гипоксию, эти показатели статистически значимо не отличались от значений, полученных у контрольного потомства аналогичного пола. Эти результаты указывают, во-первых, на наличие полового диморфизма интенсивности процессов ПОЛ, которая увеличивается у самцов, матери которых испытывали действие на организм неблагоприятных факторов во время беременности, и, во-вторых, на то, что повышенная интенсивность ПОЛ сыворотки крови у таких самцов отмечается даже в половозрелом возрасте. Повышение интенсивности ПОЛ косвенно подтверждает увеличение продукции АФК у таких организмов, что может изменять фенотипические свойства клеток благодаря появлению стойких «эпигенетических меток» [5] или способствовать повреждению клеток разных органов и тканей в результате окислительного стресса, с последующим программированием развития различных форм патологии у организмов, матери которых подвергались действию неблагоприятных факторов во время беременности.

Развитие беременности в неблагоприятных условиях способствует повышению интенсивности процессов ПОЛ в сыворотке крови их 3-месячных самцов, что может способствовать программированию развития разных форм патологии у такого потомства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Журавлев А. И. Биохемилюминесценция: сб. статей. – М. Наука, 1983.
2. Carone D., Loverro G., Greco P. et al. Lipid peroxidation products and antioxidant enzymes in red blood cells during normal and diabetic pregnancy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 1993. – Vol. 51, № 2. – P. 103-109.
3. Dennery P. A. Role of redox in fetal development and neonatal diseases // *Antioxid. Redox Signal.* – 2004. – Vol. 6, №1. – P. 147-153.
4. Miha D., Sabău L., Costin N. et al. Implications of maternal systemic oxidative stress in normal pregnancy and in pregnancy complicated by preeclampsia // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2012. – Vol. 25, № 7. – P. 944-951.
5. Niu Y., DesMarais T.L., Tong Z. et al. Oxidative stress alters global histone modification and DNA methylation // *Free Radic. Biol. Med.* – 2015. – Vol. 82. – P. 22-28.

## ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ

**Бердовская А.Н., Шалесная С.Я., Алещик А.Ю.**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

*annik0312@gmail.com*

Врожденные пороки сердца (ВПС) – одна из самых частых форм пороков развития у детей. Сердечная недостаточность (СН) и легочная гипертензия (ЛГ) определяют продолжительность жизни ребенка и влияют на ее качество [1].

В норме антиоксидантная система, как правило, обеспечивает торможение свободнорадикальных процессов и инактивацию токсических продуктов окислительного стресса.

*Цель исследования* – оценка роли окислительного стресса в формировании дисфункции эндотелия у детей с ВПС при осложненном течении.

Наблюдались группа пациентов из 37 детей с естественным ВПС с обогащением малого круга кровообращения до оперативного вмешательства (основная группа) и 38 практически здоровых детей (группа сравнения).

Первую подгруппу основной группы составили дети с ВПС (2 – с дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП), 1 – с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП), 2 детей с сочетанием ДМПП и ДМЖП и 2 с врожденной недостаточностью митрального клапана), имеющие признаки ЛГ и СН (n=7).

Во вторую подгруппу были объединены дети с ВПС (6 – с ДМЖП, 1 – с открытым артериальным протоком и 1 – с сочетанием ДМПП и ДМЖП), имеющие изолированную сердечную недостаточность (n=8). Третью подгруппу пациентов с ВПС (9 – с ДМПП, 9 – с ДМЖП, 4 детей с открытым артериальным протоком) составили дети, не имеющие признаков СН и ЛГ (n=22). Средний возраст детей основной группы составил  $10,8 \pm 4,09$  года, (минимальный – 3,5 года и максимальный – 17 лет). Мальчики составили 35%, девочки 65%. Подгруппы детей не различались по возрасту, росту и массе тела ( $p > 0,05$ ).

Диагноз ВПС устанавливался путем комплексного клинического обследования детей. Степень сердечной недостаточности оценивали клинически, согласно классификации Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко в модификации Института сердечно-сосудистой хирургии им А. Н. Бакулева АМН СССР, 1980 г. Диагноз легочной гипертензии устанавливался эхокардиографически при увеличении давления в легочной артерии выше 25 мм рт. ст.

Содержание диеновых конъюгатов (ДК) оценивали по интенсивности УФ-поглощения конъюгированными диеновыми структурами гидро-

перекисей липидов спектрофотометрически [2, 3]. Концентрацию оснований Шиффа (ОШ) определяли по интенсивности флуоресценции спектрофлуориметрически [4].

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0 с использованием непараметрических методов. Для сравнения независимых выборок применяли тест Манна-Уитни. Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

У детей, имеющих сочетанные ЛГ и СН, уровень ДК в плазме крови оказался выше ( $5,6 \pm 0,75$  ЕД/мл,  $p < 0,001$ ), чем в группе сравнения ( $1,4 \pm 0,41$  ЕД/мл), и не имел различий относительно детей, имеющих изолированную СН ( $4,8 \pm 0,89$  ЕД/мл,  $p > 0,05$ ). У пациентов, не имеющих признаков ЛГ и СН, этот показатель ниже ( $2,5 \pm 0,53$  ЕД/мл,  $p < 0,001$ ), чем у здоровых детей и пациентов 1-й ( $p < 0,001$ ) и 2-й ( $p < 0,001$ ) подгрупп. Следовательно, наибольшая активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) происходит у детей, имеющих сочетанные СН и ЛГ, а также изолированную СН.

Данные закономерности подтверждаются исследованиями ДК в эритроцитах крови. Получены различия в содержании ДК у пациентов 1-й ( $19,1 \pm 1,89$  ЕД/мл) и 2-й ( $17,5 \pm 0,88$  ЕД/мл,  $p < 0,01$ ) подгрупп. Кроме того, содержание ДК в группе детей без СН и ЛГ оказалось значительно ниже ( $12,5 \pm 3,04$  ЕД/мл), чем у детей, имеющих сочетанные СН и ЛГ ( $p < 0,001$ ) и изолированную СН ( $p < 0,001$ ).

Уровень ОШ у детей группы сравнения был ниже, чем в 1-й ( $283,6 \pm 37,41$  ЕД/мл,  $p < 0,001$ ) и 2-й ( $247,3 \pm 50,9$  ЕД/мл,  $p < 0,001$ ) подгруппах, хотя значения ОШ в 1-й и 2-й подгруппах не различались. У пациентов 3-й подгруппы ( $180,9 \pm 67,20$  ЕД/мл) уровень ОШ оказался ниже, чем в 1-й ( $p < 0,001$ ) и 2-й ( $p < 0,001$ ) подгруппах, но выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ).

Выявлено повышение уровня ОШ в эритроцитах у детей с ВПС по сравнению со здоровыми детьми ( $120,0 \pm 15,68$  ЕД/мл,  $p < 0,001$ ). Наиболее выраженное повышение данного показателя по сравнению со здоровыми детьми ( $p < 0,001$ ) установлено в подгруппе детей с СН и ЛГ ( $599,4 \pm 117,83$  ЕД/мл) и с изолированной СН ( $466,2 \pm 125,50$  ЕД/мл). В подгруппе пациентов без СН и ЛГ наблюдали снижение данного показателя по сравнению с 1-й ( $p < 0,001$ ) и 2-й ( $p < 0,001$ ) подгруппами.

При врожденных пороках сердца у детей происходит повышение активности процессов ПОЛ, что подтверждается увеличением концентрации в плазме и эритроцитах ДК и ОШ. У детей с естественным течением ВПС с явлениями сердечной недостаточности и легочной гипертензии отмечается наибольшая активация процессов ПОЛ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Леонтьева И. В. Современные представления о лечении сердечной недостаточности у детей // Лечащий врач. – 2004. – № 6. – С. 40-46.
2. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов / В. А. Костюк [и др.] // Вопросы мед. химии. – 1984. – № 4. – С. 125-127.
3. Rice-Evans C. A. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research-Elsevier // Elsevier-Amsterdam-London-New York-Tokio. – 1991. – 291 p.
4. Measurement of fluorescent lipid peroxidation products in biological systems and tissues / В. L. Fletcher, A. L. Tappel // Anal. Biochem. – 1973. – Vol. 52, № 1. – P. 1-9.

## МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕВРАЛГИЕЙ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

**Василевская Л.А., Нечипуренко А.Л., Танин А.Л., Змачинская О.Л.**

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,  
Минск

*luda\_vass@mail.ru*

У пациентов с невралгией тройничного нерва (НТН) наряду с возникновением пульсирующей, приступообразной, жгучей боли часто наблюдаются вегетативные расстройства в виде нарушения микрогемодинамики (МГД), гипер-, гипогидроза, усиления инфракрасного излучения в зонах распределения конечных ветвей тройничного нерва, что ведет к термоасимметрии лица и обусловлено развитием вегетативно-сосудистой ирритации [2]. Нарушения в системе тканевой микроциркуляции коррелируют с выраженностью клинических проявлений НТН [3], однако вопрос о роли этих изменений в формировании болевого синдрома у пациентов с НТН изучен недостаточно.

*Цель* – изучить микрогемодинамические нарушения в кожных покровах лица и оценить результат комплексного лечения пациентов с НТН.

Обследованы 27 пациентов с НТН (12 женщин и 15 мужчин) в возрасте от 36 до 82 лет, которые рандомизированно были разделены на основную (n=15) и контрольную (n=12) группы. Длительность заболевания составила от 1,5 до 29 лет. Всем пациентам была выполнена высокочастотная селективная ризотомия (ВЧСР) тройничного нерва. Пациенты основной группы дополнительно к стандартной терапии, включающей противоэпилептические средства и нестероидные противовоспалительные препараты, получали фенибут и курс внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) полупроводниковым лазером «Люзар МП» с длиной волны 0,67 мкм и выходной мощностью 2,5-3 мВт. Курс лечения составлял 7-8 процедур продо-

жительностью 20 мин и начинался сразу после установления диагноза (2-3 сеанса до операции и 4-5 сеансов со 2-го дня после операции).

Для оценки интенсивности боли применяли визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) и опросник Paindetect. Исследования функционального состояния кожного кровотока выполнены с использованием лазерной спекл-оптической системы контроля микроциркуляции крови «Speckle-SCAN» [1]. Расчет параметров проведен в диапазоне 40-1000 Гц. При статистической обработке полученных данных применяли программу Statistica 6.0.

Установленный паттерн спекл-оптических параметров кожного кровотока характеризует нарушения кожной МГД на стороне пораженного нерва с увеличением показателя емкости микрогемодинамического русла (мощности спектра  $S$ ) без изменения скорости кровотока (средней частоты спектра  $\langle f \rangle$ ) в обеих группах пациентов НТН, что обусловлено вазодилатацией микрососудов кожных покровов и клинически сопровождалось ощущением жжения в области, иннервируемой поврежденными ветвями тройничного нерва.

Эффективность лечения с включением ВЛОК и фенибута проявилась снижением мощности спектра на стороне поражения нерва и возрастанием ее значений на здоровой стороне, что привело к уменьшению асимметрии  $S$  на контралатеральных сторонах у пациентов основной группы с 53,7% ( $p=0,0003$ ) перед оперативным вмешательством до 11,1% ( $p>0,05$ ) после комплексной терапии. При этом на фоне регресса болевого синдрома у большинства пациентов обеих групп в зонах иннервации оперированным нервом чувство жжения сменялось ощущением онемения.

После проведения ВЧСР у пациентов с НТН контрольной группы в зонах гипестезии зарегистрировано уменьшение мощности спектра и тенденция к снижению средней частоты спектра по сравнению со значениями показателей на этой же стороне до лечения. После оперативного вмешательства и стандартной терапии асимметрия  $S$  на контралатеральных сторонах лица снизилась с 48,5% ( $p<0,018$ ) с преобладанием на больной стороне на момент госпитализации до 30% ( $p>0,05$ ) с превышением значений показателя на интактной половине лица после лечения.

Выполнение ВЧСР тройничного нерва у пациентов основной и контрольной групп привело к существенному уменьшению выраженности болевого синдрома по субъективной оценке обследованных лиц с одновременной нормализацией микрогемодинамических процессов в кожных покровах, иннервируемых ветвями тройничного нерва. Клинические проявления синдрома вегетативно-сосудистой ирритации, сопровождавшиеся ощущением жжения в области иннервации поврежденными ветвями тройничного нерва, в послеоперационном периоде сменялись чувством онемения на оперированной стороне, что расценивалось как развитие синдрома вегетативно-сосудистого угнетения с уменьшением интен-

сивности кожного кровотока, по данным спекл-оптического исследования. У пациентов основной группы асимметрия мощности спектра на интактной и оперированной сторонах лица была менее выражена, чем в контрольной группе, что, очевидно, в значительной степени обусловлено влиянием лазерного излучения на функциональное состояние эндотелия кожных микрососудов.

Следовательно, проведение курса ВЛОК в сочетании с фенибутом способствует коррекции вегетативно-сосудистой дисфункции у пациентов с НТН, что подтверждает клиническую эффективность комплексной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дик С. К. Лазерно-оптические методы и технические средства контроля функционального состояния биообъектов. – Минск: БГУИР, 2014. – 235 с.
2. Колесов С. Н., Воловик М. Г., Прилучный М. А. Медицинское теплорадиовидение: современный методологический подход // Н. Новгород: ФГУ “ННИИТО Росмедтехнологий”, 2008. – 184 с.
3. Пузин М. Н., Куприянова О. Н., Михеев А. П., Штамм А. М. Роль сосудистой патологии в развитии тригеминальной невралгии у больных с дисплазией соединительной ткани // Российский стоматологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 23-24.

### МОНООКСИД АЗОТА И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В МЕХАНИЗМЕ АНТИПИРЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МОЧЕВИНЫ В УСЛОВИЯХ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКИ

**Висмонт А.Ф., Висмонт Ф.И.**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

*patfiz@bsmu.by*

Ранее нами было показано, что введение в организм мочевины оказывает выраженный антипиретический эффект и что монооксид азота (NO) имеет важное значение в патогенезе эндотоксиновой лихорадки [1, 2]. Однако значимость NO и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в реализации антипиретического эффекта мочевины остается не выясненной.

*Цель исследования* заключалась в выяснении возможной значимости NO и ПОЛ в механизме антипиретического действия мочевины в условиях эндотоксиновой лихорадки.

Опыты выполнены на взрослых наркотизированных белых крысах массой 160-200 г и кроликах-самцах массой 2,5-3 кг. Для создания экспериментальной модели эндотоксиновой лихорадки использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – эндотоксин *Escherichia coli* (Серотип 0111:B4, «Sigma», США), который вводили однократно кроликам в краевую вену уха в дозе 0,5 мкг/кг, крысам внутрибрюшинно в дозе 5 мкг/кг.

Активность ПОЛ в крови и печени оценивали по содержанию в них таких продуктов, как малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК), основания Шиффа (ОШ). Концентрацию МДА определяли спектрофотометрически методом М. Mihara, М. Uchiyama (1978). Определение концентрации ДК проводили спектрофотометрически по методу, предложенному В.А. Костюком и др. (1984). Для определения уровня ОШ использовали спектрофотометрический метод В. L. Fletcher et al. (1973).

Для выяснения значимости NO в исследуемых процессах использовался неселективный ингибитор NO-синтазы – метиловый эфир N<sup>G</sup>-нитро-L-аргинина (L-NAME) фирмы ACROS ORGANICS (США). Раствор L-NAME, приготовленный на апирогенном физиологическом растворе, вводили крысам внутривенно в дозе 25 мг/кг. Продукцию NO оценивали по суммарному уровню нитрат/нитритов в плазме крови [3]. Концентрацию мочевины в крови определяли фотометрически.

Ректальную температуру у крыс и кроликов измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1. Полученные цифровые данные обработаны с помощью общепринятых методов вариационной статистики.

Внутрибрюшинное введение крысам (n=12) ЛПС приводило к повышению температуры тела на 1,3°C и 1,2°C (p<0,001) через 120 и 180 мин после инъекции эндотоксина температура составляла 38,8±0,10 и 38,7±0,12°C. Температура тела у кроликов (n=9) через 30, 60 и 120 мин после введения в кровоток ЛПС возрастала на 0,6°C, 1,3°C и 1,6°C (p<0,001) и составляла, соответственно, 39,2±0,12; 39,9±0,10 и 40,2±0,11°C.

Действие ЛПС в организме у крыс сопровождалось активацией процессов ПОЛ. Так, количество ДК в печени увеличивалось на 25,6% (p<0,05, n=7) и 38,2% (p<0,05, n=7) через 120 и 180 мин после инъекции эндотоксина, а в плазме крови – на 14,5% (p<0,05, n=7) на 180 мин. лихорадки. Концентрация МДА в печени в этих условиях возрастала, соответственно, на 18,8% (p<0,05, n=7) и 32,2% (p<0,05, n=7), в плазме крови – на 70,8% (p<0,05, n=7) и 91,5% (p<0,05, n=6). Уровень ОШ повышался в плазме на 95,1% (p<0,05, n=6) и 128,1% (p<0,05, n=6).

Действие ЛПС у крыс (n=7) через 120 и 180 мин. после введения экзопирогена приводило к повышению уровня NO<sub>3</sub><sup>-</sup>/NO<sub>2</sub><sup>-</sup> в плазме крови на 29,6% (p<0,05) и 60,7% (p<0,05) и составляло, соответственно, 7,0±0,40 и 9,8±1,30 мкмоль/л.

Как показали опыты, внутрибрюшинное введение крысам и введение в кровоток кроликам раствора мочевины (Carl Roth GmbH+Co.KG) в дозе 0,1, 0,3 и 1,0 г/кг не влияет на температуру тела и только лишь в дозе 3,0 г/кг приводит к значительному снижению температуры тела через 15 и 30 мин. после инъекции. В условиях гипотермии, вызванной внутрибрюшинным введением мочевины (через 60 мин. после инъекции), в плазме крови крыс (n=7) имело место снижение продуктов ПОЛ и возрастание содержания NO<sub>3</sub><sup>-</sup>/NO<sub>2</sub><sup>-</sup>.

В опытах на кроликах показано, что введение в кровоток мочевины (0,3 г/кг) на высоте подъема температуры тела при эндотоксической лихорадке (через 60 и 90 мин от момента инъекции ЛПС) приводит к ослаблению лихорадки. Так, через 15 и 30 мин после введения мочевины ректальная температура на пике лихорадки (60 мин.) снижалась по сравнению с контролем на  $0,9 \pm 0,08^\circ\text{C}$  ( $p < 0,05$ ) и  $0,8 \pm 0,10^\circ\text{C}$  ( $p < 0,05$ ).

Выявлено, что в условиях предварительного введения в организм L-NAME действие ЛПС у крыс ( $n=7$ ) через 120 мин. после инъекции сопровождается менее значимым повышением температуры тела, а также снижением в плазме крови уровня  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  на 48,7% ( $p < 0,05$ ) и повышением концентрации мочевины на 26,8% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, есть основания полагать, что в механизмах антипиретического действия мочевины в условиях эндотоксической лихорадки важное значение имеет активность L-аргинин-NO системы и процессов ПОЛ, и что утечка аргинина из цикла мочевины в цикл NO имеют важное значение в механизмах эндогенного антипиреза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Висмонт А. Ф., Лобанок Л. М. Об участии мочевины и аргиназы печени в процессах терморегуляции при эндотоксической лихорадке // Вес. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2010. – № 4. – С. 20-24.
2. Висмонт А. Ф. Об участии мочевины и аргиназы печени в формировании сосудистых терморегуляторных реакций при бактериальной эндотоксемии // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: тр. VI Междунар. науч.-практ. конф., Витебск. 20-21 мая 2010 г. – Витебск: ВГМУ, 2010. – С. 135-139.
3. Moshage H., Kok B., Huizenga J. R., Jansen P. L. Nitrite and nitrate determinations in plasma: A critical evaluation // Clin. Chem. – 1995. – Vol. 41, № 6. – P. 892-896.

### **ОБ УЧАСТИИ МОНООКСИДА АЗОТА В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ, ФОРМИРОВАНИЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СОСТОЯНИЯ И ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА У КРЫС В УСЛОВИЯХ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ**

**Висмонт Ф.И., Зенькович В.В., Глебов А.Н.**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

*patfiz@bsmu.by*

Известно, что в условиях токсического поражения печени четыреххлористым углеродом ( $\text{CCl}_4$ ) в крови повышается концентрация  $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$  – конечных продуктов деградации монооксида азота (NO) и активность в ней процессов свободнорадикального окисления [1, 2]. В то же время данные о характере изменений детоксикационной функции

печени, процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови и печени, а также температуры тела у экспериментальных животных после интрагастрального введения  $CCl_4$  в условиях депрессии синтеза NO в организме отсутствуют.

*Целью исследования* было выяснение значимости NO и ПОЛ в процессах детоксикации и теплообмена у крыс с острым токсическим поражением печени  $CCl_4$ .

Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах-самцах массой 160-220 г. Острое токсическое поражение печени вызывали однократным интрагастральным введением животным четыреххлористого углерода ( $CCl_4$ ), приготовленного на подсолнечном масле в соотношении 1:1 из расчета 5,0 мл/кг веса. Определение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в плазме крови проводили колориметрически динитрофенилгидразиновым методом.

О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию фракции средних молекул (СМ) в плазме крови и степени её токсичности (СТК). ПНС (гексенал 100 мг/кг внутривентриально) оценивали по времени нахождения животных в положении на боку. Определение содержания в крови СМ проводили методом кислотного осадения, разработанным В. М. Моиным и др. [1989], СТК способом, предложенным О. А. Радьковой и др. [1985]. Выраженность цитолиза в печени оценивали по активности АлАТ и АсАТ в плазме крови. Активность процессов ПОЛ в крови и печени оценивали по содержанию в них малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), оснований Шиффа (ОШ), а состояние системы антиоксидантной защиты – по активности каталазы (КТ) и содержанию  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -ТФ). Для выяснения роли NO в исследуемых процессах использовали неселективный блокатор NO-синтазы  $N^G$ -нитро-L-аргинин (L-NNA, «Sigma», USA), который вводили крысам внутривентриально на апириногенном физ. растворе в дозе 20 мг/кг. Ректальную температуру у животных измеряли электротермометром ТПЭМ-1. Все полученные данные обработаны методами вариационной биологической статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Установлено, что в условиях поражения печени  $CCl_4$  у крыс угнетаются процессы детоксикации, снижается температура тела, а также повышается активность процессов ПОЛ в крови и печени. Затравка крыс  $CCl_4$ , через 24 и 48 ч от момента введения гепатотропного яда, приводила к снижению температуры тела на  $1,2 \pm 0,13^\circ C$  ( $n=12$ ) и  $1,5 \pm 0,13^\circ C$  ( $n=10$ ), соответственно. Действие  $CCl_4$  у животных сопровождалось повышением в плазме крови уровня СМ и СТК. Концентрация СМ через 12 и 24 ч от момента затравки животных  $CCl_4$ , повышалась на 25,0% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и 30,8% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ). В этих условиях СТК была выше у опытных крыс

по сравнению с таковыми в контроле на 33,5% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) и 51,4% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ) соответственно. ПНС у крыс через 12 и 24 ч. после введения раствора  $CCl_4$  возрастала по сравнению с животными, которым вводили интрагастрально подсолнечное масло, на 24,2% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ) и 20,8% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ), соответственно.

Установлено, что через 24 ч после введения крысам ( $n=7$ )  $CCl_4$ , в условиях предварительного (за 30 мин. до затравки) внутрибрюшинного введения L-NNA, уровень основных продуктов ПОЛ в плазме крови и печени у животных был ниже, чем у животных в контрольной группе (физиологический раствор внутрибрюшинно и масляный раствор  $CCl_4$  интрагастрально). Так, содержание ДК, МДА и ОШ в плазме крови опытных крыс было ниже, по сравнению с животными в контроле, на 28,0% ( $p < 0,05$ ), 48,2% ( $p < 0,05$ ) и 41,8% ( $p < 0,05$ ), а в печени – на 21,5% ( $p < 0,05$ ), 16,2% ( $p < 0,05$ ) и 25,3% ( $p < 0,05$ ), соответственно. Содержание основных компонентов системы антиоксидантной защиты  $\alpha$ -ТФ и КТ в плазме крови опытных крыс было ниже, по сравнению с животными в контроле, на 34,1% ( $p < 0,05$ ) и 48,0% ( $p < 0,05$ ), а в печени на 21,2% ( $p < 0,05$ ) и 20,0% ( $p < 0,05$ ), соответственно. Действие  $CCl_4$  у животных, предварительно получивших L-NNA, сопровождалось менее выраженным снижением температуры тела и детоксикационной функции печени. Так, через 24 ч после введения  $CCl_4$ , в условиях депрессии NO-синтазы L-NNA, содержание СМ в плазме крови было ниже на 22,3% ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ), а СТК снижалась на 17,6% ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ) по сравнению с соответствующим контролем (действие только  $CCl_4$ ). ПНС у крыс, получивших  $CCl_4$  в условиях действия L-NNA, через 24 ч после введения гепатотропного яда уменьшалась на 29,0% ( $p < 0,05$ ,  $n=10$ ).

Через 24 часа после инъекции  $CCl_4$  у крыс, предварительно получивших L-NNA, имело место и менее значительное повышение активности АЛАТ и АсАТ в плазме крови - на 26,7%, ( $p < 0,05$ ) и 24,0% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что активность образования NO имеет важное значение в регуляции процессов детоксикации и ПОЛ при действии  $CCl_4$  в организме у крыс. По-видимому, интенсивность образования NO, оказывая влияние на процессы ПОЛ и антиоксидантной защиты клеток печени, является одним из факторов регуляции функции гепатоцитов и их устойчивости к повреждающему действию четырёххлористого углерода.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко О. А., Тарасова Н. И., Микоян В. Д., Ванин А. Ф.  $CCl_4$  как индуктор L-аргинин зависимого синтеза NO // БЭБ и М. – 1996. – № 4. – С. 414-416.
2. Li J., Billiar T.R. Nitric Oxide. IV. Determinations of nitric oxide protection and toxicity in liver // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 276, № 5. – P.1069-1073.

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ МОНООКСИДА АЗОТА  
В ТКАНЯХ ГИППОКАМПА КРЫС В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕМОРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

**Гайнутдинов Х.Л.<sup>1,2</sup>, Досина М.О.<sup>3</sup>, Андрианов В.В.<sup>1,2</sup>,  
Пашкевич С.Г.<sup>3</sup>, Яфарова Г.Г.<sup>1,2</sup>, Стукач Ю.П.<sup>3</sup>, Июдин В.С.<sup>2</sup>,  
Arman Nama-Murad<sup>4</sup>, Кульчицкий В.А.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Казанский федеральный университет, Казань, Россия,

<sup>2</sup>ФГБУН Казанский физико-технический институт КазНЦ РАН, Казань, Россия,

<sup>3</sup>Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь, <sup>4</sup>Orsa clinic Dalarna,  
Sweden

*vladi@fizio.bas-net.by*

Нарушения церебрального кровотока ишемического или геморрагического характера являются основной причиной смерти и тяжелой инвалидизации неврологических пациентов. Летальность особенно высока в остром периоде развития заболевания, что является постоянным аргументом для поиска специалистами ключевых звеньев фатальной патологической цепочки [1, 2]. При развитии геморрагического инсульта возникают гипоксия и ишемия тканей, что сопровождается нарастанием свободных радикалов в поврежденных участках мозга, инициацией апоптоза и некроза. Результаты исследований свидетельствуют также об активации синтеза газообразных молекул в участках кровоизлияния, в частности монооксида азота (NO), который является в условиях нормы одной из естественных регуляторных молекул [2]. Повышенное образование NO в остром периоде геморрагического инсульта мозга рассматривается специалистами противоречиво. С одной стороны, увеличение NO способствует вазодилатации [1], что сопровождается возрастанием кровотока, который может привести к развитию отека мозга. С другой стороны, избыток NO и иных молекул, к примеру пероксинитрита, усиливает сдвиг редокс-потенциала, что грозит повреждением клеток мозга, нарушением микроциркуляции и усилением гипоксии тканей [2].

*Целью исследования* являлся прецизионный анализ уровня NO в гиппокампе в остром периоде экспериментального геморрагического инсульта, что оказалось возможным благодаря применению метода электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), которым профессионально владеют ученые Казанского университета и Казанского физико-технического института.

Опыты проведены на половозрелых беспородных белых крысах-самцах массой тела 190-230 граммов. Животных содержали в стандартных условиях вивария (с поддержанием 12/12-часового ритма освещения и темноты, температуры воздуха на уровне  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  и вентиляционного режима в пределах 30 мин/ч) при свободном доступе к воде и пище

(ad libitum) и соблюдении одинакового рациона в соответствии с нормами содержания лабораторных животных. За три дня до оперативного вмешательства крыс адаптировали к экспериментальным условиям.

Операционные процедуры проводили после внутрибрюшинной инъекции смеси кетамин-хлоралоза-ацепромазин (55,6, 5,5 и 1,1 мг/кг, соответственно). Однократно внутримышечно вводили антибактериальный препарат (Enrofloxacin – 0,1 мкг/кг). После обработки кожных покровов 5% раствором йода и подкожной инъекции 2% раствора новокаина рассекали мягкие ткани свода черепа, удаляли надкостницу, тщательно проводили гемостаз. При помощи микродрели в костях черепа в соответствии со стереотаксическими координатами с правой стороны каудальнее брегмы на 5,0 мм и латеральнее средней линии на 5,0 мм просверливали отверстие диаметром 2,5-2,8 мм. Вскрывали твердую мозговую оболочку, аутологичную кровь собирали микропипеткой (объем 40 мкл), и сразу же через трепанационное отверстие с помощью микроманипулятора вводили на глубину 4,5-5,0 мм в ткань мозга (координаты соответствуют расположению CA1 области гиппокампа), осуществляли гемостаз. Через 72 ч осуществляли забор гиппокампа у крыс ( $m_{\text{навески}}=200$  мг), которым вводили в мозг аутологичную кровь ( $n=30$ ) и у тех, которым осуществляли только трепанацию черепа ( $n=10$ ).

Изучали содержание NO в гиппокампе крыс методом ЭПР спектроскопии с применением методики спиновых ловушек. В качестве спиновой ловушки был применен комплекс  $\text{Fe}^{2+}$  с диэтилдитиокарбаматом (ДЭТК) –  $(\text{ДЭТК})_2\text{-Fe}^{2+}\text{-NO}$ . Этот комплекс характеризуется легко распознаваемым спектром ЭПР со значением g-фактора  $g=2,035$  и триплетной сверхтонкой структурой. Регистрацию приготовленных образцов проводили на спектрометрах ЭПР EMX/plus X-диапазона фирмы Bruker Corporation (USA) и спектрометре ER 200E SRC также фирмы Bruker Corporation в X диапазоне (9,50 GHz) с модуляцией магнитного поля 100 kHz, амплитудой модуляции 2Гс, мощностью СВЧ излучения 30 mW и с временной константой 200 ms; ранее была осуществлена также проверка регистрации ЭПР спектра от донора монооксида азота – нитропруссид натрия.

Через 72 ч после моделирования локального геморрагического инсульта в CA1 области гиппокампа у крыс наблюдается снижение продукции NO в 3-4 раза только в том участке гиппокампа, в который осуществляли введение аутологичной крови. Снижение содержания NO отмечено при сравнении данных ЭПР, полученных при определении NO в гиппокампе крыс с экспериментальным геморрагическим инсультом, и у крыс, которым осуществляли под наркозом только трепанацию черепа. Данный результат можно рассматривать как один из механизмов, направленных на предотвращение побочных эффектов NO в остром периоде геморрагического инсульта, что подтверждается выводами группы

Lapchak P.A и др. [2]. Однако данное предположение противоречит мнению других ученых [1], которые не выявили конкретный вклад NO в развитие протекторных эффектов при геморрагическом инсульте.

С помощью ЭПР установлено снижение содержания NO в зоне кровоизлияния в мозг (гиппокамп) при моделировании локального геморрагического инсульта. На данном этапе исследований полученные факты отражают развитие в гиппокампе процессов, сопровождающихся ослаблением синтеза NO. К сожалению, эти данные не позволяют однозначно трактовать направленность этих изменений в позитивном или негативном направлениях, что, кстати, подтверждается сведениями научной литературы [1, 2].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Koizumi H., Fujisawa H., Suehiro E., Shirao S., Suzuki M. Neuroprotective effects of ebselen following forebrain ischemia: involvement of glutamate and nitric oxide // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. – 2011. – Vol. 51, № 5. – P. 337-343.
2. Lapchak P A., Daley J. T., Boitano P. D. A blinded, randomized study of L-arginine in small clot embolized rabbits // *Exp. Neurol.* – 2015. – Vol. 266. – P. 143-146.

### ВЛИЯНИЕ ЭМОКСИПИНА НА УРОВЕНЬ НИТРАТ/НИТРИТОВ ПРИ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГАХ КОЖИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

Глуткин А.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно  
*glutkinalex@mail.ru*

По данным Всемирной организации здравоохранения, ожоги в Европе являются одиннадцатой по значимости причиной смерти детей в возрасте от 1 до 9 лет, а среди детей всех возрастов ожоги – третья по частоте причина смерти от травм. Летальность от данной патологии среди данного возрастного контингента колеблется в пределах 1,2-10% [3**Ошибка! Источник ссылки не найден.**]. В качестве ведущего звена патогенеза системной органной недостаточности при термических ожогах выделяют несостоятельность механизмов транспорта кислорода, связанную прежде всего с гиповолемией, нарушением микроциркуляции и сопутствующей ей системной гипоперфузией [2].

Несмотря на то, что инфузионная терапия способствует значительному уменьшению гипоксии тканей, нарушению микроциркуляции, данные сдвиги длительно сохраняются, что определяет необходимость разработки комплекса дополнительных мероприятий, направленных на коррекцию этой патологии [6]. Вышеизложенное указывает на необходи-

мость дальнейшей детализации изучения механизмов развития гипоксии на молекулярно-клеточном, органном, системном уровнях, а также патогенетического обоснования новых принципов медикаментозной коррекции и других ее вариантов метаболических и функциональных сдвигов при указанном типовом патологическом процессе. В этом аспекте в ряде работ предложено использование эмоксипина.

Изучить влияние эмоксипина на содержание нитрат/нитритов при термических ожогах кожи у экспериментальных животных.

Исследование выполнено на беспородных белых крысах массой 55-65 г в возрасте 30 суток,  $n=81$ . После введения внутрибрюшинно тиопентала натрия производили удаление шерсти в области спины крысы (выстригание с последующим выбриванием). Термический ожог кожи моделировали путём воздействия горячей жидкостью (вода) температурой 99-100°C с помощью специально разработанного устройства в течение 10 сек., площадью травмы около 8-9% от всей поверхности тела. Для расчета её величины у крысы использовали формулу, предложенную Meeh в модификации Gilpin D.A. [1996]. Были сформированы следующие группы: 1-я группа интактных животных. Во 2-й группе (контрольная) проводилось однократное введение внутрибрюшинно 0,9% раствора натрия хлорида через 1 час после получения термического ожога. В 3-й группе выполнялось однократное введение внутрибрюшинно 0,9% раствора натрия хлорида и 2,5 мг/кг 1% раствора эмоксипина (Беларусь) через 1 час после получения термического ожога. Эмоксипин вводился ежедневно однократно в течение 10 суток. На 1-е, 3-е, 7-е, 14-е, 21-е сутки после моделирования термического ожога осуществляли забор крови для изучения уровня нитрат/нитритов. Определение количества нитрат/нитритов в плазме крови проводили с помощью реактива Грисса (1% сульфаниламид, 0,1% нафтилендиамид, разведённые в 12% уксусной кислоте) [5]. Полученные данные статистически обрабатывались с помощью программы «Statistica 6.0» (Statsoft Inc, US).

Наиболее выраженный рост концентрации нитрат/нитритов отмечается во 2-й группе по отношению к интактной группе на 3-и сутки (134,3%,  $p<0,01$ ) и сохраняется увеличенным на 7-е (101,2%,  $p<0,01$ ), 14-е (58,5%,  $p<0,01$ ) и 21-е сутки (23,5%,  $p<0,01$ ), что свидетельствует о росте активности L-аргинин-NO системы. Известно, что повышенное образование NO при умеренном росте кислородных радикалов оказывает защитный эффект, а при высоком уровне их образования вызывают повреждающие эффекты [4]. Очевидно, чрезмерное образование NO при термическом воздействии участвует в изменениях кислородтранспортной функции крови, приводя, в конечном итоге, к развитию окислительного стресса, важнейшего компонента в патогенезе термической травмы.

Введение эмоксипина уменьшает данный параметр в 3-й группе по отношению ко 2-й группе на 3-и (29,0%,  $p<0,01$ ), 7-е (18,5%,  $p<0,01$ ),

14-е сутки (15,4%,  $p < 0,01$ ), соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о снижении активности L-аргинин-NO системы. Как было показано ранее в наших исследованиях, в группе животных с моделированным термическим ожогом кожи, которым вводили эмоксипин, заметно повышается плотность новообразованных сосудов, ориентированных перпендикулярно поверхности раны, обеспечивающих кровоснабжение поверхностных слоев грануляций [1].

Таким образом, в наших опытах у крысят при использовании эмоксипина отмечаются изменения NO-образующей функции организма, что, очевидно, влияет на механизмы транспорта кислорода и, возможно, его долю, расходуемую в свободнорадикальных процессах.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Глуткин А. В., Ковальчук В. И., Островская О. Б. Морфологические изменения кожи при термическом ожоге у крысят в условиях коррекции внутривенным лазерным облучением крови и эмоксипином // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 3. – С. 87–91.
2. Крылов К. М., Орлова О. В., Шлык И. В. Алгоритм действий по оказанию медицинской помощи пострадавшим с ожогами на догоспитальном этапе // Скорая медицинская помощь. – 2010. – № 2. – С. 55–59.
3. Arslan H. Epidemiology of pediatric burn injuries in Istanbul // Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 123–126.
4. Berges A. Role of nitric oxide and oxidative stress in ischaemic myocardial injury and preconditioning // Acta. Cardiol. – 2003. – Vol. 58, № 2. – P. 119–132.
5. Bryan N. S., Grisham Bryan M. B. Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – Vol. 43, № 5. – P. 645–657.
6. Huan J. N. Advances in the research of fluid resuscitation for burn shock // Zhonghua Shao Shang ZaZhi. – 2013 – Vol. 29, № 3. – P. 285–288.

### ГАЗОТРАНСМИТТЕРЫ И МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА КРОВЬЮ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

**Глуткина Н.В., Пырочкин В.М.**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

*glutkina@mail.ru*

С увеличением длительности срока сахарного диабета существенно ухудшается способность гемоглобина связывать кислород, что отражает его роль в оксигенации тканей [3]. У пациентов с инфарктом миокарда, протекающим на фоне нарушений углеводного обмена, наблюдаются изменения реологических свойств крови и усиление свободнорадикальных процессов, что сопровождается повышением выработки оксида азота [3].

При гипергликемии на поверхности эндотелиоцитов происходит скопление активированных лейкоцитов, продуцирующих свободные радикалы, что вызывает нарушение микроциркуляции и может стать причиной расширения зоны некроза у пациентов с инфарктом миокарда [2]. Эндогенно  $H_2S$  синтезируется в тканях из L-цистеина за счет специальных цитозольных пиридоксаль-5'-фосфат-зависимых ферментов: цистотионин- $\beta$ -синтаза и цистотионин- $\gamma$ -лиаза, а также зависимо от  $Zn^{2+}$  фермента, локализованного как в цитоплазме, так и в митохондриях – 3-меркаптопируват-сульфуртрансфераза [5]. Сероводород может осуществлять кардиопротективный эффект через различные механизмы, в том числе и через активацию эндотелиальной NO-синтазы и изменение биоактивности. Взаимодействие NO и  $H_2S$  может иметь значение для формирования кислородного обеспечения организма [4].

*Цель исследования:* оценить содержание таких газотрансмиттеров, как NO,  $H_2S$  и состояние механизмов транспорта кислорода кровью у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа в период 25-60-е сутки.

Обследованы 25 пациентов женского и мужского пола, средний возраст 58,0 (53,0; 63,0) лет, перенесших Q-инфаркт миокарда (на 25-е и 60-е сутки от начала заболевания) в сочетании с артериальной гипертензией 2-й степени риском 4 (по классификации ВОЗ), сердечной недостаточностью, функциональный класс 1-2-й степени (NYHA), и сахарным диабетом 2-го типа, которые получали стандартную терапию. Величины  $pO_2$ ,  $pCO_2$ , pH, содержание метгемоглобинов и степень насыщения крови кислородом определяли с помощью микрогазоанализатора «Synthesis-15» фирмы «Instrumentation Laboratory». Сродство гемоглобина к кислороду оценивали по показателю  $p50$  ( $pO_2$ , соответствующее 50% насыщению гемоглобина кислородом), спектрофотометрическим методом при температуре 37°C, pH=7,4 и  $pCO_2=40$  мм рт. ст. ( $p50_{\text{станд}}$ ). Затем рассчитывался  $p50$  при реальных значениях pH,  $pCO_2$  и температуры ( $p50_{\text{реал}}$ ) по соответствующим формулам. Кислотно-основное состояние крови определяли по показателям: реальный и стандартный избыток буферных оснований, стандартный бикарбонат, концентрация гидрокарбоната, общей углекислоты, стандартного бикарбоната. Количество нитрат/нитритов в плазме крови оценивали с помощью реактива Грисса. Уровень эндогенного сероводорода определяли спектрофотометрическим методом, основанным на реакции между сульфид-анионом и кислым раствором реактива N, N-диметил-парафенилендиамина солянокислого. Полученные данные статистически обрабатывали общепринятыми методами вариационной статистики.

У пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом на 25-е сутки  $pO_2$  составил  $33,6 \pm 3,22$  мм рт. ст., степень насыщения крови кислородом  $-55,14 \pm 5,67$  %, а к концу 60-х суток

$pO_2$  увеличился до 37,0 (33,0; 41,0) мм рт.ст. ( $p<0,05$ ), степень насыщения крови кислородом до  $60,37\pm 5,21\%$  ( $p<0,05$ ). Исходно  $p50_{\text{реал}}$  у исследуемых пациентов составило 29,3 (28,2; 31,2) мм рт.ст. Данный показатель к концу исследуемого периода составлял 29,9 (28,6, 30,3) мм рт. ст., что свидетельствует о том, что положения кривой диссоциации оксигемоглобина до и после проведенной терапии не различались, но она была смещена вправо в сравнении со здоровыми. Величина  $p50_{\text{станд}}$  также существенно не менялась в условиях проводимого лечения. Концентрация нитритов/нитратов в плазме крови на 25-е сутки у данных пациентов была  $11,65\pm 2,15$  мкмоль/л, а на 60-е сутки отмечалось увеличение до 13,27 (11,27; 13,8) ( $p<0,05$ ) мкмоль/л. Уровень сероводорода в плазме крови на 25-е сутки и 60-е сутки у данных пациентов – 12,96 (9,16; 14,23) и 17,60 (12,96; 21,4) ( $p<0,05$ ) мкмоль/л, соответственно.

Увеличение концентрации нитритов/нитратов у данных пациентов отражает восстановление NO-образующей функции эндотелия. Физиологические механизмы изменения биоактивности NO имеют важное значение для формирования газотранспортной функции крови и регуляции регионарного кровотока, что может быть основой новой парадигмы терапии разных форм гипоксий. Сероводород также является важным регулятором тонуса кровеносных сосудов. При назначении  $H_2S$  пациентам с артериальной гипертензией давление у них снижалось [5]. Регуляция  $H_2S$  сосудистого тонуса осуществляется через эндотелий-зависимые и эндотелий-независимые механизмы.

Таким образом, у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом на 25-е и 60-е сутки от начала заболевания на фоне проводимой терапии отмечаются изменения кислородтранспортной функции крови, направленные на компенсацию недостаточности кровообращения, реализуемые через газотрансмиттерные механизмы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кудряшова М. В., Довгалоук Ю. В., Мишина И. Е. и др. Возможности коррекции нарушений реологических свойств крови свободнорадикальных процессов у больных острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология. – 2010. – № 5. – С. 9-12.
2. Кремнева Л. В., Шалаев С. В. Острый коронарный синдром у больных с нарушениями углеводного обмена // Терапевтический архив. – 2009. – № 10. – С. 27-34.
3. Митянина В. А., Паршина Е. Ю., Юсипович А. И. и др. Исследование кислородсвязывающих свойств эритроцитов у детей с разными сроками заболевания сахарным диабетом 1-го типа // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, № 4. – С. 499-503.
4. Kolluru G.K., Prasai P.K., Kaskas A.M. et al. Oxygen tension,  $H_2S$ , and NO bioavailability: is there an interaction? // J. Appl. Physiol. – 2016. – Vol. 120, № 2. – P. 263-270.
5. Wang R., Szabo C., Ichinose F., Ahmed A. et al. The role of  $H_2S$  bioavailability in endothelial dysfunction // Trends. Pharmacol. Sci. – 2015. – Vol. 36, № 9. – P. 568-578.

## ЭФФЕКТЫ ФЛАВОНОИДОВ КЛЮКВЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ КРЫС

Головач Н.Г.

Гродненский государственный университет имени Я. Купалы, Гродно  
*nina8@inbox.ru*

Флавоноиды характеризуются целым рядом положительных биологических эффектов при действии на клетки и ткани человека в норме и при разных патологических состояниях [5]. Среди основных механизмов биологического действия флавоноидов выделяют их способность непосредственно воздействовать на функциональное состояние митохондрий. Митохондрии играют ключевую роль в регуляции важнейших клеточных функций: обеспечивают энергетику клетки, участвуют в клеточной сигнализации, регуляции кальциевого гомеостаза и жизнедеятельности клетки [3]. Флавоноиды способны стимулировать биоэнергетику митохондрий, увеличивая активность ферментов цикла трикарбоновых кислот и общий уровень АТФ в тканях [4].

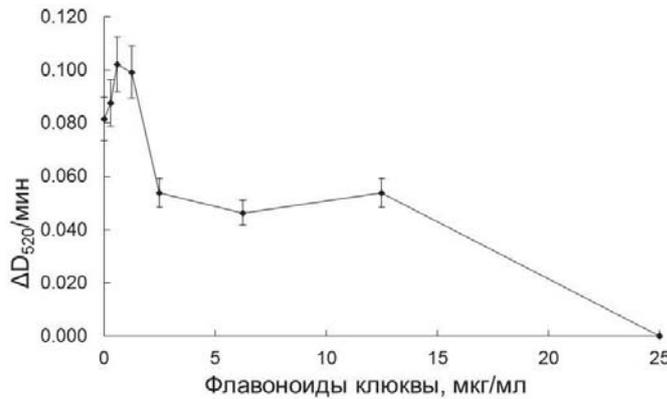
Целью настоящей работы было выяснение механизмов действия флавоноидов плодов клюквы на функциональную активность электрон-транспортной цепи митохондрий печени крыс.

Мембранный потенциал митохондрий определяли спектрофлуориметрически с использованием катионного липофильного зонда сафранина О ( $\lambda_{ex}=495$  нм,  $\lambda_{em}=586$  нм; Solar 2305, Беларусь). Концентрация белка митохондрий в пробе – 0,3 мг/мл.  $Ca^{2+}$ -индуцируемое набухание митохондрий печени крыс, характеризующее формирование пор высокой проницаемости, измеряли спектрофотометрически по изменению оптической плотности суспензии митохондрий во времени ( $\lambda=540$  нм). Концентрация белка митохондрий в пробе – 0,5 мг/мл. Определение активности сукцинатдегидрогеназы осуществляли спектрофотометрически с использованием дихлорфенолиндофенола, кинетика снижения оптической плотности которого характеризует окисление сукцината под действием фермента ( $\lambda=610$  нм,  $\varepsilon_{610}=21000$  М<sup>-1</sup>см<sup>-1</sup>). Концентрация белка митохондрий в пробе – 0,05 мг/мл [1, 2].

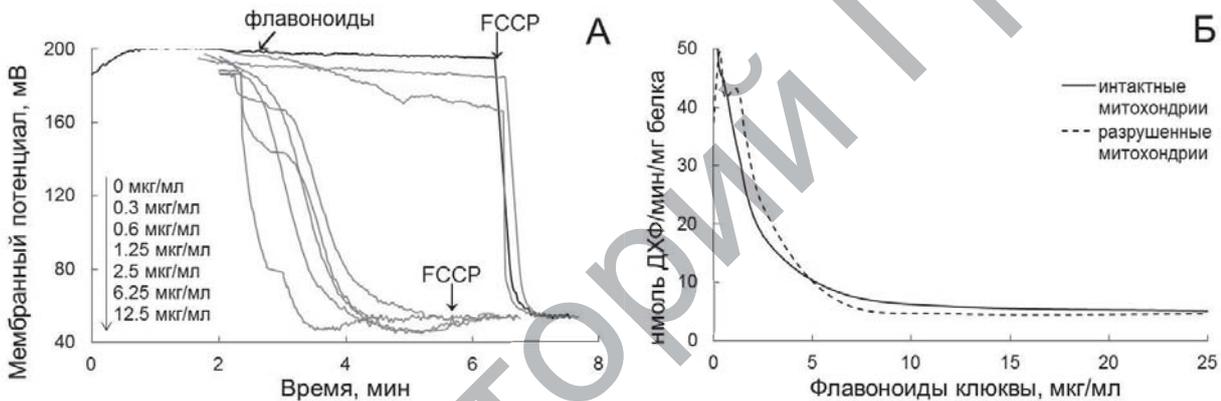
Нами продемонстрирована двухфазность действия флавоноидов клюквы на  $Ca^{2+}$ -индуцируемое формирование пор высокой проницаемости: при низких концентрациях (0,3–1,25 мкг/мл) флавоноиды клюквы стимулировали формирование пор высокой проницаемости, а при высоких концентрациях (2,5–25 мкг/мл) вызывали полное ингибирование (рис. 1).

Флавоноиды клюквы оказывали действие и на мембранный потенциал митохондрий. С возрастанием концентрации флавоноидов (0,3–25 мкг/мл) увеличивалась степень деполяризации митохондрий (рис. 2 А). Эффект флавоноидов клюквы на мембранный потенциал митохондрий

зависел от вида используемого субстрата. Деполяризирующий эффект флавоноидов более выражен при энергизации митохондрий субстратом 2-го комплекса дыхательной цепи по сравнению с субстратами 1-го комплекса.



**Рисунок 1. – Ca<sup>2+</sup>-индуцируемое набухание митохондрий печени крыс при действии экстракта флавоноидов клюквы**



**Рисунок 2. – Мембранный потенциал и активность сукцинатдегидрогеназы митохондрий печени крыс при действии экстракта флавоноидов клюквы**

Кроме того, флавоноиды клюквы ингибировали активность фермента сукцинатдегидрогеназы (2-й комплекс электронтранспортной цепи митохондрий) (рис. 2 Б). Эффективность ингибирования фермента была одинакова при инкубации флавоноидов клюквы как с разрушенными, так и с интактными митохондриями, что демонстрирует способность флавоноидов клюквы беспрепятственно проникать через митохондриальные мембраны.

Таким образом, ингибирующее влияние высоких концентраций флавоноидов клюквы на формирование пор высокой проницаемости обусловлено значительным снижением мембранного потенциала митохондрий, который необходим для аккумулялирования ионов кальция внутри митохондрий. В то же время, как известно, частичная деполяризация митохондрий, продемонстрированная нами при низких концентрациях флавоноидов, наоборот, стимулирует формирование пор высокой прони-

цаемости. В свою очередь снижение мембранного потенциала митохондрий обусловлена непосредственным ингибирующим воздействием флавоноидов клюквы на активность фермента сукцинатдегидрогеназы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Akerman K. E. O. Wikström M.K.F. Safranin as a probe of the mitochondrial membrane potential // FEBS Lett. – 1976. – Vol. 6, № 2. – P. 191–197.
2. Baranov S. V. [et al.] Kinetic model for Ca<sup>2+</sup>-induced permeability transition in energized liver mitochondria discriminates between inhibitor mechanisms // J. Biol. Chem. – 2008. – Vol. 283, № 2. – P. 665-676.
3. Duchon M. R. Mitochondria in health and disease: perspectives on a new mitochondrial biology // Mol Aspects Med. – 2004. – Vol. 25, № 4. – P. 365-451.
4. Havsteen B.H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids // Pharmacol Ther. – 2002. – Vol. 96, № 2. – P. 67-202.
5. Nandakumar N., Balasubramanian M.P. Hesperidin protects renal and hepatic tissues against free radical-mediated oxidative stress during DMBA-induced experimental breast cancer // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. – 2011. – Vol. 30. – P. 283-300.

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРВАЛЬНЫХ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СТРЕССОРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ МИОКАРДА

**Гончар О.А., Розова Е.В., Маньковская И.Н.**

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев  
*ogonchar@yandex.ru, erozova@ukr.net*

В последние десятилетия в мире все чаще возникают чрезвычайные ситуации природного, техногенного или антропогенного характера. Это диктует необходимость изучения влияния стресса (С) на физиологические функции организма и формирование при этом нарушений, часто сопровождающихся гипоксическими состояниями (ГС). При С в развитии ГС принимает участие ряд факторов (респираторные и циркуляторные нарушения, регионарная ишемия, катехоламинзависимые процессы и т. п.) (2, 4). В литературе крайне мало сведений о взаимосвязи указанных механизмов, что затрудняет поиск эффективных путей борьбы с последствиями стресса. В то же время известно корригирующее влияние интервальной гипоксии на оксидативные повреждения разных тканей.

Изучить влияние интервальных гипоксических тренировок на морфофункциональное состояние миокарда и его про- и антиоксидантный баланс при иммобилизационном стрессе.

Исследования проведены на половозрелых крысах-самцах, разделенных на группы: 1 – интервальные гипоксические тренировки (животные дышали газовой смесью, содержащей 12% O<sub>2</sub> в N<sub>2</sub>, 5 мин. с 15-ми-

нутными нормоксическими интервалами 65 мин ежедневно 3 недели (ИГТ); 2 – 6-часовой иммобилизационный стресс (ИС); 3 – ИС после окончания ИГТ; 4 – контрольные животные. Образцы миокарда (М) анализировали на электронном микроскопе ПЕМ-125К (Украина). Морфо- и стереометрические исследования проводили с помощью компьютерной программы Image Tool Version 3 (США) на 130-150 полях в контрольной и опытных группах. Для анализа прооксидантной системы в гомогенатах миокарда исследовали содержание малонового диальдегида и перекиси водорода, антиоксидантной системы – содержание восстановленного и окисленного глутатиона, активность глутатион-зависимых ферментов. Результаты исследований обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

Стрессорное воздействие сопровождалось краевым отеком и деструкцией кардиомиоцитов, увеличением проницаемости цитоплазматических мембран с гипергидратацией гистогематического барьера (ГГБ) в М: (увеличение его средней арифметической толщины в 2,6 раза и средней гармонической – в 2,8 раза). Характер нарушений ультраструктуры ГГБ дает основания предположить развитие в ответ на С эндотелиальной дисфункции (1). При С возрастало общее количество митохондрий (МХ) на единице площади М: субсарколеммальных (СС) МХ – на 32,0%, а интрамиофибриллярных (ИМФ) МХ – на 40,5%. При этом более 1/3 СС МХ и практически половина ИМФ МХ являлись структурно нарушенными: регистрировали деструктивные изменения, что, несомненно, ухудшало биоэнергетику клеток.

При ИГТ изменения морфофункционального состояния М в значительной степени носили компенсаторно-приспособительный характер. Данное заключение базировалось на том, что при слабых проявлениях гипоксического отека ГГБ (увеличение толщины на 23-29 %) существенно активировался морфогенез МХ – общее количество МХ возрастало на 45-52% в зависимости от субпопуляции. 25-30% МХ оказывались структурно измененными, однако эти изменения часто указывали на повышение их энергетической мощности – просветление матрикса, продолжную ассоциацию, умеренное набухание (3).

При стрессе на фоне ИГТ нарушения ультраструктуры М были значительно менее выраженными, и часть из них носила компенсаторный характер, чего не наблюдалось при остром ИС: в ГГБ отсутствовала выраженная эндотелиальная дисфункция; толщина барьера была меньшей в 2-2,5 раза; общее количество МХ достоверно не отличалось от выявленного при ИГТ без иммобилизации; 30-40% МХ были структурно измененными, причем, если часть нарушений ультраструктуры можно было рассматривать как «очаговую дегенерацию» или «парциальный некроз» кардиомиоцита, протекающий по пути митофагии, то остальные изменения указывали на формирование компенсаторных механизмов, направ-

ленных на оптимизацию энергетического метаболизма.

Острый 6-часовой стресс у животных, адаптированных к гипоксии в режиме ИГТ, приводил к снижению в ткани миокарда содержания вторичных продуктов перекисного окисления липидов на 24% ( $P < 0,05$ ), перекиси водорода на 12% ( $P < 0,05$ ), окисленного глутатиона на 20% ( $P < 0,05$ ), к увеличению восстановленного глутатиона на 18% ( $P < 0,05$ ) по сравнению с иммобилизацией. Наблюдаемый рост активности глутатионредуктазы (на 27%,  $P < 0,05$ ), вероятно, был обусловлен достаточным количеством внутриклеточных запасов НАДФН, о чем свидетельствует сохранение в стрессорных условиях активности НАДФН-изоцитратдегидрогеназы на уровне контроля. Некоторое снижение в данных условиях активности глутатионпероксидазы можно объяснить активным функционированием фермента и ослаблением интенсивности перекисных процессов в миокарде животных. Таким образом, периодически действующая умеренная гипоксия в ходе адаптационных тренировок способствовала сохранению глутатионового пула, тем самым повышая устойчивость миокарда к стрессорным воздействиям.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Васюк Ю. А., Куликов К. Г., Кудряков О. Н. и др. Вторичная митохондриальная дисфункция при остром коронарном синдроме // РФК. – 2007. – № 1. – С. 41-47.
2. Меерсон Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. - М.: Медицина, 1993. – 331 с.
3. Судакова Ю. В., Бакеева Л. Е., Цыпленкова В. Г. Энергозависимые изменения ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов человека при алкогольном поражении сердца // Архив патологии. – 1999. - № 2. – С.15-20.
4. Şahin E., Gümüşlü S. Immobilization stress in rat tissues: Alteration in protein oxidation, lipid peroxidation and antioxidant defense system // Comp. Biochem. Physiol. – 2007. – Vol. 144, Part C. – P. 342-347.

### **ВЛИЯНИЕ ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В СЛЮНЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ КАРИОЗНОГО ПРОЦЕССА ПРИ СТРЕССЕ**

**Городецкая И.В., Масюк Н.Ю.**

Витебский государственный медицинский университет, Витебск

Установлена роль активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) в развитии повреждений твердых тканей зуба при стрессе [1, 2]. Значение функции щитовидной железы в реализации этого механизма до сих пор не установлено.

*Цель* – изучить влияние снижения функции щитовидной железы на активность ПОЛ в слюне крыс в условиях развития кариеса на фоне стресса.

Работа выполнена на 63 беспородных белых крысах-самцах. В опыт животных брали, начиная с 21-дневного возраста. Крысы были разделены на 9 групп: 1 – интактная, 2 – контрольная (введение внутрижелудочно крахмального клейстера), 3 – диета, 4 – стресс, 5 – диета + стресс, 6 – мерказолил, 7 – мерказолил + диета, 8 – мерказолил + стресс, 9 – мерказолил + диета + стресс. Стрессовым фактором являлось скученное содержание животных по 40 особей в течение 1-го месяца, по 30 – в течение 2-го месяца. Для моделирования кариеса применяли кариесогенную диету (КГД) Стефана в течение 60-ти дней. С целью формирования гипотиреоза экспериментальным животным вводили мерказолил (ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина) в 1% крахмальном клейстере в дозе 25 мг/кг в течение 30-ти дней, затем до окончания эксперимента в половинной дозе. Уровень перекисного окисления липидов в слюне определяли с помощью индукции хемилюминесценции (ХЛ) перекисью водорода. Интенсивность ХЛ определяли по светосумме (S), максимальному значению сигнала (I max), тангенсу угла, характеризующего его убывание после достижения максимума (tg  $\alpha 2$ ). Полученные данные обработаны с помощью программы Statistica 6.0.

У интактных животных показатели ХЛ имели следующие значения: I max – 0,41 (0,37; 0,47) мВ, S – 4,17 (4,05; 4,26) мВ\*с, tg  $\alpha 2$  составил - 0,141 (-0,152; -0,128). Введение контрольным животным крахмального клейстера не повлияло на указанные параметры.

Содержание крыс на КГД привело к активации ПОЛ, о чем свидетельствует повышение S на 41% (p<0,01), I max – на 36% (p<0,01). Интенсификация ПОЛ в данных условиях была связана с угнетением антиоксидантной активности (АОА) слюны: снижением tg  $\alpha 2$  на 33% (p<0,01).

Скученное содержание животных вызвало более существенную активацию процессов ПОЛ: увеличение S на 50% (p<0,01), I max – на 52% (p<0,01), обусловленную более глубокой депрессией АОА: падением tg  $\alpha 2$  на 49% (p<0,01). По сравнению с этими параметрами у крыс, получавших КГД, показатель S вырос на 9% (p<0,01), I max – на 16% (p<0,01) больше, tg  $\alpha 2$  упал на 16% (p<0,05) больше.

Нахождение животных на КГД и их одновременное скученное содержание характеризовалось наиболее значительной интенсификацией ПОЛ: повышением S на 77% (p<0,01), I max – на 71% (p<0,01), в результате наибольшего снижения tg  $\alpha 2$  – на 62% (p<0,01).

У гипотиреоидных крыс наблюдалось незначительное угнетение процессов ПОЛ: показатель S упал на 20% (p<0,01), I max – на 13% (p<0,05). Вместе с тем происходило снижение АОА слюны, на что указывает падение tg  $\alpha 2$  на 15% (p<0,051). Содержание крыс на КГД на фоне

введения мерказолила привело к более значительной по сравнению с таковой у эутиреоидных животных стимуляции ПОЛ: повышению  $S$  на 69% ( $p < 0,01$ ),  $I_{\max}$  – на 56% ( $p < 0,01$ ). Большая активация ПОЛ в данных условиях была связана с существенной депрессией АОА в слюне: снижением  $\text{tg } \alpha_2$  на 45% ( $p < 0,01$ ). По сравнению с экспериментальными животными, находившимися на КГД без введения мерказолила, показатель  $S$  был на 8% ( $p < 0,05$ ),  $I_{\max}$  – на 7% ( $p < 0,05$ ) больше. Параметр, характеризующий состояние АОА ( $\text{tg } \alpha_2$ ), был, напротив, меньше – на 27% ( $p < 0,01$ ). У крыс, подвергнутых стрессу на фоне гипотериоза, наблюдалась ещё более выраженная по сравнению с таковой после КГД активация ПОЛ: показатель  $S$  увеличился на 84% ( $p < 0,01$ ),  $I_{\max}$  – на 77% ( $p < 0,01$ ). Это определялось более существенным снижением АОА: уменьшением  $\text{tg } \alpha_2$  на 59% ( $p < 0,05$ ). По отношению к этим параметрам в группе стрессированных эутиреоидных крыс показатель  $S$  был на 14% ( $p < 0,01$ ),  $I_{\max}$  – на 12% ( $p < 0,05$ ) больше, тогда как  $\text{tg } \alpha_2$  на 25% ( $p < 0,01$ ) меньше.

При сочетанном воздействии стресса и КГД у гипотиреоидных животных происходила наиболее значительная интенсификация ПОЛ: показатель  $S$  увеличился на 106% ( $p < 0,01$ ),  $I_{\max}$  – на 104% ( $p < 0,01$ ), за счет наиболее существенного падения АОА слюны:  $\text{tg } \alpha_2$  снизился на 84% ( $p < 0,05$ ). По отношению к таковым у стрессированных эутиреоидных крыс, содержащихся на КГД, показатель  $S$  был на 9% ( $p < 0,05$ ),  $I_{\max}$  – на 18% ( $p < 0,05$ ) больше,  $\text{tg } \alpha_2$  – на 37% ( $p < 0,01$ ) меньше.

Содержание животных на КГД сопровождается стимуляцией ПОЛ в слюне за счет снижения её АОА. Краудинг-стресс вызывает более выраженную активацию ПОЛ в результате более глубокого угнетения антиоксидантного потенциала слюны. Одновременное влияние указанных факторов характеризуется наиболее значительной стимуляцией ПОЛ и наибольшим падением АОА слюны. Мерказолил приводит одновременно к незначительному снижению интенсивности процессов ПОЛ и падению АОА слюны. И раздельное, и сочетанное воздействие КГД и стресса на фоне гипотиреоза определяет наибольшую интенсификацию ПОЛ. Результаты работы обосновывают важность контроля, при необходимости – коррекции тиреоидного статуса у пациентов с высокой интенсивностью кариозного процесса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Антонова А. А., Рябцева Е. Г., Рябкова В. А. Активность кариеса, показатели перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной защиты у детей Хабаровского края // Дальневосточный медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 62-65.
2. Демидчик Ю. Е., Луцкая И. К., Демьяненко Е.А. Изучение воздействия стресс-факторов на организм в эксперименте // Вести НАН Беларуси. Сер. мед. наук. – 2013. – № 4. – С. 46-51.

## ВЛИЯНИЕ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В ПЕЧЕНИ И КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА

Гусакова Е.А., Городецкая И.В.

Витебский государственный медицинский университет, Витебск  
*elena-gusakova83@mail.ru*

Нарушение регуляции реакций биологического окисления, происходящее при воздействии экстремальных раздражителей, способствует повышенному образованию свободных радикалов. Они активируют перекисное окисление липидов (ПОЛ) в биологических мембранах, что приводит к повреждению клеток и тканей. Доказано, что одним из факторов антистресс-системы организма являются йодсодержащие тиреоидные гормоны (ЙТГ). Вместе с тем влияние тиреоидного статуса на интенсивность ПОЛ в условиях эмоционального стресса остается недостаточно исследованным.

*Цель* – изучить влияние ЙТГ на интенсивность перекисного окисления липидов в печени и крови крыс при эмоциональном стрессе.

Опыты поставлены на беспородных крысах-самцах (91 особь) массой 220-250 г. Тиреоидный статус изменяли внутрижелудочным введением мерказолила (25 мг/кг, 20 суток) или L-тироксина (от 1,5 до 3,0 мкг/кг, 28 суток). Эмоциональный стресс моделировали по методике «свободного плавания крыс в клетке» [1] в течение 1 часа. Концентрацию ЙТГ (общих трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) и тироксина (Т<sub>4</sub>), их свободных фракций (Т<sub>3</sub>св и Т<sub>4</sub>св)) определяли радиоиммунологически. Интенсивность липопероксидации в печени и крови оценивали по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) [2]. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Статистика 6.0».

У интактных животных содержание Т<sub>3</sub> в крови составило 1,651 (1,574; 1,689) нмоль/л, Т<sub>4</sub> 67,097 (62,367; 73,592) нмоль/л, Т<sub>3</sub>св 3,717 (3,582; 4,145) пмоль/л, Т<sub>4</sub>св 13,869 (13,099; 14,815) пмоль/л. Концентрация ДК в печени составила 3,254 (3,127; 3,287) нмоль/мг липидов, МДА – 2,376 (2,287; 3,294) нмоль/мг белка, уровень ДК в крови был равен 0,585 (0,542; 0,609) нмоль/мг липидов, МДА – 0,0537 (0,0521; 0,0563) нмоль/мг белка.

Через 1 час после стресса (стадия тревоги) концентрация ЙТГ в крови увеличивалась: Т<sub>3</sub> на 26%, Т<sub>4</sub> на 28%, Т<sub>3</sub>св на 64%, Т<sub>4</sub>св на 54% (p<0,01). Уровень ДК в печени повышался на 35%, МДА на 37% (p<0,01). Содержание ДК и МДА в крови увеличивалось менее существенно – на 27 и 30% (p<0,01). Через 48 часов после стресса (стадия устойчивости) сывороточный уровень ЙТГ и концентрация ДК в крови возвращались к исходной величине. Уровень МДА в крови был повышен на 7% (p<0,05).

Содержание ДК и МДА в печени начинало возвращаться к контрольному значению, но все же незначительно превышало его – на 6 и 9% ( $p < 0,01$ ). Через 10 дней стресса по 1 часу (стадия истощения) происходило снижение сывороточного уровня ЙТГ ( $T_3$  на 20%,  $T_4$  на 24%,  $T_{3св}$  на 27%,  $T_{4св}$  на 35% ( $p < 0,01$ )) и была обнаружена наиболее значительная активация ПОЛ в печени и крови. В печени уровень ДК и МДА возрастал на 59 и 49% ( $p < 0,01$ ), в крови – на 49 и 42% ( $p < 0,01$ ).

Введение мерказолила вызывало уменьшение сывороточной концентрации ЙТГ на 18-31% ( $p < 0,01$ ). В условиях экспериментального гипотиреоза в крови и печени концентрация ДК падала на 12 и 14% ( $p < 0,01$ ), МДА – на 22 и 26% ( $p < 0,01$ ). На всех стадиях стресс-реакции введение мерказолила определяло снижение содержания ЙТГ (на 7-51%,  $p < 0,05$ ) и провоцировало более выраженное, чем у эутиреоидных животных, увеличение содержания МДА (на 12-58%,  $p < 0,05$ ) и ДК (на 16-75%,  $p < 0,05$ ) в печени и крови.

Введение L-тироксина в малых дозах не оказало влияния на изученные показатели ( $p > 0,05$ ). Вместе с тем, L-тироксин на стадиях тревоги и истощения лимитировал изменение сывороточной концентрации общих и свободных фракций  $T_3$  и  $T_4$  (на 5-27%,  $p < 0,01$ ) и ограничивал увеличение содержания МДА (на 7-9%,  $p < 0,05$ ) и ДК (на 6-19%,  $p < 0,05$ ) в печени и крови, а на стадии устойчивости L-тироксин определял нормализацию уровня ЙТГ и предупреждение активации ПОЛ в печени и крови.

Стресс вызывает интенсификацию ПОЛ, выраженность которой зависит от стадии стресс-реакции. Стадия тревоги характеризуется повышением содержания начальных и конечных продуктов ПОЛ, стадия устойчивости – тенденцией к его нормализации, стадия истощения – его наиболее выраженным ростом.

Интенсивность ПОЛ зависит и от тиреоидного статуса организма. Нами было установлено, что гипотиреоз сопровождается снижением уровня продуктов ПОЛ в крови и в печени, что связано: 1) с падением концентрации основных субстратов ПОЛ – ненасыщенных жирных кислот; 2) с метаболической депрессией – снижением скорости обменных процессов; 3) с уменьшением индекса ненасыщенности мембранных фосфолипидов в печени у тиреоидэктомированных животных. Экспериментальный гипотиреоз способствует большей активации ПОЛ в печени и крови на стадиях тревоги и истощения стресс-реакции и устраняет ее нивелирование на стадии, соответствующей стадии устойчивости у эутиреоидных животных. Кроме того, следует обратить внимание на факт преобладания накопления ДК в печени и крови над таковым МДА, которое у гипотиреоидных животных развивалось на всем протяжении эксперимента, тогда как у эутиреоидных крыс наблюдалось только на стадии истощения. Это указывает на преобладание деструктивных процессов в

клеточных мембранах, что означает более выраженный дисбаланс механизмов, поддерживающих свободнорадикальный гомеостаз, у гипотиреоидных животных, подвергнутых стрессу.

Введение L-тироксина в малых дозах, не вызывающее изменение интенсивности ПОЛ в печени и крови само по себе, ограничивает активацию этого процесса на стадиях тревоги и истощения стресс-реакции и обеспечивает его полную нормализацию на стадии устойчивости.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко С. Н., Бондаренко Н. А., Манухина Е. Б. Влияние различных методик стрессирования и адаптации на поведенческие и соматические показатели у крыс // Бюл. экспер. биол. и мед. – 1999. – Т. 128, № 8. – С. 157-160.
2. Орехович В. Н. Современные методы в биохимии. – М.: Медицина, 1977. – 392 с.

### ПРЕКРАЩЕНИЕ КРОВОТОКА В ОДНОЙ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ УМЕНЬШАЕТ ВКЛАД КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ В NO-ИНДУЦИРОВАННОЕ РАССЛАБЛЕНИЕ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

Давыдова М.П., Марков М.А.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова  
*mari-ja@mail.ru*

В опытах на изолированных внутрилегочных артериях (ЛА) второго порядка нами было показано, что в норме при низких концентрациях донора NO расслабление ЛА может осуществляться через каналы семейств Kir и Kv без вовлечения пути, опосредованного растворимой гуанилатциклазой (pGC). При моделировании односторонней полной окклюзии общей сонной артерии взаимодействие NO-индуцированных pGC-зависимых и pGC-независимых механизмов вазодилатации изменялось – ингибитор pGC приводил к большему подавлению NO-индуцированного расслабления. Это указывает на увеличение роли пути, зависящего от pGC при прекращении кровотока по одной общей сонной артерии, что может быть следствием снижения вклада pGC-независимого NO-индуцируемого пути, то есть активации калиевых каналов напрямую NO. Мы предположили, что отсутствие кровоснабжения хеморецепторов каротидных телец сонной артерии, по аналогии с реакцией на альвеолярную гипоксию, приводит к уменьшению плотности K<sup>+</sup>-каналов на клеточной мембране гладкомышечных клеток ЛА.

*Цель исследования* – выявить вклад pGC-зависимого и pGC-независимого путей NO-индуцированного расслабления для ЛА при моделиро-

вании односторонней полной окклюзии общей сонной артерии и оценить изменение параметров, которые могут указывать на развитие легочной гипертензии – относительный вес правого желудочка сердца, систолическое давление в правом желудочке сердца (СПЖД), толщину медиы ЛА второго порядка.

У самцов белых беспородных крыс в возрасте 2 месяцев перевязывали и пересекали левую общую сонную артерию. Через 1 месяц после операции крыс наркотизировали и измеряли СПЖД; извлекали сердце для измерения отношения массы правого желудочка к общей массе желудочков и межжелудочковой перегородки, долю правого легкого для гистологического исследования и левое легкое для проведения эксперимента на изолированных ЛА второго порядка. Контрольная группа состояла из интактных крыс того же возраста. Изолированные ЛА перфузировали в режиме постоянного потока. Дилатацию при перфузии донором NO-нитропруссидом натрия (SNP,  $10^{-11}$  –  $10^{-7}$  М) тестировали на фоне тонического сокращения в ответ на перфузию раствором серотонина ( $5 \times 10^{-6}$  М). Степень расслабления оценивали на фоне ингибитора рГЦ – 1Н-[1,2,4,oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one (ODQ,  $10^{-6}$  М) и блокаторов калиевых каналов – глибенкламида для АТР-чувствительных  $K^+$ -каналов ( $5 \times 10^{-6}$  М) и тетраэтиламмония (ТЕА, 5 мМ) для потенциал-зависимых  $K^+$ -каналов. Для анализа состояния механизмов вазодилатации, зависящих от цГМФ, оценивали дилатацию при перфузии блокатором фосфодиэстеразы V (Zaprinast) на фоне сократительного ответа на перфузию раствором серотонина.

В контрольной группе при применении блокатора рГЦ статистически значимое подавление расслабления наблюдали в диапазоне концентраций SNP от  $10^{-8}$  до  $10^{-7}$  М, значимое подавление расслабления при применении антагониста АТР-чувствительных  $K^+$ -каналов было выявлено в диапазоне концентраций SNP от  $10^{-10}$  до  $10^{-8}$  М, а ТЕА подавлял вазодилатацию в ответ на SNP в диапазоне концентраций от  $10^{-9}$  до  $10^{-7}$  М. То есть в норме рГЦ-опосредованный путь приобретает значение для легочных артерий только при достаточно высоком уровне NO. Реализация NO-зависимого расслабления при более низких концентрациях SNP зависит от блокады АТР-чувствительных  $K^+$ -каналов: значимое подавление расслабления под действием глибенкламида проявлялось с концентрации SNP  $10^{-10}$  М.

В опытной группе, наоборот, глибенкламид практически не влиял на эффективность NO-индуцируемого расслабления, но было получено более выраженное снижение ответа на SNP под действием ODQ – подавление расслабления в ответ на донор NO наблюдали во всем диапазоне исследуемых концентраций ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о возрастании роли пути, зависящего от рГЦ при прекращении кровотока по общей

сонной артерии. Этот результат может быть объяснен снижением вклада NO-индуцируемого, но не зависимо от рГЦ пути – то есть активации калиевых каналов напрямую NO. У крыс с пересеченной общей сонной артерией было отмечено статистически значимое снижение ответа на SNP в опытах с ТЭА в значительном диапазоне концентраций – от  $10^{-10}$  до  $10^{-7}$  М. С другой стороны, расслабление ЛА в ответ на селективный блокатор фосфодиэстеразы V не различалось у крыс в опытной и контрольной группах. Наблюдаемые изменения указывают на перераспределение вклада калиевых каналов цитоплазматической мембраны в NO-индуцированную дилатацию, но не на снижение эффективности внутриклеточных процессов, зависящих от протеинкиназы G.

Таким образом, отсутствие перфузии хеморецепторов каротидных телец сонной артерии может привести к последствиям, сходным с реакцией на экзогенную (или альвеолярную) гипоксию – снижению экспрессии  $K^+$ -каналов, участвующих как в рГЦ-зависимом, так и рГЦ-независимом пути дилатации в ответ на NO. Уменьшение плотности  $K^+$ -каналов может способствовать деполяризации и входу  $Ca^{2+}$  в клетку, что в свою очередь может вести к развитию легочной гипертензии. В наших экспериментах не было получено доказательств гипертрофии правого желудочка сердца, однако выявлено повышение СПЖД (медианы равны, соответственно, 30,0 и 35,9 мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ) и увеличение площади меди ЛА второго порядка – в среднем на 65%,  $p < 0,05$ . В связи с этим мы предполагаем наличие механизма, опосредованного нервной системой, который реализуется через хеморецепторы сонных артерий, реагирующие на гипоксию, и приводит к эффекту, сходному с прямым действием альвеолярной гипоксии на гладкие мышцы легочных артерий.

## **ИНДУЦИРОВАННЫЙ СИГАРЕТНЫМ ДЫМОМ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГАХ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПРИРОДНЫМИ АНТИОКСИДАНТАМИ**

**Девина Е.А., Таганович А.Д.**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

*devinal@mail.ru*

Известно, что сигаретный дым (СД) инициирует генерацию активных форм кислорода (АФК) альвеолярными макрофагами (АМ) и нейтрофилами в альвеолярном пространстве. Изменение баланса в системе оксиданты/антиоксиданты может быть обусловлено не только возросшим образованием оксидантов, но и угнетением антиоксидантной системы (АОС), что может играть ключевую роль в развитии патологиче-

ского процесса в легочной ткани. Есть сведения, что повышенный уровень АФК формирует воспалительную реакцию в легких за счет активации таких факторов транскрипции, как ядерный фактор-кВ (NF-кВ) и активаторный белок-1 (AP-1), экспрессии генов, кодирующих структуру провоспалительных медиаторов [3].

Обсуждается целесообразность использования природных полифенольных соединений, в частности, ресвератрола и эпигаллокатехин галлата (ЭГКГ) в коррекции окислительного стресса и воспалительной реакции в клетках легких [4]. Показано, что ресвератрол и ЭГКГ обладают антиоксидантной активностью *in vitro* и *in vivo* [2, 5] и уменьшают продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) в эпителиальных клетках легких человека, инкубировавшихся в присутствии твердой фазы СД [1].

*Цель исследования* – изучить эффект ресвератрола и ЭГКГ на показатели оксидантно/антиоксидантного состояния АМ в норме и в условиях воздействия экстракта сигаретного дыма (ЭСД), и на этой основе оценить эффективность использования данных соединений для предотвращения изменений, вызванных СД в клетках легких.

АМ получали из БАЛЖ крыс. АМ выделяли путем адгезии к пластику в концентрации  $2,0 \times 10^6$  на чашку Петри и инкубировали с ресвератролом (10 мкмоль) или ЭГКГ (10 мкмоль) в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе 120 минут. После чего АМ инкубировали в ДМЕМ, обогащенной сигаретным дымом (0,7 и 2,1 г/л смол) в течение 1 и 20 часов. Определяли в АМ содержание небелковых SH-соединений, оценивали окислительную модификацию белков (ОМБ), активность супероксиддисмутазы (СОД) глутатионпероксидазы (ГПО), каталазы. Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 6.0 для непараметрических выборок. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

Известно, что в результате окислительной модификации белков наблюдается образование карбонильных производных. Было установлено, что через 1 ч увеличивается содержание карбонильных производных белков в 2 раза в АМ, контактировавших с ЭСД (0,7г/л) и в 2,5 раза – при концентрации ЭСД 2,1 г/л. Удлинение инкубации увеличивало этот показатель в 7 раз (независимо от концентрации ЭСД). Прединкубация АМ с ресвератролом и ЭГКГ уменьшала количество продуктов окисления белков на 32,1 и 43,7%, соответственно, в АМ, контактировавших с ЭСД в течение 1 часа. При 20 ч инкубации АМ с ЭСД в присутствии ресвератрола содержание карбонильных производных не только не снижалось, а увеличивалось на 18,8% по сравнению с АМ, которые инкубировались без ресвератрола, но контактировали с ЭСД. В то же время ЭГКГ достоверно уменьшал окисление белков в АМ, длительно контактировавших с ЭСД.

Нами установлено, что ЭСД вызывает угнетение АОС. Обнаружено, что ЭСД снижает уровень небелковых SH-соединений как при кратковременном (1ч), так и длительном (20 ч) контакте с АМ. Различие

заключается в том, что снижение содержания SH-соединений при 20 ч инкубации не зависит от концентрации ЭСД. В АМ после инкубации как с ресвератролом, так и с ЭГКГ повышается уровень небелковых SH-соединений на 18,7% и 23,1%, соответственно, по сравнению с контролем. ЭГКГ и ресвератрол препятствуют снижению небелковых SH-соединений в АМ, контактировавших с ЭСД, как кратковременно, так и длительно (до 20 ч). ЭСД оказывал выраженное ингибирующее влияние на активность каталазы и ГПО. Уже через 1 ч активность каталазы была значительно снижена по сравнению с контролем. При длительной инкубации особенность заключалась в том, что снижение активности ГПО имело зависимость от концентрации ЭСД, а более выраженное снижение активности каталазы и СОД происходило под влиянием минимальной (0,7 г/л) концентрации ЭСД и в дальнейшем не имело развития. В интактных АМ в присутствии ЭГКГ и ресвератрола увеличивалась активность СОД, каталазы и ГПО. В АМ, контактировавших с ЭСД (0,7 г/л и 2,1 г/л) в течение 1 ч, ресвератрол и ЭГКГ препятствовали снижению активности каталазы и ГПО. Через 20 ч в АМ присутствие ЭГКГ не изменяло активность каталазы, а в клетках, обработанных ресвератролом, отмечалось снижение активности каталазы и СОД.

Таким образом, показано, что эпигаллокатехин галат и ресвератрол оказывают выраженное влияние на состояние окислительного метаболизма альвеолярных макрофагов, обеспечивая эффективную защиту путем поддержания активности ферментов антиоксидантной системы при непродолжительном контакте клеток с сигаретным дымом. Длительное взаимодействие клеток с сигаретным дымом ограничивает протекторное действие ЭГКГ и изменяет действие ресвератрола на прооксидантное.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Culpitt S. V., Rogers D. F. Inhibition by red wine extract, resveratrol, of cytokine release by alveolar macrophages in COPD // *Thorax*. – 2003. – Vol. 58. – P. 942-946.
2. Donnelly L. E., Newton R. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – L. 774-783.
3. Hoffmann A. Circuitry of nuclear factor kappaB signaling // *Immunol. Rev.* – 2006. – Vol. 210. – P. 171-186.
4. Rahman I. Antioxidant therapeutic advances in COPD // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2008. – Vol. 2, № 6. – P. 351-374.
5. Syed D., Afaq F. Green tea polyphenol EGCG suppresses cigarette smoke condensate-induced NF-kappaB activation in normal human bronchial epithelial cells // *Oncogene*. – 2007. – Vol. 26, № 5. – P. 673-682.

## КИСЛОРОДТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Добродей М.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно  
*proped@grsmu.by*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется прогрессирующей обструкцией бронхиального дерева, обратимой лишь частично [2]. Некоторые патогенетические звенья формирования ХОБЛ изучены недостаточно, в частности, – сродство гемоглобина к кислороду (СГК). Целью исследования явилось определение показателей кислородтранспортной функции крови, уровня газотрансмиттеров при ХОБЛ и в процессе стандартного ее лечения.

Обследованы 17 пациентов с ХОБЛ и 11 здоровых лиц в качестве контроля. Возраст пациентов колебался от 52 до 80 лет. Средний возраст составил  $64,3 \pm 2,7$  лет. Среди пациентов было 5 женщин и 12 мужчин. Все они находились на стационарном лечении в пульмонологическом отделении. Пациенты мужского пола были курящими: индекс курильщика, выраженный в пачках/лет, более 15. Заболевание было средней степени тяжести, смешанного фенотипа, его давность составляла более 10 лет. Пациенты с тяжелым течением, когда объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) был менее 40% от должностного, в исследование не включались.

Диагноз ХОБЛ был верифицирован клинически и с помощью дополнительных методов исследования. Всем пациентам выполнялось обследование и проводилось лечение согласно клиническому протоколу. При поступлении в стационар и в конце лечения из локтевой вены на фоне восстановленного оттока забирали кровь, в которой определяли напряжение кислорода ( $pO_2$ ), степень оксигенации ( $SO_2$ ) и такие параметры кислотно-основного состояния, как  $pCO_2$ , стандартный бикарбонат (SBC), реальный/стандартный недостаток (избыток) буферных оснований (ABE/SBE), гидрокарбонат ( $HCO_3^-$ ), концентрация водородных ионов (pH), общая углекислота плазмы крови (TCO<sub>2</sub>) с помощью микрогазоанализатора «Syntesis-15». По показателю  $p_{50}$  ( $pO_2$  крови при 50% насыщении ее кислородом) определяли СГК при температуре 37°C, pH=7,4,  $pCO_2=40$  мм рт. ст. ( $p_{50}$  станд.), а затем рассчитывали  $p_{50}$  при реальных условиях этих параметров по формулам Severinghaus J. W. ( $p_{50}$  реал) [5]. На основании полученных данных по уравнению Хилла определялось положение кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО).

Продукцию NO оценивали по суммарному содержанию нитрат/нитритов ( $NO_3^-/NO_2^-$ ) в плазме крови спектрофотометрическим методом, основанным на цветной реакции с использованием реактива Грис-

са при длине волны 540 нм. Уровень эндогенного сероводорода оценивали спектрофотометрическим методом, основанным на реакции между сульфид-анионом и кислым раствором реактива N, N-диметил-парафенилендиамина солянокислого [3].

Полученные данные статистически обрабатывались на персональном компьютере с помощью методов статистического пакета «STATGRAPHICS».

У пациентов с ХОБЛ наблюдалось снижение SvO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub> и увеличение показателя p50реал (28,3±0,34, p<0,05), по сравнению со здоровыми лицами (26,5±0,28 мм рт. ст.). Это является типичной реакцией на гипоксию в тканях, возникшую из-за недостаточности функции внешнего дыхания, о чем свидетельствуют параметры спирометрии и клиническая картина обследуемых. Как известно, увеличение p50 на 1 мм рт. ст. повышает артериовенозную разницу pO<sub>2</sub> на 3,2 мм рт. ст., что увеличивает оксигенацию тканей, а сердечный выброс при этой неизменной доставке O<sub>2</sub> снижается на 5,8% на единицу изменения p50 [4].

Характер изменения кислородсвязывающих свойств крови при ХОБЛ является адаптивным, направленным на улучшение кислородного гомеостаза. Снижение СГК у пациентов с ХОБЛ следует расценивать как компенсаторную реакцию на гипоксию в тканях, возникшую из-за недостаточности функционирования механизмов, обеспечивающих поддержание постоянства альвеолярного воздуха. После лечения наблюдалось увеличение p50 реал (29,4±0,33 мм рт. ст.), при этом увеличились и показатели pO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>.

У пациентов с ХОБЛ наблюдались и более высокие значения концентрации общих нитратов и сероводорода, их значение было 10,68±0,79 (p<0,05) и 26,98±2,97 (p<0,05) мкмоль/л, соответственно, а у здоровых – 8,08±0,21 и 10,48±0,43 мкмоль/л, соответственно. Оксид азота и сероводород, относящиеся к классу газотрансмиттеров, участвуют в формировании кислородного режима и кислородтранспортной функции крови [1]. В процессе проводимого лечения концентрация данных факторов снижалась. В результате проводимого лечения состояние пациентов улучшалось клинически, повышались и показатели функции внешнего дыхания. Значение ОФВ<sub>1</sub> возросло с 53,3±1,23 до 60,83±1,18%, а индекс Тиффо – с 55,31±1,10 до 60,96±0,99%. При этом отмечалось уменьшение интенсивности и частоты кашля, количество мокроты, одышки, общей слабости, то есть улучшалось качество жизни пациентов.

Таким образом, у пациентов с ХОБЛ изменения СГК отражают их участие в формировании кислородного снабжения организма, которые направлены на улучшение оксигенации тканей. Установлено влияние газотрансмиттеров на развитие гипоксических состояний и оксидативных повреждений при дисфункции эндотелия, реализующих свое действие че-

рез модификацию кислородсвязывающих свойств крови. Очевидно, оценка содержания газотрансмиттеров может быть одним из критериев адекватности проводимой терапии, направленной на уменьшение проявления окислительного стресса и дисфункции эндотелия при данной патологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зинчук В. В., Глуткина Н. В. Кислородсвязывающие свойства крови и монооксид азота // Рос. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 2013. – Т. 99, № 5. – С. 537-554.
2. Чучалин А. Г. Респираторная медицина: руководство. – ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1. – 626 с.
3. The Liver as a Central Regulator of Hydrogen Sulfide / E. J. Norris [et al.] // Shock. – 2011. – Vol. 36, № 3. – P. 242-250.
4. Oxygen transport in blood at high altitude: role of the hemoglobin-oxygen affinity and impact of the phenomena related to hemoglobin allosterism and red cell function / M. Samaja [et al.] // Eur. J. Appl. Physiol. – 2003. – Vol. 90. – P. 351-359.
5. Severinghaus J.W. Blood gas calculator // Journal of Applied Physiology. – 1966. – Vol. 21, № 5. – P. 1108-1116.

### РЕАКЦИЯ АСТРОГЛИИ ПРИ ИШЕМИИ СЕРДЦА

**Довбань Е.А., Ушакова Г.А.**

Днепропетровский национальный университет имени Олеся Гончара,  
Днепропетровск, Украина  
*dovbanelena@gmail.com*

Ишемия головного мозга – нарушение, которое возникает в результате снижения мозгового кровотока и ограничения поступления кислорода и глюкозы в нервную ткань [5]. На ишемические нарушения головного мозга одними из первых реагируют астроциты. Под влиянием патогенных факторов они могут менять строение и биохимические свойства. Одним из ключевых белков, характеризующих поведение астроцитов, является глиальный фибриллярный кислый белок.

Глиальный фибриллярный кислый белок (ГФКБ) – гистоспецифический компонент промежуточных филаментов (ПФ) цитоскелета астроцитов [4]. ГФКБ в составе ПФ играет важную роль в модуляции движения астроцитов и обеспечении стабильной морфологии их отростков при развитии реактивного астроцитоза [6]. Глиальный фибриллярный кислый белок – это белок с М 50 кД, имеет две иммунологически идентичные формы: водорастворимую и филаментную [4]. ГФКБ распределен по разным отделам головного мозга неравномерно: его содержание максимально в продолговатом мозге и минимально – в коре головного мозга.

ГФКБ принимает участие в молекулярных механизмах нейрон-астроцитарных взаимодействий [3].

*Целью* данной работы было определить реакцию астроглии в разных отделах мозга и исследовать нейропротекторное действие альфа-кетоглутарата и препарата «Корвитин» в условиях ишемического повреждения мозга при экспериментальной изадрин-питуитриновой модели у крыс линии Вистар.

В работе использовался мозг 24 крыс, которые были разделены на четыре группы (n=6). У крыс моделировали ишемическое состояние путем комбинированного введения изадрина и питуитрина [1]. 1 группа – контрольная, 2 группа – крысы с изадриновой ишемией; животные 3 группы получали Корвитин (Борщаговский хим-фарм. завод, Украина) после приобретенной ишемии по схеме, рекомендованной производителем, в течение 5 суток; 4 группа – после индукции ишемии в течение 6 дней животные получали с питьевой водой 1% альфа-кетоглутарата. По окончании эксперимента животных декапитировали под слабым наркозом, из мозга выделяли четыре отдела: мозжечок, кору больших полушарий, таламус и гиппокамп, которые в дальнейшем использовали для получения цитозольной и цитоскелетной фракций белков. Количественное определение ГФКБ в полученных фракциях определяли по методике конкурентного ИФА [2]. Полученные результаты измеряли с помощью ИФА-ридера Anthos 2010 (Финляндия) при 492 нм. Статистическая обработка результатов была проведена с использованием программы Excel по t-критерию Стьюдента. Достоверными считали данные при  $P < 0,05$ .

В условиях развития ишемии сердца, что подтверждалось электрокардиологическим обследованием животных, в мозжечке было зарегистрировано увеличение уровня растворимой формы ГФКБ с  $32,6 \pm 0,9$  до  $41,2 \pm 0,5$  мкг/100 мг ткани. В случае применения препарата Корвитин или питьевого раствора, содержащего альфа-кетоглутарат, в течение недели после развития симптома ишемии в мозжечке исследуемых животных уровень растворимой формы ГФКБ снижался на 34-36%, приближаясь к показателям нормы, по сравнению с ишемическими животными. В коре больших полушарий исследуемых животных отмечена схожая тенденция: концентрация рГФКБ также увеличивалась у животных с ишемией с  $24,2 \pm 0,9$  до  $34,09 \pm 1,8$  мкг/100 мг ткани. В других анализируемых отделах мозга достоверных изменений уровня рГФКБ не зарегистрировано.

При экспериментальной изадрин-питуитрин модели ишемии в мозге крыс определено также повышение уровня и филаментной формы ГФКБ, причем во всех исследуемых отделах мозга. На ишемическое повреждение мозга в данной модели астроциты отреагировали началом развития астроглиоза, что подтверждается увеличением концентрации как растворимого (мозжечок, кора больших полушарий), так и филаментного ГФКБ (во всех исследуемых отделах мозга). Применение в ка-

честве терапии Корвитина после приобретенной ишемии привело к снижению уровня фГФКБ во всех отделах (почти к контрольным значениям). При терапии 1% раствором альфа-кетоглутарата наблюдалась тенденция к снижению уровня фГФКБ по сравнению 3 группой животных с ишемией, без достижения нормальных показателей.

Полученные результаты свидетельствуют о первичном ответе астроглиальных клеток мозга на дефицит кислорода в условиях развития ишемии сердца и замедления обеспечения мозга. Пролонгированная ситуация с дефицитом поступления кислорода в мозг может провоцировать усиление развития реактивного астроглиза на фоне активации гибели нейронов.

Быстрое восстановление кровотока и поддерживающая терапия с применением антиоксидантов и энерготоников, нацеленная на противодействие накопления окислительных продуктов и, соответственно, снижение интоксикации организма, достоверно предотвращает развитие астроглиоза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беленичев И. Ф., Кучеренко Л. И., Волчик Ю. А. и др. Некоторые аспекты кардиопротекторного действия нового  $\beta$ -адреноблокатора с NO-миметическим эффектом «Гипертрил» на модели инфаркта миокарда // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 40. – С. 11-16.
2. Нго Т.Т. Иммуноферментный анализ – М.: Мир. – 1998. – 444 с.
3. Brenner M. Role of GFAP in CNS injuries // Neuroscience letters. – 2014. – № 565. – P. 7-13.
4. Eng L.F., Ghirnikar R.S., Lee Y.L. Glial Fibrillary Acidic Protein: GFAP-Thirty-One Years (1969–2000) // Neurochemical Research – 2000. – Vol. 25. – № 9. – P. 1439-1451.
5. Kalogeris T., Baines C.P., Krenz M., et. al. Cell biology of ischemia/reperfusion injury // International Review of Cell and Molecular Biology. – 2012. – № 298. – P. 229-317.
6. Lepekhin E. A., Eliasson C., Berthold C. H. et. al. Intermediate filaments regulate astrocyte motility // Journal of Neurochemistry. – 2001. – Vol. 79, № 3. – P. 617-625.

### УЧАСТИЕ СРОДСТВА ГЕМОГЛОБИНА К КИСЛОРОДУ В КОРРЕКЦИИ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

**Дорохина Л.В., Глуткин С.В., Орехов С.Д.**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно  
*dpfizio@mail.ru*

Интерес к изучению кислородного статуса организма продиктован сложностью механизмов, обеспечивающих участие кислорода в жизнедеятельности клетки. В развитии многих острых и хронических заболеваний ведущую роль играют процессы, связанные с дефицитом кислорода в организме [2]. Независимо от вида гипоксии в основе характерных

для нее нарушений лежит снижение синтеза АТФ. Дефицит энергии, в свою очередь, активирует свободнорадикальное окисление в клетке и ряд других метаболических нарушений. В связи с этим представляется актуальным изучение адаптивных механизмов при гипоксии, создание новых методов коррекции, в том числе с использованием препаратов, модифицирующих сродство гемоглобина к кислороду (СГК).

Нами были проведены эксперименты по изучению механизмов регулирования кислородного статуса в условиях гипоксий разного генеза. Нормобарическая гипоксическая гипоксия крыс моделировалась снижением концентрации кислорода в воздухе до 10,55%. Гипотермическое состояние у крыс создавалось холодным воздействием в течение 120 мин. и последующим отогреванием (120 мин. при средней скорости отогревания 0,6°C/10 минут). Транспорт кислорода кровью оценивали по показателям кислородтранспортной функции (КТФ) крови и положению кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО).

В условиях одночасовой нормобарической гипоксической гипоксии происходит снижение  $pO_2$  21,0 [18,0-24,0] мм рт. ст. (в контроле 29,0 [26,0-32,0] мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ),  $SO_2$  16,4 [14,1-20,2]% (в контроле 34,1 [26,8-40,2] %,  $p < 0,05$ ),  $SvO_2$  3,2 [2,9-3,9] об.%  $O_2$  (в контроле 5,7 [4,4-7,0] об.%  $O_2$ ,  $p < 0,05$ ).  $P50_{\text{станд}}$  уменьшается и составляет 32,3 [29,6-33,9] мм рт. ст. (в контроле 39,8 [38,6-40,7] мм рт. ст.,  $p < 0,005$ ), что характеризует повышение СГК. Однократное предварительное введение L-аргинина крысам не улучшает показатели КТФ крови, не оказывает влияния на уровень нитрат/нитритов и сероводорода в условиях одночасовой нормобарической гипоксической гипоксии. В условиях гипоксии в формировании КТФ участвуют газотрансмиттеры: сероводород формирует отдельный независимый фактор, а монооксид азота влияет на образование NO-производных гемоглобина и изменение СГК.

Известно, что глубокая гипотермия также сопровождается снижением  $pO_2$ , развитием гиперкапнии и метаболического ацидоза, активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) – повышением содержания диеновых конъюгатов и оснований Шиффа, ослаблением антиоксидантной защиты (снижение уровней ретинола,  $\alpha$ -токоферола и активности каталазы). При проведении экспериментов мы целенаправленно изменяли СГК: смещение КДО влево (введение цианата натрия) в условиях действия холода сопровождается сдвигом прооксидатно-антиоксидантного равновесия в сторону активации ПОЛ и ослабления антиоксидантной системы, а сдвиг вправо (введение йодобензоата натрия, L-аргинина) – минимальными нарушениями кислотно-основного состояния и кислородного обеспечения, повышением устойчивости крыс к гипотермии [1].

Вероятно, снижение СГК при гипотермии содействует уменьшению дисбаланса между донорами и акцепторами электронов, что приводит к

ингибированию процессов перекисидации. При гипотермии наблюдается угнетение антиоксидантной системы. В наших экспериментах показано, что одним из эффективных способов коррекции является введение L-карнитина. Его действие определяется способностью транспортировать высокомолекулярные жирные кислоты в митохондрии для бета-окисления и синтеза АТФ, замедлять процессы ПОЛ, активировать синтез ненасыщенных жирных кислот. Таким образом, L-карнитин сохраняет стабильность жидкокристаллического состояния липидов при гипотермии, что способствует нормальному функционированию мембран клеток [3].

Умеренная гипотермия может быть полезной при гипоксических состояниях, так как при этом уменьшается потребление кислорода тканями, снижается энергетическая стоимость функционирования всех систем организма, а умеренный сдвиг КДО влево улучшает оксигенацию крови в легких [5]. У крыс, подвергнутых холодовому воздействию, наблюдается рост концентрации нитрат/нитритов в плазме после гипотермии на 34,7% ( $p < 0,001$ ) и снижение после отогревания – на 18,5% ( $p < 0,001$ ). Предварительное введение L-аргинина при гипотермии с последующим отогреванием приводит к повышению  $p50_{\text{реал}}$  на 8,1% ( $p < 0,01$ ) и сдвигу КДО вправо. Тогда как коррекция L-аргинин-NO системы донором NO (нитропруссид натрия) и неселективным ингибитором NO-синтазы (метилвый эфир N<sup>w</sup>-нитро-L-аргинин) не оказывает существенного эффекта на кислородтранспортную функцию крови [4].

Полученные данные позволяют обосновать роль SGK в коррекции нарушений КТФ крови. Несмотря на общие механизмы патогенеза гипоксических состояний, компенсаторные процессы зависят от специфических условий их формирования и могут реализовываться как L-аргинин NO системой, так и газотрансмиттерами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зинчук В. В., Дорохина Л. В., Глуткин С. В. Кислородзависимые процессы при гипотермии и отогревании: монография. – Гродно, 2010. – 192 с.
2. Евсеев А. В., Шабанов П. Д., Парфенов Э. А., Правдивцев В. А. Острая гипоксия: механизмы развития и коррекция антиоксидантами. – СПб.: Элби-СПб, 2008. – 224 с.
3. Stefanutti G., Vejchapipat P., Williams S. R. et al. Heart energy metabolism after intestinal ischaemia and reperfusion. // J. Pediatr. Surg. - 2004. - Vol. 39, № 2. – P. 179-183.
4. Zinchuk V., Hlutkin S. Blood oxygen transport and prooxidant-antioxidant balance in rats under hypothermia and rewarming combined with a modification of L-arginine-NO pathway // Asian J. of Pharmacy, Nursing and Med. Sciences. – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 55-63.
5. Wood S. C. Interrelationships between hypoxia and thermoregulation in vertebrates // Advances in comparative and environmental physiol. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. – 1995. - Vol. 22. - P. 209-231.

## ИССЛЕДОВАНИЕ HIF-ЗАВИСИМЫХ ПРОЦЕССОВ В КУЛЬТУРЕ ИЗОЛИРОВАННЫХ НЕОНАТАЛЬНЫХ КАРДИОМИОЦИТОВ КРЫС

Древицкая Т.И., Линник О.А., Досенко В.Е., Маньковская И.Н.

Институт физиологии им. А.А.Богомольца, НАНУ, г. Киев, Украина  
*drevitskaya@biph.kiev.ua*

В настоящее время понимание молекулярно-генетических механизмов ответа на оксидативный стресс различного генеза составляет фундаментальный аспект физиологии. Известно, что транскрипционный фактор HIF играет важную роль в регуляции продукции ROS (активные формы кислорода) в митохондриях благодаря разным механизмам: прямым – регуляция биогенеза и аутофагии митохондрий, перестройка паттерна экспрессии субъединиц цитохром с оксидазы, а также косвенным – регуляция экспрессии PDK-1, которая фосфорилирует и инактивирует пируватдегидрогеназу. В частности, при индуцированной гипоксией аутофагии именно HIF-1 регулирует экспрессию протеина Bnip3, потенциального индуктора митофагии. При исследовании HIF-опосредованной регуляции митохондриального метаболизма показано, что при гипоксии и, соответственно, при увеличении продукции ROS митохондриями повышается экспрессия HIF-1 $\alpha$  и его генов-мишеней. Так, Lee и др. считают, что доксорубин обладает способностью ингибировать HIF-1 из-за блокирования его связывания с ДНК [1]. Итак, с одной стороны, HIF-1 приводит к развитию клеточного ответа на гипоксию путем активного снижения потребления кислорода в митохондриях, при гипоксических условиях стимулирует гликолитические процессы в клетке и запускает процесс аутофагии через Bnip3. С другой стороны, HIF-1 влияет на экспрессию miR-210, которая способна снижать уровень апоптоза и регулировать экспрессию субъединицы COX-4, которая связана с активностью цитохром с-оксидазы, продукцией АТФ и образованием ROS в митохондриях, то есть HIF-1 регулирует гомеостатический ответ, оптимизирует функцию митохондриального дыхания при снижении PO<sub>2</sub> и повышает генерацию ROS в клетках [2].

*Целью* данной работы было исследование эффектов активации и подавления системы HIF и его генов-мишеней на функцию митохондрий, распределение разных видов клеточной смерти и про-/антиоксидантный баланс неонатальных кардиомиоцитов.

Исследование проведено на изолированных кардиомиоцитах двухдневных неонатальных крысах линии Вистар. Выделение и культивирование неонатальных кардиомиоцитов осуществляли в соответствии с модифицированной методикой [3]. Распределение видов клеточной смерти в условиях активации HIF и при его инактивации оценивалось при

моделировании оксидативного повреждения с помощью аноксии-реоксигенации. Для подсчета количества живых, некротических и апоптотических клеток использовали методы окраски бис-бензимином (Hoechst 33342) и пропидиум йодидом в концентрации 8,75 мкмоль/л и флуоресцентной микроскопии (NikonEclipse E200, фильтр D/PI, длина волны возбуждения 330-380 и 510-560 нм для Hoechst и пропидиум йодида, соответственно). Митохондриальный потенциал определяли с помощью окраски MitoTracker®Deep Red FM (Invitrogen, USA). Профиль экспрессии субъединиц HIF и ряда HIF-зависимых генов изучали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Анализ полученных результатов экспрессии генов проводили с помощью программного обеспечения 7500 FastReal-time PCR Software.

При использовании доксорубициновой модели подавления HIF показано, что количество живых клеток снизилось на  $20,8 \pm 4,3\%$  по сравнению с контролем, соответственно, количество кардиомиоцитов, погибших путем некроза, увеличилось на  $20,7 \pm 4$ , уровень апоптотических клеток не изменился. При оценке изменений экспрессии ряда генов после инкубации с доксорубицином в дозе 0,5 мкмоль установлено, что уровень экспрессии мРНК HIF-1 $\alpha$  составил  $2,9 \pm 0,8$  у.е., в контроле –  $3,6 \pm 0,7$  у.е. Уровень экспрессии генов-мишеней HIF (TERT и PDK-1) достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшился (в 4,9 и 4 раза, соответственно) по сравнению с контролем.

Показано, что ингибитор HIF-пролилгидроксилаз, который использовали для активации системы HIF, который вносился в среду для культивирования в конечной концентрации 2,5 мкм за 24 часа до аноксии-реоксигенации, уменьшал количество кардиомиоцитов, погибших путем некроза, на 13,1%, и увеличивал количество живых клеток на 14%. Также определяли изменения профиля экспрессии мРНК субъединиц HIF и ряда HIF-зависимых генов: содержание мРНК субъединиц HIF-1 $\alpha$ , HIF-2 $\alpha$  и HIF-3 $\alpha$  увеличилось, соответственно, в 3,07; 3,9 и 4,7 раза ( $P < 0,05$ ) по сравнению с контролем; уровень экспрессии мРНК гена эритропоэтина и его рецептора увеличился в 4,1 и в 4,5 раза ( $P < 0,05$ ), соответственно; уровень экспрессии матричной РНК гена IGF-1 увеличился в 5,2 раза, Glut-1 в 10 раз, Glut-4 в 6 раз при использовании ингибитора ( $P < 0,05$ ). Кроме того, исследовали изменения экспрессии HIF-зависимой гистона-деацетилазы HDAC7: при действии ингибитора пролил-гидроксилазы ее экспрессия в культуре неонатальных кардиомиоцитов увеличилась в 4 раза.

Таким образом, установлены возможные молекулярно-генетические механизмы кардиопротекции, которые обусловлены изменением профиля экспрессии HIF-зависимых генов, в том числе цитопротекторных факторов (EPO и EpoR), белков энергетического обмена (IGF-1, Glut-1, Glut-4) и фермента, который ограничивает экспрессию других генов в условиях недостатка кислорода, окислительного стресса и энергодефицита путем деацетилирования гистонов в промоторных участках

(HDAC7), что, несомненно, является компенсаторной реакцией в ответ на аноксию-реоксигенацию *in vitro*. Активация системы транскрипционного фактора HIF с помощью ингибитора пролилгидроксилаз (PHD) приводила к уменьшению некротической гибели клеток, скорее всего, из-за снижения уровня продукции свободных радикалов, что открывает перспективы использования его активаторов для коррекции состояний, связанных с повышением свободнорадикального окисления.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Lee K., Qian D., Rey S., Wei H., Liu J., Semenza G. Anthracycline chemotherapy inhibits HIF-1 transcriptional activity and tumor-induced mobilization of circulating angiogenic cells // Proc. Nat. Acad. Sci. U S A. – 2009. – Vol. 106, № 7. – P. 2353-2358.
2. Линник О. А., Древицкая Т. И., Чорный С. А., Досенко В. Е., Маньковская И. Н. Влияние доксорубина на культуру изолированных кардиомиоцитов крыс // Вісник морфології. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 383-387.
3. Surova O., Nagibin V., Tumanovskaya L., Dosenko V., Moibenko A. Effect of a low dose of proteasome inhibitor on cell death and gene expression in neonatal rat cardiomyocyte cultures exposed to anoxia-reoxygenation // Exp. Clin. Cardiol. – 2009. – Vol. 14, № 2. – P. 57-61.

### **ЙОДСОДЕРЖАЩИЕ ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ ПОВЫШАЮТ АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА ЗА СЧЕТ СТИМУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ РАННИХ ГЕНОВ**

**Евдокимова О.В., Городецкая И.В.**

Витебский государственный медицинский университет, Витебск  
*gorodecka-iv@mail.ru*

Установлено, что близкие к физиологическим дозы йодсодержащих тиреоидных гормонов (ЙТГ) способны оказывать стресс-протекторное действие за счет ограничения интенсификации перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сердце при долговременном действии стрессоров. Указанное лимитирование липопероксидации обусловлено повышением активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ). Однако механизм влияния ЙТГ на состояние про-/антиоксидантного баланса организма до сих пор не изучен. Учитывая возможность геномного действия ЙТГ, предположено, что их антистрессорный эффект связан со стимуляцией синтеза некоторых генов, в частности генов раннего ответа *c-fos* и *c-jun*, экспрессия которых является незамедлительным и неспецифическим ответом организма на действие разных стрессоров.

Изучить взаимосвязь концентрации ЙТГ в крови, уровня мРНК *c-fos* и *c-jun* в миокарде с показателями, характеризующими активность ПОЛ и состояние антиоксидантной системы миокарда при стрессе.

Работа выполнена на 78 беспородных крысах-самцах массой 200–250 г. Химический стресс (ХС) – введение этанола (внутрижелудочно 25% раствор в дозе 3,5 г/кг массы тела), эмоциональный – «свободное плавание животных в клетке» (СПК). L-тироксин (L-T4) вводили в дозе от 1,5 до 3,0 мкг/кг в течение 28 суток. Состояние ПОЛ в сердце оценивали по концентрации диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), а также по скорости процесса. Активность СОД в сердце определяли по Fried, КАТ – по Баху. Неферментативный компонент антиоксидантной системы оценивали по содержанию восстановленного глутатиона (GSH) в миокарде (методом Sedlak) и по уровню витаминов-антиоксидантов А, Е и С в плазме (флюорометрически), а также по показателям, отражающим состояние «структурного» антиоксиданта – активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), а также гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) (с помощью кинетического метода на автоматическом анализаторе «Eytolaser»).

Экспрессию генов *c-fos* и *c-jun* в миокарде изучали с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Концентрацию ЙТГ в крови изучали радиоиммунологически. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «Статистика 6.0».

Оба примененных стрессора активировали ПОЛ в миокарде, однако в разной степени: концентрация ДК, МДА и скорость ПОЛ повышались на 24, 20 и 29% ( $p < 0,01$ ) после ХС; на 32, 37 и 42% ( $p < 0,01$ ) после ЭС. Прямая связь показателей, характеризующих процессы ПОЛ, с уровнем мРНК ранних генов в миокарде установлена после всех воздействий ( $R = 0,61-0,95$ ,  $p < 0,05$ ), содержания ДК и МДА с концентрацией Т3 св в крови – после ХС ( $R = 0,83$  и  $0,60$ ,  $p < 0,05$ ); обратная – между скоростью ПОЛ и сывороточным уровнем ЙТГ после ЭС ( $R = -0,74$  для Т4 св и  $-0,76$  для Т3 и Т4 ( $p < 0,05$ )). Активность СОД и КАТ в миокарде, а также АЛТ и ГГТ в плазме крови увеличивалась после всех стрессов: на 10%, 15% ( $p < 0,05$ ), 28% ( $p < 0,001$ ) и на 176% ( $p < 0,01$ ) после ХС; на 12%, 18% ( $p < 0,01$ ), 44% ( $p < 0,001$ ) и на 98% ( $p < 0,01$ ) после ЭС. Уровень GSH в миокарде и содержание витамина Е снижались также после воздействия и ХС, и ЭС: на 31 и 23% ( $p < 0,01$ ) и на 43% ( $p < 0,001$ ) и 38% ( $p < 0,05$ ). Кроме того, после ЭС повышалась активность АСТ и уменьшалась концентрация витаминов А и С в крови: на 128% ( $p < 0,001$ ), 41% ( $p < 0,01$ ) и 7% ( $p < 0,001$ ). Величина коэффициента парциальной корреляции в группах «Контроль» и «ХС» указывает на взаимосвязь активности СОД, КАТ в миокарде с содержанием ЙТГ в крови ( $R = 0,61-0,79$ ,  $p < 0,05$ ) и уровнем мРНК *c-fos*, *c-jun* в миокарде ( $R = 0,80-0,93$ ,  $p < 0,01$ ). После ЭС активность

указанных ферментов коррелировала лишь с уровнем мРНК генов раннего ответа ( $R=0,62-0,82$ ,  $p<0,05$ ). Концентрация GSH сильно прямо коррелировала с содержанием ЙТГ после всех воздействий ( $R=0,83-0,99$ ,  $p<0,001$ ), а также с уровнем мРНК c-fos и c-jun в миокарде после ЭС ( $R=0,79-0,87$ ,  $p<0,01$ ). Концентрация витаминов прямо, а активность АСТ, АЛТ и ГГТ, напротив, обратно коррелировали с содержанием большинства форм ЙТГ в крови (после ХС  $r=0,62-0,72$  ( $p<0,05$ ) для витамина Е и  $r=-0,64 - -0,73$  для АЛТ ( $p<0,05$ ); после ЭС  $r=0,60-0,73$  ( $p<0,05$ ) для витамина А и С и  $r=-0,58--0,79$  ( $p<0,05$ ) для АСТ, АЛТ и ГГТ). Введение L-T4 незначительно снизило скорость ПОЛ (на 14%,  $p<0,05$ ) и, напротив, повысило активность СОД, КАТ и уровень GSH в миокарде (на 9% ( $p<0,05$ ), 12% ( $p<0,05$ ) и 10% ( $p<0,01$ )). L-T4 ограничил интенсификацию ПОЛ после ХС и ЭС, в условиях которых содержание ДК увеличивалось лишь на 10 и 16% ( $p<0,01$  в обоих случаях), МДА на 17% ( $p<0,05$ ) и 22% ( $p<0,01$ ), скорость ПОЛ на 12 и 26% ( $p<0,01$  в обоих случаях). Данный эффект был связан со стимуляцией антиоксидантной системы (по отношению к их значениям у подвергнутых стрессу эутиреоидных крыс были большими: активность СОД после ХС и ЭС (на 9 и 8% ( $p<0,01$ ), КАТ, концентрация витаминов А и С после ЭС (на 7% ( $p<0,05$ ), 44 и 11% ( $p<0,001$ )), уровень витамина Е после ХС (на 20%,  $p<0,001$ ), содержание GSH после ХС и ЭС (на 25 и 24% ( $p<0,01$  в обоих случаях)) и, напротив, меньшими активностью АСТ после ЭС (на 92%,  $p<0,01$ ), АЛТ и ГГТ после ХС и ЭС (на 16 и 34% и на 104 и 49% ( $p<0,05$ )). В группах «L-T4» и «L-T4+стресс» между показателями интенсивности ПОЛ, а также активностью СОД, КАТ и концентрацией GSH в миокарде, с одной стороны, и содержанием большинства форм ЙТГ и уровнем мРНК ранних генов в миокарде, с другой, установлена взаимосвязь, более выраженная после ЭС (18 корреляций) ( $R=0,59-0,99$ ,  $p<0,05$ ). После ХС количество корреляционных связей – 7 ( $R=0,65-0,98$ ,  $p<0,05$ ). Уровень витамина Е в указанных группах прямо коррелировал с Т3 св ( $r=0,71$ ,  $p<0,01$ ), а активность АСТ в крови обратно с содержанием общих форм ЙТГ и Т3 св ( $r=-0,60--0,68$ ,  $p<0,05$ ), как и плазменная активность АЛТ с уровнем Т4 и Т3 св в крови ( $r=-0,62$  и  $-0,67$ ,  $p<0,05$ ). Таким образом, наличие сильной корреляционной связи между сывороточным содержанием ЙТГ, уровнем мРНК c-fos и c-jun и активностью большинства показателей про-/антиоксидантного баланса свидетельствует об активации антиоксидантной системы под влиянием ЙТГ вследствие индукции ими ответа ранних генов.

## ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА T786C ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА У МУЖЧИН

Жадько Д.Д.<sup>1</sup>, Степура Т.Л.<sup>1</sup>, Бардин А.Р.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Гродненский государственный университет им. Янки Купалы, Гродно, Беларусь

*zhadzko@mail.ru*

Развитие и проявление физических качеств человека подчинено сложной цепи взаимодействия генетических факторов и внешнего влияния окружающей среды, при этом по мере углубления знаний об организации генома человека появляется все больше данных о механизмах работы генов, ответственных за проявление физиологических и метаболических функций [3]. Следует отметить, что ряд важнейших функций в организме осуществляет монооксид азота (NO), который, являясь сигнальной молекулой, обеспечивает регуляцию ряда физиологических функций, в том числе протекания кислородзависимых процессов в организме [2]. Ген эндотелиальной синтазы оксида азота локализован в хромосоме 7q35-36, состоит из 26 экзонов с общим размером 21 кб, при этом ряд его полиморфных вариантов, обуславливающих уменьшение концентрации NO в плазме крови, имеют существенное функциональное значение [5]. В частности, вызывает интерес изучение полиморфизма T786C, в котором происходит замена тимина на цитозин в позиции 786, что обуславливает изменение синтеза эндотелиального NO [6]. В связи с изложенным, целью исследования явилась оценка распределения частот аллелей и генотипов полиморфизма T786C у мужчин.

Объект исследования – здоровые молодые мужчины 18-24 лет (n=79), уроженцы Гродненской области. Добровольность участия подтверждалась письменным информированным согласием. Забирали кровь минимум через 12 ч после последнего приема пищи из локтевой вены в состоянии покоя в шприц 5 мл, содержащий 0,5 мл антикоагулянта (3,8% раствора цитрата натрия). Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике УО «Гродненский государственный медицинский университет». Определение полиморфного варианта гена NO-синтазы по локусу T786C проводили методом полимеразной цепной реакции с детекцией результата в режиме реального времени. Амплификацию исследуемого локуса ДНК проводили на амплификаторе Rotor Gene-Q («Qiagen», Германия). Распределение частот генотипов исследуемых полиморфных локусов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Статистический анализ проводили общепринятыми методами с помощью программного обеспечения Statistica, Microsoft Excel.

Нами проведена оценка распределения частот аллелей полиморфизма T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота у мужчин, проживающих в Гродненском регионе. Результаты свидетельствуют о том, что распределение полиморфных вариантов изучаемого гена в данной выборке не отклоняется от равновесия Харди-Вайнберга ( $\chi^2=0,006$ ,  $p=0,938$ ).

Оценка распределения частот аллелей полиморфизма T786C гена эNOC у данной категории испытуемых показала, что у 84,8% добровольцев в генотипе имеется аллель T, в то время как аллель C был найден в генотипе 63,3% испытуемых.

Встречаемость генотипов полиморфизма T786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота у лиц, участвовавших в исследовании, показала, что гомозиготный генотип, включающий два доминантных аллеля T, присутствует у 36,7% обследуемых. Гетерозиготный генотип полиморфизма T786C у данного контингента встречается в 48,1% от всех изучаемых образцов крови, а генотип, имеющий два рецессивных аллеля C – всего у 15,2% выборки. Следует отметить, что у изучаемой когорты испытуемых количество генотипов, имеющих аллель T (TT, TC), в 5,6 раза больше, чем генотипа CC. В свою очередь гомозиготный доминантный генотип TT наблюдается в 1,7 раза реже, чем генотипы, имеющие аллель C. В целом гетерозиготный генотип полиморфизма T786C у обследуемых встречается в 1,3 раза чаще, чем гомозиготный доминантный генотип, и в 3,2 раза чаще, чем гомозиготный рецессивный генотип.

Регуляция гена эндотелиальной синтазы оксида азота представляет собой сложный процесс, в результате которого конечная концентрация этого фермента является следствием действия многих факторов, включая активность промоторного ответа, действие факторов, обеспечивающих разный период полужизни мРНК, регуляцию экспрессии в ответ на различные физиологические стимулы [4].

Аэробные возможности организма определяются функциональными возможностями ряда механизмов, обеспечивающих перенос  $O_2$  к тканям. Доставка кислорода является результатом тесной интеграции кислородсвязывающих свойств крови и кровообращения, деятельность которых координируется большим числом генов, вовлеченных в адаптацию организма к физическим нагрузкам [1]. Состояние L-аргинин-NO системы может определять функциональные свойства гемоглобина путем модификации его сродства к кислороду через внутриэритроцитарные механизмы регуляции, кислородзависимый характер образования NO, регуляцию сосудистого тонуса, действие пероксинитрита [2].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта T786C гена эндотелиальной NO-синтазы в исследуемой популяции имеет свои особенности. Дальнейшее исследование генетических факторов важно для понимания механизмов, формирующих аэробный метаболизм организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глазачев О. С., Дудник Е. И. Особенности реактивности сосудов // Физиология человека. – 2013. – № 4. – С. 74-81.
2. Зинчук В. В. Дисфункция эндотелия и кислородсвязывающие свойства гемоглобина // Кардиология. – 2009. – № 7-8. – С. 81-91.
3. Ильютик А. В. и др. Алгоритм определения спортивной специализации конькобежцев // Мир спорта. – 2015. – № 4. – С. 49-55.
4. Кравченко Н. А., Ярмыш Н. В. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии // Цитолог. и генетика. – 2008. – Т. 42, № 4. – С. 69-80.
5. Marsden P. A. et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene // J. Biol. Chem. – 1993. – Vol. 268. – P. 17478-17488.
6. Nakayama M. et al. T786C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2864-2870.

## СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С НОРМАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ И ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

<sup>1</sup>Жив А.Ю., <sup>1</sup>Буланова К.Я., <sup>2</sup>Лобанок Л.М.

<sup>1</sup>«Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова» Белорусского государственного университета,  
<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск  
*az.starlight@gmail.com*

Преэклампсия (ПЭ) у беременных до сих пор является одной из главных причин гибели матери и плода практически во всех странах, включая высокоразвитые [1]. Оксидативный стресс, истощение антиоксидантной системы организма, по мнению некоторых исследователей, составляют триггерный механизм для активации симптоматики пре-эклампсии [2].

*Целью настоящего исследования* явилось изучение антиоксидантной активности плазмы крови (АОА) у практически здоровых людей (контроль), а также женщин с нормальной беременностью, группы риска развития преэклампсии, преэклампсией средней и тяжёлой степени. Определение АОА плазмы крови проводилось по методу [3].

*Результаты и их обсуждение.* В крови здоровых небеременных доноров общая АОА плазмы составила 65,7±5,1%, неферментативная – 35,6±2,0%, ферментативная – 30,9±2,7%. В плазме крови женщин с нормальной беременностью выявлено увеличение общей антиоксидантной активности примерно в 1,7 раза, при этом неферментативная АОА возросла в 2,4 раза, ферментативная АОА, напротив, снизилась в 1,24 раза относительно контроля (таблица). В плазме крови беременных женщин группы риска развития ПЭ не происходит изменений в системе АОА

в сравнении с нормальной беременностью. Однако уровень общей антиоксидантной защиты превышает примерно в 2 раза контроль (группа небеременных). Показатели неферментативной АОА ( $85,71 \pm 1,23\%$ ) и ферментативной АОА ( $31,43 \pm 3,99$ ) были равнозначны таковым при нормальной беременности. Таким образом, в группе риска развития преэклампсии не наблюдается дисбаланса окислительно-восстановительных процессов в плазме крови беременных.

Таблица – Общая, ферментативная и неферментативная АОА плазмы крови у здоровых небеременных доноров, женщин с нормальной беременностью, группы риска развития преэклампсии, преэклампсии средней и тяжелой степени

Группы	Общая АОА, %	Неферментативная АОА, %	Ферментативная АОА, %
Контроль (n=16)	$65,7 \pm 5,1$	$35,6 \pm 2,0$	$30,9 \pm 2,7$
Нормальная беременность (n=31)	$111,11 \pm 2,31^*$	$86,27 \pm 1,38^*$	$24,84 \pm 1,82^*$
Группа риска развития преэклампсии (n=24)	$111,72 \pm 4,29^*$	$85,71 \pm 1,23^*$	$31,43 \pm 3,99$
Преэклампсия средней степени (n=3)	$120,53 \pm 4,29^* \#$	$83,91 \pm 2,62^*$	$42,07 \pm 7,09^* \#$
Преэклампсия тяжелой степени (n=3)	$96,78 \pm 5,77^* \#$	$87,41 \pm 1,36^*$	$9,37 \pm 4,64^* \#$

Примечание – \* – различия достоверны по сравнению с контролем ( $p \leq 0,05$ ); # – различия достоверны по сравнению с нормальной беременностью ( $p \leq 0,05$ ).

Прогрессирование ПЭ сопровождается ростом показателей ферментативной АОА плазмы крови, увеличиваясь в группе женщин с ПЭ средней степени в 1,7 раза по сравнению с показателями при нормальной беременности. Вследствие роста ферментативной активности общая АОА плазмы крови у беременных женщин с ПЭ средней степени также увеличилась в сравнении с нормальной беременностью. Без изменений остались показатели неферментативной АОА. Не исключено, что система АО защиты в этот период испытывает состояние напряжения, поскольку при переходе преэклампсии в тяжелую форму происходит резкое снижение ферментативной АОА (более чем на 65% в сравнении с нормальной беременностью), что влечет за собой и уменьшение общей АОА, превышающей, тем не менее, этот показатель у небеременных. Показатель ферментативной активности у женщин с тяжелой степенью преэклампсии уменьшился в 3,3 раза по сравнению с контролем (небеременными) и в 2,7 раза – относительно показателя при нормальной беременности. Изменений в показателях неферментативной АОА не наблюдалось.

В организме женщин с нормальной беременностью в сравнении с небеременными наблюдается повышение общей АОА плазмы крови,

в основном вследствие увеличения неферментативной АОА, так как ферментативная АОА несколько снижается. Изменения носят адаптивный характер, соответствуя интенсификации окислительных процессов у беременных при развитии плода.

В группе риска развития ПЭ параметры общей, ферментативной и неферментативной АОА плазмы крови сохраняются на уровне таковых при нормальной беременности. Очевидно, оксидативный стресс не является ведущим фактором развития преэклампсии.

У беременных с ПЭ средней степени отмечается повышение уровня ферментативной защиты, влекущее за собой рост общей АОА плазмы крови, что свидетельствует о возросшей оксидативной нагрузке на организм женщин и о важной роли ферментативной антиоксидательной защиты в запуске адаптивных механизмов.

Тяжелая степень ПЭ характеризуется резким падением ферментативной АОА плазмы крови до уровня более низкого, чем у женщин с нормальной беременностью и небеременных, что указывает на истощение адаптивных ресурсов этого компонента антиоксидательной системы. Снижение общей АОА крови является следствием изменений, произошедших в системе ферментативной защиты.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лучко С. А. Гестоз как причина материнской смертности в Республике Беларусь за период с 1990 по 2002 гг. // Мед. панорама. - 2004. - № 3. - С. 54-56.
2. Hayashi M., Inoue T., Hoshimoto K. et al. The levels of five markers of hemostasis and endothelial status at different stages of normotensive pregnancy // Acta Obstet. Gynecol. Scand. - 2002. - Vol. 81, № 3. - P. 208-213.
3. Левин Г. Я., Неделева А. В., Сидоркин В. Г. Способ определения антиоксидантной активности плазмы крови // Патент РФ № RU 2102757, 20.01.1998.

### **РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИФЕНОЛЫ КАК РЕГУЛЯТОРЫ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ КЛЕТОК: ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

**Заводник И.Б.<sup>1</sup>, Чещевик В.Т.<sup>1</sup>, Лапшина Е.А.<sup>1</sup>, Дремза И.К.<sup>2</sup>,  
Головач Н.Г.<sup>1</sup>, Лучиц Т.В.<sup>1</sup>, Коваленя Т.А.<sup>1</sup>, Кравчук Р.И.<sup>2</sup>, Курбат М.Н.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Гродненский государственный университет им. Янки Купалы,

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь  
*zavodnik\_il@mail.ru*

Одной из наиболее острых проблем современной медицины представляется потребность в особом классе фармакологических средств – «био корректоров», способных препятствовать развитию неблагоприятной динамики патогенетических процессов. Основные требования

к таким средствам – наличие широкого спектра фармакологического действия в сочетании со специфичностью, безопасностью, высокая эффективность. Указанным требованиям отвечают препараты, созданные на основе растительных полифенолов. Определяющую роль в патогенезе многих заболеваний – атеросклероза, диабета, нейродегенеративных заболеваний (болезни Паркинсона, Альцгеймера) – старения, как доказано, играют дефекты окислительного фосфорилирования в митохондриях.

Целью настоящей работы является дальнейшее выяснение механизмов регуляции полифенолами биоэнергетической функции клеток, исследование их мембраностабилизирующего, антиоксидантного и цитопротекторного эффектов, разработка способов коррекции полифенолами ряда патологических состояний.

Как предполагают, основной механизм действия полифенолов заключается в инактивации свободных радикалов (радикал-скэвенджерная активность) и хелатировании ионов редокс-активных металлов. В последние годы появляются новые данные об участии полифенолов в регуляции процессов клеточной сигнализации.

В настоящей работе, используя экспериментальные модели ряда патологических состояний *in vivo*, мы провели скрининг анти- и прооксидантной активности полифенолсодержащих комплексов, выделенных из краснокочанной капусты и клюквы. В модельных системах нами выяснены специфичность взаимодействия растительных полифенолов с реактивными формами кислорода и азота, механизм(ы) антиоксидантного действия, а также последствия их фармакологического введения на животных. Нами проведен структурно-функциональный анализ анти- и прооксидантной активности представителей полифенолов (катехина) и продуктов их окислительной трансформации.

Введение крысам на фоне хронической интоксикации тетрахлорметаном флавоноидов клюквы (7 мг/кг массы, 30 дней) приводит к выраженным гепатопротекторным эффектам: флавоноиды предотвращают токсическое повреждение митохондрий, их фрагментацию, разрывы и локальную потерю мембран. В модельных радикал-генерирующих системах флавоноиды клюквы эффективно взаимодействовали с оксидом азота ( $IC_{50}=4,4\pm 0,4 \mu\text{g/ml}$ ), супероксид-анион-радикалом ( $IC_{50}=53\pm 4 \mu\text{g/ml}$ ), эффективно восстанавливали стабильный радикал DPPH ( $IC_{50}=2,2\pm 0,3 \mu\text{g/ml}$ ). Флавоноиды предотвращали пероксидацию липидов и окисление глутатиона в эритроцитах при окислительном воздействии, изменяли микровязкость внешнего монослоя липосомальных мембран. Мы предполагаем, что гепатопротекторный потенциал флавоноидов связан с их антиоксидантной активностью и способностью предотвращать митохондриальные повреждения.

Можно выделить следующие механизмы регуляции растительными полифенолами респираторной и фосфорилирующей функции митохон-

дрий, митохондриального редокс-баланса и антиоксидантной активности:

а) растительные полифенолы, обладая определенной липофильностью, непосредственно взаимодействуют с внутренней митохондриальной мембраной, специфически регулируя ее протонную проводимость, препятствуют ее повреждениям, модулируют процесс формирования пор высокой проницаемости;

б) полифенолы способны регулировать активность комплексов электрон-транспортной цепи, выступать донорами (акцепторами) электронов для комплексов цепи и шунтировать отдельные участки цепи; этот процесс определяется липофильностью полифенола и его окислительно-восстановительным потенциалом;

в) полифенолы изменяют редокс-баланс митохондрий (и клетки), влияя на уровень восстановленного глутатиона, содержание сульфгидрильных групп митохондриальных белков, смешанных дисульфидов глутатиона с белками;

г) полифенолы регулируют активность ферментов митохондриального матрикса, в первую очередь ферментов цикла Кребса: оксоглутаратдегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы.

Выясненные нами механизмы регулирования функциональной активности митохондрий в норме и при патологии растительными полифенолами позволили нам предложить композицию, в основе которой лежит экстракт флавоноидов плодов клюквы, для коррекции нарушений структуры и функции митохондрий и ткани печени при токсическом поражении.

## **РОЛЬ КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИХ СВОЙСТВ КРОВИ И ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ В РАЗВИТИИ ОКСИДАТИВНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ**

**Зинчук В.В.**

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь

*zinchuk@grsmu.by*

Газотрансмиттеры представляют собой особую группу газообразных молекул, осуществляющих межклеточную и внутриклеточную организацию разных функций организма [2]. К данным газообразным трансммиттерам относят монооксид азота, монооксид углерода и сероводород. В отличие от классических мессенджеров, передающих сигнал по каскадному принципу, газотрансмиттеры осуществляют модификацию внутриклеточных протеинов. Их физиологическое значение не ограничивается регуляцией функций сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, но и распространяется также на другие системы, составляя

единый комплекс газовых посредников, легко проникающих через мембрану и регулирующих многочисленные реакции клетки [1].

Эндогенно  $H_2S$  синтезируется в тканях из L-цистеина. Известны ферментативный и неферментативный пути синтеза  $H_2S$ . Первый осуществляется за счет специальных цитозольных пиридоксаль-5'-фосфат-зависимых ферментов: цистотионин- $\beta$ -синтаза и цистотионин- $\gamma$ -лиаза, а также зависимо от  $Zn^{2+}$  фермента, локализованного как в цитоплазме, так и в митохондриях, 3-меркаптопируват-сульфуртрансфераза. Эти ферменты выявлены в клетках печени, почек, поджелудочной железы. В клетках нервной системы обнаружен только фермент цистотионин- $\beta$ -синтаза, а в кровеносных сосудах синтез  $H_2S$  осуществляет цистотионин- $\gamma$ -лиаза. Катаболизм сероводорода достаточно сложен. В митохондриях он окисляется в тиосульфат, далее превращается в сульфат, а затем в сульфит (конечный продукт его утилизации). Сероводород может непосредственно связываться с метгемоглобином, образуя сульфгемоглобин.

Предполагается, что метаболизм  $H_2S$  является частью кислородсенсорного механизма: в обычных условиях  $H_2S$  окисляется в митохондриях до сульфита, при гипоксии его утилизация уменьшается, в связи с чем возрастает вклад в гипоксический ответ [4].

Одной из мишеней действия данных газообразных посредников является гемоглобин. По мнению Kolluru G.K. et al. [3], гемоглобин, содержащий в геминовой группе железо, является «идеальным кандидатом» для изучения  $H_2S/NO$  взаимодействия. Среди разных факторов внутриэритроцитарной системы регуляции кислородсвязывающих свойств крови наряду с рН, 2,3-ДФГ модулятором свойств гемоглобина является и  $H_2S$ . В эритроците эта молекула взаимодействует с гемоглобином, образуя сульфгемоглобин, который уменьшает сродство гемоглобина к кислороду.

В наших исследованиях показано, что L-аргинин-NO система оказывает модулирующее действие на кислородтранспортную функцию крови при разных состояниях, сопровождающихся развитием гипоксии. Этот эффект реализуется через различные кратко- и долгосрочные механизмы эритроцитарных и системных уровней регуляции. В их обеспечении также участвуют и  $H_2S$ - и CO-продуцирующие структуры. Так, увеличение сродства гемоглобина к кислороду при действии магнитного поля на организм сопровождается изменением уровня NO,  $H_2S$  в крови, а введение ингибитора синтеза NO вызывает противоположное изменение кислородсвязывающих свойств крови. Важно, что как NO, так и  $H_2S$  оказывает однонаправленный эффект на положение кривой диссоциации оксигемоглобина в этих условиях. Моделирование окислительного стресса, индуцированного введением липополисахарида, изменение синтеза NO,  $H_2S$  и CO обуславливает изменения функциональных свойств гемоглоби-

на. При ишемии-реперфузии печени введение донаторов монооксида углерода и эритропоэтина способствует улучшению параметров кислородтранспортной функции крови, L-аргинин-NO системы, прооксидантно-антиоксидантного и морфофункционального состояния, что опосредуется сероводородом.

Результаты изменений кислородсвязывающих свойств крови, а именно, сродства гемоглобина к кислороду при окислительном стрессе разной природы, а также данные о влиянии модуляции системы газотрансмиттеров на тяжесть развивающихся при этом нарушений расширяют и углубляют существующие представления о роли данных факторов в патогенезе окислительного повреждения организма.

В отличие от NO и сероводорода, вклад CO во внутриэритроцитарные механизмы регуляции сродства гемоглобина к кислороду изучен недостаточно. Участие газотрансмиттеров в формировании кислородтранспортной функции крови важно не только для обеспечения тканей кислородом, но и для поддержания прооксидантно-антиоксидантного баланса. Приведенные выше данные дают основание полагать, что во всех этих процессах принимает участие новый класс клеточных регуляторов – газообразные посредники (NO, H<sub>2</sub>S и CO). Однако наши знания о роли этих веществ и кислородсвязывающих свойств крови в развитии оксидативных повреждений пока еще фрагментарны. Приходится констатировать, что до сих пор не сложилось целостного представления о клеточных механизмах, при участии которых газотрансмиттеры оказывают регулирующее влияние на отдельные компоненты различных функциональных систем, в частности кислородтранспортной функции крови в обычных условиях жизнедеятельности организма и при развитии оксидативных повреждений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гусакова С. В., Ковалев И. В., Смаглий Л. В. и др. Газовая сигнализация в клетках млекопитающих // Успехи физиологических наук. – 2015. – Т. 46, № 4. – С. 53-73.
2. Черток В. М., Зенкина В. Г. Регуляция функций яичников: участие газовых трансммиттеров NO, CO, H<sub>2</sub>S // Успехи физиологических наук. – 2015. – Т. 46, № 4. – С. 74-89.
3. Kolluru G. K., Prasai P. K., Kaskas A. M. et al. Oxygen tension, H<sub>2</sub>S, and NO bioavailability: is there an interaction? // J. Appl. Physiol. – 2016. – Vol. 120, № 2. – P. 263-270.
4. Olson K. R. Hydrogen sulfide and oxygen sensing: implications in cardiorespiratory control // J. Exp. Biol. – 2008. – Vol. 211, Pt 17. – P. 2727-2734.

## ПОКАЗАТЕЛИ БАЛАНСА ПРО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА ПРИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТРАВМЕ

Зыблев С.Л.<sup>1</sup>, Петренко Т.С.<sup>1</sup>, Новикова И.А.<sup>1</sup>, Величко А.В.<sup>2</sup>,  
Дундаров З.А.<sup>1</sup>, Зыблева С.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель

*s.zyblev@yandex.by*

Ишемически-реперфузионное повреждение является многофакторной патологией, влияющей на раннюю и отдаленную функцию аллотрансплантата. Своевременная диагностика и адекватная коррекция нарушений гомеостаза при трансплантации почки во многом определяют конечный успех хирургического вмешательства [1]. Особое значение принадлежит улучшению методов диагностики нарушений в про-антиоксидантной системе организма. Хемилюминесцентный метод определения про-/антиоксидантного баланса относится к интенсивно разрабатываемым способам. Показатели люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) определяются образованием свободных радикалов (СР), а также зависят от наличия антиоксидантов (АО) в системе [2].

Изучить изменения баланса про-/антиоксидантной системы организма после включения почечного трансплантата в кровоток.

В исследовании участвовали 43 пациента с хронической болезнью почек (ХБП) 5 стадии, которым выполнили трансплантацию почки в хирургическом отделении (трансплантации, реконструктивной и эндокринной хирургии) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦРМиЭЧ», г. Гомель). Возраст пациентов составлял от 21 до 63 лет, мужчин было 23 (53%), женщин – 20 (47%).

Лабораторные исследования проводили на базе лаборатории клеточных технологий ГУ «РНПЦРМиЭЧ». Состояние про-/антиоксидантного баланса оценивали методом люминолзависимой хемилюминесценции – ЛЗХЛ плазмы крови до трансплантации почки и через 24 часа после операции [3]. Регистрацию результатов ЛЗХЛ осуществляли на флюориметре/спектрофотометре Cary Eclipse FL1002M003 (Variant, USA) с автоматическим определением максимальной интенсивности свечения ( $I_{max}$ ), светосуммы хемилюминесценции (S), времени достижения пика ЛЗХЛ (t).

Полученные данные обработаны с помощью программы «Statistica 6.1» (StatSoft, GS-35F-5899H). Нормальность полученных данных определяли, используя тест Shapiro-Wilk's. Количественные параметры представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха

(25-й (LQ) – нижний квартиль и 75-й (UQ) – верхний квартиль). Был использован непараметрический метод статистического исследования: критерий Wilcoxon (для анализа различий двух зависимых групп по количественному признаку). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным и менее 0,05.

Устойчивость баланса про-/антиоксидантов в плазме крови у реципиентов почечного трансплантата до операции равнялась 49,3 [31; 54,5]%, мощность антиоксидантной системы составляла 49,4 [18,7; 53,7]%, исходная антирадикальная активность равнялась 0,66 [0,41; 1,38] минут. Трансплантация почки вызвала значимое смещение баланса про-/антиоксидантов до 10,0 [6,0; 31,3]% (Wilcoxon test,  $p=0,022$ ,  $z=2,29$ ), значимое снижение мощности антирадикальной системы до 21,6 [6,1; 38,1]% (Wilcoxon test,  $p=0,036$ ,  $z=2,2$ ), а также наблюдалась тенденция в снижении антирадикальной активности до 0,45 [0,38; 1,09] мин (Wilcoxon test,  $p=0,068$ ,  $z=1,83$ ).

Реперфузия донорской почки активирует каскад свободно-радикальных процессов в связи с увеличением в крови недоокисленных продуктов метаболизма, которые накопились в ишемизированном аллотрансплантате. Данные процессы вызывают снижение  $I_{max}$  и  $S$  в раннем посттрансплантационном периоде, что указывает на преобладание прооксидантов и истощение компонентов антиоксидантной защиты организма с развитием окислительного стресса. В течение 24 часов после операции на фоне роста уровня первичных радикалов отмечается истощение в организме реципиента антирадикалов, блокирующих их. Это подтверждается снижением  $t$  у пациентов в ранний посттрансплантационный период.

Таким образом, хемилюминесцентный метод позволяет оценить состояние про-/антиоксидантного баланса организма у пациентов в раннем посттрансплантационном периоде. Ишемически-реперфузионное повреждение уже в течение первых суток вызывает истощение компонентов антиоксидантной защиты организма с развитием окислительного стресса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ватазин А. В., Нестеренко И. В., Зулькарнаев А. Б. и др. Патогенетические механизмы развития ишемического и реперфузионного повреждения почки как перспективные мишени специфической терапии // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2015. – №1. – С. 147-156.
2. Владимиров Ю. А. Активированная хемилюминесценция и биолуминесценция как инструмент в медико-биологических исследованиях // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т. 7, № 1. – С. 16-23.
3. Петренко Т. С., Новикова И. А., Гомоляко А. В. Методологические подходы к оценке хемилюминесценции плазмы крови // Чернобыльские чтения. – 2012: материалы Междунар. науч.- практ. конф., Гомель, 19-20 апреля 2012 г. / ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»; под общ. ред. канд. мед. наук, доц. А. В. Рожко. – Гомель, 2012. – С. 214-217.

## МЕЛАТОНИН АКТИВИРУЕТ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ У МЫШЕЙ

Ибрахим М.А., Казакевич В.Б.

Белорусский государственный университет, Минск

*niltherm@bsu.by*

Каждую ночь в желудочковую систему головного мозга из эпифиза выделяется гормон мелатонин, достигая в ликворе весьма высокой концентрации [1]. Этот гормон оказывает регуляторное влияние на функции нервных клеток, действуя через G-связанные рецепторы плазмалеммы и ядерные рецепторы. Большинство нейронных структур ЦНС реагирует на появление мелатонина снижением своей активности [2]. Только нейроны гиппокампа в присутствии мелатонина значительно увеличивают частоту генерируемых спайков [3]. Известно, что гиппокамп отвечает за такие когнитивные функции, как исследовательское поведение и консолидацию следов памяти [4], а его нейроны весьма чувствительны к окислительным повреждениям. Мелатонин, помимо своей нейрогормональной роли, действует в ЦНС как антиоксидант, поскольку обладает способностью перехватывать свободные радикалы, тем самым защищает нейроны от окислительного стресса [5]. У разных линий мышей с врожденной и индуцированной патологией, для которых характерна повышенная продукция активных форм кислорода в тканях, был выявлен нейропротекторный эффект мелатонина [6-8]. Когнитивные функции у этих животных при введении мелатонина в значительной степени восстанавливаются.

*Цель работы* – исследование влияния мелатонина на показатели исследовательского поведения мышей без врожденной патологии.

Эксперименты выполнены на молодых лабораторных мышах весом 27-31 г. Исследовательское поведение мышей оценивали в тесте «открытое поле», по площади которого были равномерно расположены 16 отверстий, предназначенных для выявления специфического компонента исследовательской активности грызунов (норковый рефлекс). Время наблюдения – 3 мин.

Когнитивные способности мышей оценивали по времени прохождения ими «водного лабиринта Морриса» в упрощенном варианте [9]. Для этого использовали небольшой прямоугольный бассейн (50×40×15 см), заполненный забеленной молоком водой с погруженной в нее невидимой платформой (6×7 см), которую помещали стационарно в одном из углов. Мышь выпускали плавать (6 попыток) из центра бассейна и регистрировали время отыскания платформы. Мелатонин вводили внутривентрикулярно в дозе 10 мг/кг.

Наблюдения за поведением мышей в «открытом поле» на 10-20 мин после введения мелатонина показали, что у них не изменяется двигательная активность, но достоверно увеличивается число обследо-

ванных отверстий ( $25,6 \pm 4$  в опыте против  $14,8 \pm 3$  в контроле,  $n=14$ ,  $p < 0,05$ ). Следовательно, у них возрастает исследовательская мотивация. Этот вывод подтверждается результатами, полученными при испытании мышей в «водном лабиринте Морриса». В большинстве попыток (в 5 из 6) животные, подвергнутые воздействию гормона ( $n=8$ ), значительно быстрее находили скрытую платформу.

Вероятно, мелатонин не является гипногенным гормоном для таких животных, как крысы и мыши, а стимулирует их познавательную деятельность [10]. Ранее нами было показано, что мелатонин вызывает эпизоды высокой тета-активности в коре головного мозга крыс [11] и мышей (не опубликовано), а тета-ритм, как известно, является индикатором когнитивных гиппокамп-зависимых процессов в головном мозге [12].

Мелатонин стимулирует исследовательское поведение и способствует пространственному обучению у мышей без свободно-радикальной патологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Skinner D. C., Malpoux B. High melatonin concentrations in third ventricular cerebrospinal fluid are not due to Galen vein blood recirculating through the choroid plexus // *Endocrinology*. – 1999. – Vol. 140. – P. 4399-4405.
2. Naranjo-Rodríguez E. B., Prieto-Gómez B., Reyes-Vázquez C. Melatonin modifies the spontaneous multiunit activity recorded in several brain nuclei of freely behaving rats // *Brain Res. Bull.* – 1991. – Vol. 27. – P. 595-600.
3. Musshoff U., Riewenherm D. et al. Melatonin receptors in rat hippocampus: molecular and functional investigations // *Hippocampus*. – 2002. – Vol. 12 – P. 165-173.
4. Clark R. E., Zola S. M., Squire L. R. Impaired recognition memory in rats after damage to the hippocampus // *J. Neurosci.* – 2000. – Vol. 20. – P. 8853-8860.
5. Reiter R. J., Tan D. X., Fuentes-Broto L. Melatonin: a multitasking molecule // *Prog. Brain Res.* – 2010. – Vol. 181. – P. 127-151.
6. Cheng S., et al. Differential effects of melatonin on hippocampal neurodegeneration in different aged accelerated senescence prone mouse-8 // *Neuro. Endocrinol. Lett.* – 2008. – Vol. 29. – P. 91-99.
7. Silva R. H., Abílio V. C. et al. Role of hippocampal oxidative stress in memory deficits induced by sleep deprivation in mice // *Neuropharmacology*. – 2004. – Vol. 46. – P. 895-903.
8. O'Neal-Moffitt G. et al. Prophylactic melatonin significantly reduces Alzheimer's neuropathology and associated cognitive deficits independent of antioxidant pathways in A $\beta$ PP(swe)/PS1 mice // *Mol. Neurodegener.* – 2015. – Vol. 10. – P. 27.
9. Лильп И.Г. и др. Межлинейные различия в способности к обучению мышей линий 101/НУ и СВА в водном лабиринте (модифицированный тест Морриса) // *Бюлл. эксп. биол. и мед.* – 1997. – Т. 124. – С. 666-668.
10. Fisher S. P., Sugden D. Endogenous melatonin is not obligatory for the regulation of the rat sleep-wake cycle // *Sleep*. – 2010. – Vol. 33. – P. 833-840.
11. Young C. K., McNaughton N. Coupling of theta oscillations between anterior and posterior midline cortex and with the hippocampus in freely behaving rats // *Cereb. Cortex*. – 2009. – Vol. 19. – P. 24-40.
12. Ибрахим М. А., Казакевич В. Б. Мелатонин вызывает изменения ЭКОГ наркотизированных уретаном крыс, сходные с проявлениями парадоксального сна // *Труды БГУ.* – 2012. – Том 7, Ч.1. – С. 150-154.

## **ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СПИРОМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ**

**Карпович Ю.И., Буэль А.И.**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно  
*poluhovich1@gmail.com*

Спирометрия широко применяется в клинической практике, однако в ряде случаев к ее проведению следует относиться с осторожностью. Функциональное исследование лёгких выполняет ряд задач, поставленных клиницистом: диагностика и дифференцированный подход в лечении заболеваний лёгких, оценка тяжести вентиляционных нарушений, контроль эффективности терапии и оптимизация приверженности к лечению пациентов.

Исследование дыхательной функции при ожирении – важный метод для диагностики заболеваний дыхательной системы, но техника и интерпретация ее результатов имеет ряд сложностей.

Нарушения со стороны системы дыхания у пациентов с выраженным ожирением без выявленной бронхолегочной патологии могут быть обусловлены ригидностью грудной клетки, увеличением кифоза грудного отдела позвоночника, ограниченной подвижностью диафрагмы в связи с высоким внутрибрюшным давлением. Повышение последнего ведет к снижению дыхательных объемов и коллабированию альвеол базальных отделов легких. В то же время развивается усиление работы дыхания, что ведет к нарушениям вентиляционно-перфузионных отношений, с высокой частотой регистрируется синдром сонного апноэ [1, 2].

*Целью* нашего исследования стало изучение особенностей показателей спирометрии у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением.

Были обследованы 45 человек, из них 20 пациентов с ожирением (10 мужчин и 10 женщин) и 20 практически здоровых (контрольная группа) без отягощенной наследственности по кардиальной, легочной и эндокринной патологии. Медиана возраста пациентов составила 42,7 лет [36; 45].

Из исследования исключались пациенты с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, анемией, имеющие в анамнезе эндокринную патологию (в виде сахарного диабета), инфаркт миокарда, миокардиты, инсульт, системные заболевания, онкопатологию.

Лабораторное обследование включало оценку липидного профиля крови глюкозы – общий холестерин (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), ХС ЛП высокой плотности (ХС ЛПВП) и триглицериды (ТГ). Определение степени ожирения проводили согласно рассчитанному индексу массы тела. В проведенном клиническом исследовании измерение параметров функции внешнего дыхания проводилось

с помощью автоматизированного спирометра «МАС-1-А» (Республика Беларусь), оценивали объем форсированного выдоха (ОФВ), жизненную емкость легких (ЖЕЛ), индекс Тиффно.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием пакета программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2002, применялись непараметрические методы.

Полученные результаты описаны в таблице.

Таблица – Основная характеристика обследованных пациентов

Показатель	Пациенты с ожирением	Практически здоровые лица
Глюкоза	5,8 [5,3; 5,9]	4,6 [3,8; 4,8]
Общий холестерин	6,3 [5,9; 7,5]	4,5 [4,1; 5,0]
ХС ЛПНП	4,6 [3,1; 4,8]	1,9 [1,8; 2,2]
ХС ЛПВП	0,9 [0,7; 1,3]	1,4 [1,1; 1,5]
ТГ	2,1 [1,8; 2,6]	1,1 [0,8; 1,3]
ОФВ1	61 [60; 68]	76 [71; 78]
Индекс Тиффно	67 [63; 70]	88 [81; 89]
ЖЕЛ	65 [61; 69]	85 [80; 90]
ИМТ	37,1 [34,4; 38,8]	22,9 [21,8; 24,9]

В группе пациентов с ожирением (вторая степень у всех обследованных) выявлен ряд нарушений:

- метаболические нарушения (дислипидемия у 60% пациентов);
- у всех пациентов одной из типичных жалоб была одышка – обнаружена клинически у всех пациентов;
- артериальная гипертензия, 11 стадия, у 100% и снижение показателей спирометрии (ОФВ1 – у 46%, ЖЕЛ – 58%, индекса Тиффно – у 59%).

*Выводы.* Таким образом, анализ функции внешнего дыхания у пациентов с ожирением и артериальной гипертензией выявил следующие патологические изменения:

1. Снижение ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1.
2. Исследование функции легких у пациентов с ожирением и артериальной гипертензией является необходимым перед началом терапии артериальной гипертензии, особенно с включением бета-блокаторов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Somers, V. K., White, D. P., Amin R. Sleep apnea and cardiovascular disease // Circulation. - 2008. – № 118. – P. 1080-1111.
2. Alvarez A. Morbid obesity // 2nd ed. – 2010. – P. 246.

**АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПОЛ И АНТИОКСИДАНТНОЙ  
ЗАЩИТЫ В 12-ПЕРСТНОЙ КИШКЕ КРЫС  
ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ  
ОБТУРАЦИОННОМ ПОДПЕЧЕНОЧНОМ ХОЛЕСТАЗЕ**

**Кизюкевич Л.С., Дричиц О.А., Амбрушкевич Ю.Г., Левэ О.И.,  
Кизюкевич И.Л., Кизюкевич Д.Л., Кулеша К.В., Аверук П.Ю.**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

*kizyukevichl@mail.ru*

Свободнорадикальное окисление липидов сопровождается многими жизненно важными процессами, протекающими в организме: от регуляции активности внутриклеточных ферментов до регуляции нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной системы, скорости апоптоза и экспрессии разных генов, ответственных за синтез белков, необходимых для нормальных физиологических процессов, а также участвующих в развитии патологически измененных структур тканей и органов, что вызывает нарушение их функции.

*Цель исследования* – изучить состояние процессов ПОЛ и антиоксидантной защиты в 12-перстной кишке крыс в динамике экспериментального обтурационного подпеченочного холестаза.

Все эксперименты выполнены в соответствии с Хельсинкской Декларацией о гуманном отношении к животным. В работе использован материал от 66 беспородных белых крыс-самцов массой  $250 \pm 30$  г. Всего было поставлено 4 серии опытов, при этом задействованных в эксперименте животных разделили на четыре группы. У опытных животных 1-й (10 крыс), 2-й (10 крыс), 3-й (9 крыс) и 4-й (7 крыс) групп под эфирным наркозом обтурационный подпеченочный холестаз, продолжительностью 1-, 3-, 10- и 30 суток, соответственно, моделировали путем перевязки общего желчного протока (ОЖП) в его проксимальной части, области впадения в последний долевого печеночного протока. У крыс контрольной группы ( $n=40$ ) производилась ложная операция (ОЖП оставался интактным). По окончании эксперимента в гомогенатах 12-перстной кишки определяли содержание первичных – диеновые конъюгаты [3], и вторичных – малоновый диальдегид [1] – продуктов ПОЛ, а также факторы антиоксидантной защиты: активность фермента антиоксидантной защиты – каталазы [2] и концентрацию основного природного антиоксиданта –  $\alpha$ -токоферола [5]. Статистическую обработку результатов экспериментальных исследований проводили с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Excel» и «Statistica 6.0» для Windows («StatSoft. Inc»). Сравнительный анализ произведен с помощью критерия Манна-Уитни. Для всех проведенных измерений различия между контрольной и опытной группами считались достоверными при двустороннем уровне значимости  $p < 0,05$ , когда вероятность различий была больше или равна 95%.

Проведенные исследования показали, что через 24 часа холестаза в гомогенатах 12-перстной кишки опытных животных значительно возрастает уровень диеновых конъюгатов ( $p < 0,05$ ) и уменьшается активность каталазы ( $p < 0,01$ ), при этом содержание малонового диальдегида и концентрация  $\alpha$ -токоферола не отличается от контрольных величин.

Спустя 72 ч подпеченочного холестаза у выживших опытных крыс (89,5%) содержание в гомогенатах 12-перстной кишки первичных (диеновые конъюгаты) и вторичных (малоновый диальдегид) продуктов ПОЛ, а также концентрация каталазы колеблется в пределах контрольных величин, при этом значительно уменьшается концентрация  $\alpha$ -токоферола ( $p < 0,05$ ).

Через 10 суток эксперимента в гомогенатах 12-перстной кишки опытных крыс продолжается некоторая стабилизация свободнорадикальных процессов – содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ колеблется в пределах контрольных величин, что сопровождается значительным снижением активности каталазы ( $p < 0,05$ ).

В гомогенатах 12-перстной кишки оставшихся в живых (51%) опытных животных с 30-суточным холестазом наблюдаются наиболее выраженные изменения прооксидантно-антиоксидантных процессов: почти в два раза ( $p < 0,05$ ) возрастает уровень малонового диальдегида (мощного ангиотоксина) на фоне значительного уменьшения активности как каталазы ( $p < 0,05$ ), так и концентрации основного природного антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, результаты исследований показали, что по мере увеличения продолжительности холестаза происходят глубокие, идущие в направлении стадии декомпенсации, нарушения процессов метаболизма в оболочках начального отдела тонкого кишечника, потенцирующие формирование полиорганной недостаточности. Активация свободнорадикальных процессов характеризует срыв адаптивных механизмов и опосредует различные проявления повреждающего действия экстремальных факторов [4].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. – 2-е изд. – Мн.: Беларусь, 2002.
2. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк и [др.] // Лабораторное дело. – 1988. - № 1. – С. 16-19.
3. Стальная И. Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных кислот // Современные методы в биохимии / Под. ред. В. Н. Ореховича. – М.: Медицина. – 1977. – С. 63-69.
4. Антиоксиданты в комплексном лечении острого холецистита у больных пожилого и старческого возраста / Г. Л. Феофилов [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1992. – Т. 148, № 1. – С. 16-21.
5. Taylor S. L., Lamden M. P., Tappel A. L. Sensitive fluorometric method for tissue tocopherol analysis // Lipids. – 1976. – Vol. 11, № 7. – P. 530-538.

## АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТОЦИАНОВ КАПУСТЫ КРАСНОКОЧАННОЙ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ, ИНДУЦИРОВАННОМ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ ДИАБЕТОМ У КРЫС

Кирко С.Н.<sup>1</sup>, Кузьмицкая И.А.<sup>1</sup>, Жук О.Н.<sup>1</sup>, Канюка О.П.<sup>2</sup>, Буко В.У.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно

<sup>2</sup>Львовский национальный университет им. И. Франко, Украина

hepatology@bioch.basnet.by

Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе диабета 1 и 2-го типов и его осложнений [1, 2]. Основным источником свободных радикалов – окисляемая глюкоза в ее энедиольной форме. Неферментативное гликозилирование белков и аутоокисление глюкозы приводят к появлению супероксид-аниона и гидроксильного радикала, обуславливающих развитие окислительного стресса. Стратегия угнетения этого процесса предполагает применение ингибиторов гликозилирования, хелаторов и антиоксидантов. Среди последних субстанции растительного происхождения (флавоноиды, антоцианы (АЦ) и др.) обладают наиболее мощным антиоксидантным действием. Повреждение панкреатических  $\beta$ -клеток, вызванное аллоксаном или стрептозотоцином, мощными генераторами свободных кислородных радикалов, широко используемых для моделирования инсулинзависимого диабета, может быть предотвращено экзогенными антиоксидантами. Кроме того, антиоксидантные свойства играют существенную роль в предупреждении сосудистых нарушений и стабильности эритроцитов при диабете.

*Цель работы* – изучить антиоксидантное действие АЦ капусты краснокочанной.

В опыте использовались белые крысы-самки Вистар с массой 230-250 г. Диабет вызывали путём внутрибрюшинного однократного введения стрептозотоцина в дозе 45 мг/кг массы. Оценка интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и белков в крови крыс с диабетом проводилась по содержанию конечных продуктов ПОЛ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС) и карбонильных групп белков, а также по времени гемолиза максимального количества эритроцитов, уровню гликозилирования внутриэритроцитарного гемоглобина и содержания щелочностойкого гемоглобина.

Результаты свидетельствуют о повышении содержания ТБКРС в гемолизатах и лейкоцитах диабетических крыс, соответственно, в 1,8 и 2,6 раза, что указывает на активацию процессов ПОЛ. Время гемолиза максимального количества эритроцитов резко снижалось у диабетических крыс, однако введение АЦ не влияло на этот показатель. В то же время максимальное количество гемолизированных эритроцитов за 0,5 мин снижалось со статистической достоверностью почти в 2 раза только у диабе-

тических крыс, получавших АЦ. При введении экстракта антоцианидинов капусты краснокочанной интенсивность содержания ТБКРС в гемолизатах крови снижается на 82% по отношению к диабетным животным. Показано, что при диабете увеличивается содержание карбонильных групп как основного ( $E=430$  нм), так и нейтрального ( $E=370$  нм) характера в гемолизатах эритроцитов (в 2,9 и 2,6 раза, соответственно) и в лейкоцитах (в 3,4 и 2,3 раза, соответственно) крови крыс по сравнению с контролем. Введение АЦ сопровождалось снижением количества карбонильных групп как основного, так и нейтрального характера в гемолизатах крови, соответственно, на 35% и 36% по сравнению с диабетической группой. Снижение стабильности эритроцитов при диабете связано с гликозилированием внутриэритроцитарного гемоглобина, а также мембранных белков и липидов, что коррелирует с падением уровня гликозилированного гемоглобина, а также со снижением содержания щелочностойкого гемоглобина у диабетических крыс, получавших тестируемую субстанцию, в то время как у крыс с сахарным диабетом его значение резко повышалось (почти в 1,9 раза).

Накопление продуктов ПОЛ приводит к ускорению старения эритроцитов, увеличивает вязкость крови, что в совокупности способствует утолщению базальной мембраны сосудистой стенки, замедлению кровотока в мелких и средних сосудах, нарушению реологических свойств крови, ухудшению микроциркуляции. Некоторые авторы допускают, что липоперекиси участвуют в развитии сосудистых повреждений уже на ранних стадиях развития диабета [3, 4]. По-видимому, продукты ПОЛ тормозят синтез простаглицлина и способствуют развитию гиперкоагуляции, что ускоряет развитие сосудистых повреждений [4]. Конечные продукты ПОЛ приводят к деструктивным изменениям в клетке и накоплению в сосудистой стенке атерогенных липоротейдов [3]. Такие изменения обуславливают хронические осложнения диабета, в частности диабетические ангиопатии. Диабет приводит к выраженному снижению устойчивости эритроцитов к литическому воздействию, что проявляется сдвигом гистограммы процесса гемолиза в сторону коротких промежутков времени. Применение АЦ приводит к существенному повышению стабильности эритроцитарных мембран, при этом наблюдается появление двух популяций эритроцитов: первая популяция обладает устойчивостью, превосходящую устойчивость у диабетических животных, но меньше по сравнению с контрольными животными. Вторая популяция превышает по своей устойчивости стабильность эритроцитов у контрольных животных, что можно объяснить разным уровнем антиоксидантной защиты под воздействием различных компонентов смеси антоцианидинов капусты краснокочанной.

Полученные данные свидетельствуют как о выраженной антиоксидантной активности АЦ, снижающих содержание конечных продуктов перекисного окисления липидов и белков у диабетических животных, так и о способности АЦ предупреждать некоторые сосудистые осложне-

ния диабета, связанные с изменениями структурно-функционального состояния форменных элементов крови.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Буко В. У., Лапшина Е. А., Лукивская О. Я. и др. Коррекция диабета и его осложнений // Наука и инновации. – 2011. – № 5. – С. 17-19.
2. Занозина О. В., Боровков Н. Н., Щербатюк Т. Г. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 3. – С. 104-112.
3. Смирнова О. М., Горельшева В. А. Показатели перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов в лимфоцитах периферической крови в дебюте ИЗСД // Сахарный диабет. – 1999. – № 2. – С. 22-28.
4. Соколов Е. И. Диабетическое сердце. – М.: Медицина, 2002. – 416 с.

### ТЕЛЕМЕТРИЧЕСКАЯ АНАЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ АЭРОБНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА

**Кисляков Ю.Я., Кислякова Л.П., Гуляев В.И.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт аналитического приборостроения Российской академии наук,  
Санкт-Петербург  
*yukisl@rambler.ru*

Энергетический метаболизм биологических объектов в значительной степени характеризуется динамическими процессами потребления  $O_2$  и выделения  $CO_2$ . Для контроля этих процессов разрабатываются специализированные измерительные устройства, в основу которых положены аналитические методы регистрации парциальных давлений этих газов непосредственно в выдыхаемом воздухе в процессе дыхания или в замкнутом пространстве камеры. Эффективность их использования в значительной степени определяется быстродействием сенсорных устройств и возможностью использования беспроводных способов передачи регистрируемой информации в центр ее обработки. Для решения этой проблемы была разработана универсальная измерительная система с телеметрической связью с компьютером, позволяющая одновременно регистрировать парциальные давления  $O_2$  и  $CO_2$  в выдыхаемом воздухе в процессе дыхательного цикла или контролировать динамику содержания этих газов в замкнутом пространстве метаболической камеры для оценки динамики энергетических процессов в организме исследуемого объекта при его свободном поведении, изменениях газовой среды, нагрузках, экстремальных воздействиях и патологических состояниях.

Измерительная система включает сенсорный блок, электронный блок первичных преобразователей выходных сигналов сенсоров, блоки электронного измерителя, микропроцессорного управления, телеметрическую систему связи, компьютерный модуль управления и анализа результатов измерений.

Сенсорный блок содержит модуль регистрации парциального давления  $O_2$  (электрохимический электрод Кларка) и парциального давления  $CO_2$  (метод инфракрасной корреляционной спектроскопии) и температуры.

Модуль телеметрической передачи включает беспроводной миниатюрный передатчик, встроенный в дыхательную маску или метаболическую камеру, беспроводное приемное устройство, встроенное в компьютерный модуль управления и анализа результатов измерений. Эти устройства позволяют осуществлять беспроводную передачу данных от исследуемого объекта в компьютер в лабораторных условиях на расстоянии до 20 м.

Модуль компьютерного управления с помощью микропроцессора обеспечивает калибровку, измерения и расчет исследуемых показателей.

Компьютерный модуль анализа физиологических функций предназначен для оценки параметров газообмена (интенсивность потребления  $O_2$ , выделения  $CO_2$  (мл/мин) исследуемым объектом и в расчете на единицу его веса (мл/кг\*мин)) по динамике регистрируемых парциальных давлений  $O_2$  и  $CO_2$ .

В результате выполненных работ создан универсальный высокоточный быстродействующий комплекс для исследований динамики потребления  $O_2$  и выделения  $CO_2$  человеком или биообъектами при свободном поведении и в замкнутом пространстве метаболической камеры. Использование новых высокочувствительных свето- и фотодиодов в средней инфракрасной области 4,26 мкм, высокоточной микроэлектроники и математической обработки регистрируемых сигналов позволили контролировать изменения уровней  $O_2$  и  $CO_2$  в ходе эксперимента различной продолжительности – от минуты до нескольких часов с допускаемой погрешностью до 0,5 мм рт. ст. для  $O_2$  и 0,2 мм рт. ст. для  $CO_2$ . Применение компьютерных технологий с разработанным программным обеспечением и математическим анализом регистрируемой информации увеличат количество определяемых показателей, качество и эффективность исследований. Беспроводная связь комплекса улучшает его эксплуатационные качества, особенно в экспедиционных условиях.

Для отработки методики измерений и оценки воспроизводимости результатов были выполнены исследования на лабораторных животных – крысах. До начала эксперимента в камере определяли массу тела животных. В процессе эксперимента с первой минуты после введения животного в камеру в течение 1-5 мин. регистрировали динамику парциальных давлений  $O_2$  и  $CO_2$  ( $pO_2$  и  $pCO_2$ ). Эти данные передавались в компьютер и по ним вычислялись параметры газообмена (изменение за время  $\Delta t$  пар-

циальных давлений  $O_2$  и  $CO_2$  ( $\Delta pO_2$  и  $\Delta pCO_2$ ), интенсивности потребления  $O_2$  ( $QO_2$ ) и выделения  $CO_2$  ( $QCO_2$ ) исследуемым объектом, дыхательный коэффициент ( $QCO_2 / QO_2$ ).

Типичные результаты измерений на двух животных (лабораторные крысы) представлены в таблице.

Таблица – Характеристика исследуемых животных

№	вес, г	$\Delta pO_2 / \Delta t$ , мм рт. ст./мин	$\Delta pCO_2 / \Delta t$ , мм рт. ст./мин	$QO_2$ , крысой, мл/мин	$QO_2$ тканевое, мл/кг·мин	$QCO_2$ , крысой, мл/мин	$QCO_2$ тканевое, мл/кг·мин	Дыхат. коэфф. $QCO_2 / QO_2$
1	414	4,66	3,22	7,94	19,25	5,54	13,38	0,7
2	508	5,75	4,67	9,09	17,90	7,45	14,66	0,82

Комплекс использован для исследований интенсивности газообмена у лабораторных животных (крысы) при физических нагрузках (бег на тредмиле) [1], после длительного голодания [2].

Комплекс позволяет непрерывно контролировать динамику  $O_2$  и  $CO_2$  в замкнутом пространстве камеры с искусственной газовой средой, характеризующую интенсивность метаболических процессов при разных состояниях биологических объектов – лабораторных животных, птиц, насекомых, растений, микроорганизмов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kislyakov Yu.Ya., Kislyakova L.P., Zaiceva A.Yu., Gulyaev V. I. Universal mobile analytical complex for research of respiration and gas exchange in man and animals // Физиологичний журнал. – 2013. – Т. 59, № 4. – С. 14-15.
2. Байдюк Е. В., Сакута Г. А., Кислякова Л. П., Кисляков Ю. Я., Оковитый С. В., Кудрявцев Б. Н. Структурно-функциональные характеристики сердца и параметры газообмена у крыс после экспериментального инфаркта миокарда // Цитология. – 2014. – Т. 56, № 10. – С. 735-740.

### **РОЛЬ БРАДИКИНИНА В ОБЕСПЕЧЕНИИ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМЫХ ВАЗОДИЛАТАТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ В УСЛОВИЯХ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ДЕФИЦИТА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО NO**

**Козловский В.И.**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

*vkz45@rambler.ru*

Брадикинин играет важную роль в механизмах эндотелийзависимой регуляции кровоснабжения тканей. Известно, что брадикинин-индуцируемая вазодилатация опосредована эндотелиальными сосудорасширяющими факторами – монооксидом азота (NO) и простаглицлином.

В то же время в условиях эндотелиальной дисфункции, которая проявляется прежде всего дефицитом эндотелиального NO, в механизме сосудорасширяющего эффекта брадикинина доминирующую роль играет так называемый эндотелиальный сосудорасширяющий фактор (ЭГПФ). Роль ЭГПФ могут играть эпоксиэйкозатриеновые кислоты (ЭЭТ), пероксид водорода ( $H_2O_2$ ), сульфид водорода ( $H_2S$ ), ионы  $K^+$ , а также миоэндотелиальные контакты [2]. В экспериментах на изолированных человеческих артериях перикарда показано, что в присутствии эндотелина, который, как известно, способствует нарушению продукции эндотелиального NO, сосудорасширяющий ответ на брадикинин усиливается за счёт увеличения вклада в него ЭГПФ, причём роль последнего в данном случае играет  $H_2O_2$  [3]. В другом исследовании были оценены вазодилаторные реакции на ацетилхолин и брадикинин в сосудах предплечья *in vivo* у здоровых людей и у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (гиперхолестеринемия и сахарный диабет). Установлено, что сосудорасширяющий эффект ацетилхолина опосредован NO и не зависит от ЭГПФ, у пациентов группы риска этот эффект значительно снижен. В то же время брадикинин-индуцированная вазодилатация не различается в двух группах, в механизме ее отмечен значительный вклад ЭГПФ [5].

Нами было показано, что в изолированных сердцах мышей с «нокаутированным» геном эндотелиальной NO-синтазы (eNOS-/- мыши) коронарорасширяющий ответ на брадикинин не отличается от такового у контрольных животных, в то время как NO-зависимая ранняя фаза коронарной вазодилатации, вызванной ацетилхолином, в сердцах животных линии eNOS-/- была на 32,8% меньше, чем у контрольных мышей. В условиях ингибирования продукции NO и простаглицлина прирост коронарного потока, вызванный брадикинином, у eNOS-/- мышей был в 2,03 раза выше в сравнении с контролем. Известно, что брадикинин-индуцированная вазодилатация при нарушении генерации NO и простаглицлина обусловлена ЭГПФ. Полученные нами данные свидетельствуют об особой роли, которую играет брадикинин в условиях дефицита эндотелиального NO, обеспечивая сохранение эндотелийзависимых механизмов регуляции коронарного кровотока посредством активации продукции ЭГПФ.

Одним из важнейших факторов, способствующих дисфункции эндотелия, является окислительный стресс – избыточная продукция активных форм кислорода (АФК), которые инактивируют NO. В наших исследованиях, выполненных на изолированном сердце морской свинки, было показано, что ксантинооксидазный окислительный стресс значительно усиливал коронарорасширяющий ответ на брадикинин, при этом ацетилхолин-индуцированная вазодилатация, напротив, уменьшалась. Потенцирование коронарной вазодилатации, вызванной брадикинином, отмечалось также и в условиях ингибирования образования NO и простаглиц-

лина. Это свидетельствует о том, что механизм данного феномена связан с активацией ЭГПФ-зависимого пути в эндотелии.

Отдельные данные других авторов также подтверждают стимулирующий эффект окислительного стресса на брадикинин-индуцированную вазодилатацию. Так, установлено, что гипероксия способствовала усилению брадикинин-индуцированной вазодилатации на изолированных коронарных артериях свиньи, причём механизм этого феномена был связан с генерацией АФК [8]. Сообщается об усилении венодилатирующего эффекта брадикинина у курильщиков, что также может быть обусловлено окислительным стрессом [7]. Особая роль брадикинина в условиях гиперпродукции АФК в сравнении с другим эндотелийзависимым вазодилататором ацетилхолином продемонстрирована также на изолированных коронарных артериях собаки. На этой модели ксантинооксидазный окислительный стресс ингибировал сосудорасширяющий эффект ацетилхолина, но не изменял брадикинин-индуцированную вазодилатацию [6].

Потенцирование эффектов брадикинина под влиянием окислительного стресса имеет значение не только для сохранения механизмов регуляции перфузии тканей. Показано, что данный пептид предупреждает развитие старения эндотелиальных клеток [4] и кардиомиоцитов [1] под влиянием окислительного стресса.

Таким образом, приведённые данные свидетельствуют о ключевой роли брадикинина в эндотелийзависимой регуляции перфузии тканей в условиях окислительного стресса и дефицита эндотелиального NO.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Dong R., Xu X., Li G. et al. Bradykinin inhibits oxidative stress-induced cardiomyocytes senescence via regulating redox state // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 10. – e77034.
2. Féletou M., Vanhoutte P.M. EDHF: an update // Clin. Sci. (Lond). – 2009. – Vol. 117, № 4. – P. 139-155.
3. Leurgans T.M., Bloksgaard M., Brewer J.R. et al. Endothelin-1 shifts the mediator of bradykinin-induced relaxation from NO to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in resistance arteries from patients with cardiovascular disease // Br. J. Pharmacol. – 2016. - (электронная публикация, предваряющая печатную).
4. Oeseburg H., Iusuf D., van der Harst P. et al. Bradykinin protects against oxidative stress-induced endothelial cell senescence // Hypertension. – 2009. – Vol. 53, № 2. – P. 417-422.
5. Ozkor M.A., Murrow J.R., Rahman A.M. et al. Endothelium-derived hyperpolarizing factor determines resting and stimulated forearm vasodilator tone in health and in disease // Circulation. – 2011. – Vol. 123, № 20. – P. 2244- 2253.
6. Secombe J.F., Pearson P.J., Schaff H.V. Oxygen radical-mediated vascular injury selectively inhibits receptor-dependent release of nitric oxide from canine coronary arteries // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1994. – Vol. 107, № 2. – P. 505-509.
7. Vajo Z., Szekacs B., McDonald M.H. Paradoxically enhanced bradykinin-induced venodilation in young, healthy, short-term smokers // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1999. – Vol. 34, № 2. – P. 316-319.

8. Wong P.S., Roberts R.E., Randall M.D. Hyperoxic gassing with Tiron enhances bradykinin-induced endothelium-dependent and EDH-type relaxation through generation of hydrogen peroxide // Pharmacol Res. – 2015. – Vol. 91. – P. 29-35.

## ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЕ СОСТОЯНИЕ НА ФОНЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

**Конюх Е.А., Гуляй И.Э.**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

*lekon73@gmail.com*

Современные данные подтверждают важную роль процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) в повреждении почечных структур [1]. Исследование процесса свободнорадикального окисления ведется и в педиатрической нефрологии, в том числе и при гломерулонефрите (ГН) [2]. В анализируемой литературе приводятся доводы о том, что повышение уровня показателей ПОЛ может служить предиктором прогрессирования заболеваний почек [3], поэтому коррекция показателей прооксидантно-антиоксидантного состояния является важным фактором, влияющим на течение и прогрессирование ГН.

*Цель исследования* – определить влияние стандартной терапии гломерулонефрита на показатели прооксидантно-антиоксидантного состояния у детей.

В обследование были включены 23 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет, находившихся на лечении в соматическом отделении УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница» по поводу ГН: группа I (n=12) – дети с острым ГН (ОГН), группа II (n=11) – с хроническим (ХГН). Об интенсивности процессов ПОЛ судили по уровню диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) крови, определяемых спектрофотометрически. Активность АОЗ оценивали по активности каталазы эритроцитов, содержанию  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -ТФ) и глутатиона (ГТ) крови.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0 для Windows. Достоверными считали различия между группами при значениях  $p < 0,05$ .

При оценке динамики уровня ДК крови на фоне лечения острого и хронического ГН статистически значимых различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Так, у пациентов с ОГН содержание ДК в эритроцитах составляло 8,5 (8,2–18,2) Ед/мл при поступлении и 7,2 (1,1–21,1) Ед/мл при выписке ( $p = 0,09$ ), в плазме крови 1,4 (0,9–2,2) Ед/мл и 0,8 (0,4–1,3) Ед/мл, соответственно ( $p = 0,2$ ). При ХГН уровень ДК в эритроцитах был 7,4 (3,6–22,0) Ед/мл при поступлении и 15,0 (8,0–22,6) Ед/мл при выписке ( $p = 1,0$ ), в плазме крови – 1,8 (1,2–2,4) Ед/мл и 2,9 (1,4–4,4) Ед/мл, соответственно ( $p = 0,5$ ).

Проведен сравнительный анализ уровня вторичных продуктов ПОЛ при поступлении в стационар и при выписке. У детей с ОГН при выписке из стационара содержание МДА в эритроцитах составило 18,9 (9,5-32,6) мкмоль/л, в плазме крови – 1,6 (1,2-2,3) мкмоль/л, что достоверно не отличалось от уровня аналогичного показателя при поступлении ( $p=0,4$  и  $p=0,9$ , соответственно). В подгруппе детей с ХГН на фоне лечения концентрация МДА в эритроцитах составляла 14,1 (9,2-17,2) мкмоль/л, в плазме крови – 1,7 (1,0-2,3) мкмоль/л. Следует отметить широкий диапазон уровня МДА в крови пациентов, в связи с чем не установлено значимого изменения содержания МДА на фоне проводимой в стационаре терапии ( $p=0,1$  и  $p=0,7$ , соответственно).

В процессе исследования изучена также динамика содержания  $\alpha$ -ТФ в крови пациентов при проведении терапии. Отмечено статистически значимое увеличение уровня  $\alpha$ -ТФ в эритроцитах крови при остром течении заболевания: 0,5 (0,3-1,0) мкмоль/л и 1,0 (0,7-3,9) мкмоль/л, соответственно,  $p=0,03$ . В плазме крови содержание его не изменилось: 6,4 (1,5-10,1) мкмоль/л при поступлении и 4,8 (2,5-7,1) мкмоль/л при выписке ( $p=0,9$ ). При хроническом течении процесса достоверных данных не получено ( $p>0,05$ ).

На фоне проводимой терапии активность каталазы у пациентов подгруппы I практически не изменилась: при поступлении – 24,8 (21,3-29,8) ммоль  $H_2O_2$ /мин/г Hb, при выписке – 24,1 (22,2-25,1) ммоль  $H_2O_2$ /мин/г Hb ( $p=0,4$ ). Аналогичная картина наблюдалась и у детей подгруппы II, где ее активность при поступлении была 25,0 (23,3-27,2) ммоль  $H_2O_2$ /мин/г Hb, при выписке – 23,9 (21,9-26,3) ммоль  $H_2O_2$ /мин/г Hb ( $p=0,2$ ).

Динамическое исследование концентрации ГТ при выписке из стационара показало отсутствие достоверного изменения уровня этого показателя на фоне проводимой терапии в обеих подгруппах пациентов. У детей с ОГН уровень ГТ при поступлении составлял 7,2 (4,8-9,6) мкмоль/л, при выписке – 6,5 (4,7-9,6) мкмоль/л ( $p=0,9$ ). При хроническом течении заболевания – 6,2 (5,2-9,9) мкмоль/л и 9,1 (5,6-10,1) мкмоль/л, соответственно ( $p=0,6$ ).

Анализ полученных данных свидетельствует об отсутствии положительной динамики показателей ПОЛ и АОЗ на фоне стандартной терапии ГН и диктует необходимость поиска средств коррекции выявленных изменений с учетом их назначения в наиболее ранние сроки от начала клинико-лабораторных проявлений заболевания.

Таким образом, на фоне терапии ОГН выявлено повышение уровня  $\alpha$ -ТФ в эритроцитах крови. Не установлено изменения активности каталазы эритроцитов, уровней ГТ и  $\alpha$ -ТФ плазмы крови при ОГН и ХГН, а также содержания  $\alpha$ -ТФ в эритроцитах крови у детей с ХГН при проведении стандартной терапии. Проведение патогенетической и базисной

терапии достоверно не влияет на показатели ПОЛ у пациентов обеих подгрупп.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние антиоксидантной терапии на перекисное окисление липидов и фосфолипиды крови больных с хроническим гломерулонефритом / А. И. Куликова [и др.] // Нефрология. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 28-33.

2. Конюшевская А. А. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при остром гломерулонефрите у детей, проживающих в экологически неблагоприятном регионе // Здоровье ребенка. – 2011. – Т. 30, № 3. – С. 23-27.

3. Swaminathan S., Shah S. V. Novel approaches targeted toward oxidative stress for the treatment of chronic kidney disease // Cur. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2008. – Т. 2, № 17. – P. 143-148.

### ИЗОБРЕТЕНИЯ СОТРУДНИКОВ ГРОДНЕНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В ОБЛАСТИ ИЗУЧЕНИЯ СИСТЕМНЫХ МЕХАНИЗМОВ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА

**Королёв П.М.**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

*korpet@mail.ru*

Одним из важных научных направлений, разрабатываемых в Гродненском государственном медицинском университете (ГрГМУ), является изучение системных механизмов транспорта кислорода.

В 1982 г. под руководством проф. М. В. Борисюка в ГрГМУ была создана научная школа «Системные механизмы транспорта кислорода». С 1997 г. и по настоящее время руководителем указанной научной школы, объединяющей сотрудников ряда кафедр университета, выполняющих исследования, связанные с ее тематической направленностью, является профессор В.В. Зинчук. [1].

Начиная с 1985 г., на базе ГрГМУ регулярно проводились всесоюзные и республиканские научные совещания, симпозиумы, пленумы, форумы и конференции, в работе которых принимали участие ведущие специалисты в области изучения системы транспорта кислорода.

Известно, что одним из важных критериев, определяющих признание научного коллектива, является его изобретательский потенциал, способствующий формированию международного имиджа.

В этой связи целью настоящей работы стал анализ изобретательской активности сотрудников ГрГМУ в области изучения разных аспектов системы транспорта кислорода.

Глубина проведенного патентного поиска охватывает период с 2006 по 2015 гг.

В качестве источника информации были использованы базы данных изобретений Национального центра интеллектуальной собственности Республики Беларусь (<http://www.belgopatent.org.by/>) [2].

Анализ полученных результатов показал, что за период исследования сотрудники ГрГМУ получили 16 патентов, касающихся изучения разных аспектов функционирования системы транспорта кислорода.

Ниже представлен полный перечень указанных изобретений с приведением названий, номеров и дат публикации патентов, а также их авторов/соавторов.

1. Способ лечения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. – Патент № **8459BY**/ 2006.08.30/ Мармыш Г. Г., Зинчук В. В., Бухрис Слим бен Мохамед.

2. Средство, нормализующее прооксидантно-антиоксидантный баланс и функциональное состояние печени при ишемии-реперфузии. – Патент № **11175BY**/ 2008.10.30/ Ходосовский М.Н.

3. Средство для коррекции прооксидантно-антиоксидантного баланса и функционального состояния печени при ишемии-реперфузии. – Патент № **12584BY**/ 2009.10.30/ Ходосовский М. Н.

4. Средство, увеличивающее сродство гемоглобина к кислороду при ишемии-реперфузии печени. – Патент № **14188BY**/ 2011.04.30/ Ходосовский М. Н., Зинчук В. В.

5. Средство для снижения проявлений окислительного стресса, вызванного введением липополисахарида E.coli, у млекопитающего. – Патент № **15877BY**/ 2012.06.30/ Шульга Е. В., Зинчук В. В.

6. Средство для предупреждения гипергомоцистеинемии. – Патент № **17030 BY**/2013.04.30/ Наумов А. В., Зинчук В. В., Дорошенко Е. М., Шульга Е. В.

7. Средство, повышающее сродство гемоглобина к кислороду в крови. – Патент № **17264BY**/ 2013.06.30/ Шульга Е. В., Зинчук В. В.

8. Способ моделирования гипергомоцистеинемии у кролика в эксперименте. – Патент № **17665BY**/ 2013.10.30/ Наумов А. В., Зинчук В. В., Дорошенко Е. М., Шульга Е. В.

9. Способ оценки риска рецидивирования фибрилляции предсердий при проведении антиаритмической терапии. – Патент № **18183 BY**/ 2014.04.30/ Снежицкий В. А., Дешко М. С., Стемпень Т. П., Снежицкая Е. А., Рубинский А. Ю., Мадекина Г. А., Денисович В. Л.

10. Применение ишемического preconditionирования для улучшения кислородтранспортной функции крови при ишемии-реперфузии печени. – Патент № **18417BY**/ 2014.08.30/ Ходосовский М. Н., Зинчук В. В.

11. Способ оценки динамики кислородтранспортной функции кро-

ви. – Патент № 18469 ВУ/ 2014.08.30/Снежицкий В. А., Дешко М. С., Стемпень Т. П., Белюк Н. С.

12. Способ оценки уровня функциональной подготовленности организма человека. – Патент № 18814 ВУ/2014.12.30/ Зинчук В.В., Жадько Д.Д.

13. Способ определения показателя ингибирования коронаро-расширяющего ответа на АДФ 8-сульфофенил-теофиллином в изолированном сердце мыши для оценки аденозин-генерирующей способности сердца. – Патент № 19184 ВУ/2015.06.30/Козловский В. И., Зинчук В. В.

14. Способ повышения уровня оксида азота в организме человека. – Патент № 19328 ВУ/2015.08.30/Зинчук В. В., Жадько Д. Д.

15. Способ оценки устойчивости организма к стресс-индуцирующим факторам. – Патент № 19575ВУ/2015.10.30/Зинчук В. В., Жадько Д. Д.

16. Средство для повышения сродства гемоглобина к кислороду в крови. – Патент № 19663 ВУ/2015.12.30 /Зинчук В. В., Степура Т.Л.

Наиболее активное участие в разработке изобретений по теме исследования за указанный выше период принимали сотрудники кафедр нормальной физиологии, 1-й и 2-й кафедр внутренних болезней, фармакологии, патологической физиологии, физического воспитания и спорта.

Приведенные выше сведения являются подтверждением достаточно высокой изобретательской активности сотрудников ГрГМУ, направленной на изучение системных механизмов транспорта кислорода», и могут представлять интерес для специалистов, работающих в указанной области исследований.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Научные школы Гродненского государственного медицинского университета: монография / под. ред. В. А. Снежицкого, В. В. Зинчука. – Гродно: ГрГМУ, 2013. – 314 с.

2. Национальный центр интеллектуальной собственности (Белгоспатент). Базы данных объектов промышленной собственности – [Электронный ресурс]. – 2016. – Режим доступа: <http://www.belgopatent.org.by/> – Дата доступа: 20.03.2016.

### ОТРАЖЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ПАТЕНТАХ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

Королёв П.М.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

*korpet@mail.ru*

Разные аспекты изучения оксидативного стресса (ОС) и его важной роли в развитии заболеваний широко освещены в большом количестве научных публикаций и обзоров [1].

Только в англоязычной поисковой системе базы данных медицинских и биологических публикаций Национальной медицинской библиотеки США (PubMed) представлено более 151 тыс. научных статей по теме исследования.

Однако в литературе не отражена изобретательская активность по указанной проблеме в странах мирового сообщества.

Цель работы заключалась в изучении динамики патентования изобретений, касающихся ОС, по годам в аспекте выявления уровня изобретательской активности в странах мирового сообщества, ведущих заявителей (фирм и организаций) и отдельных авторов.

Для реализации поставленной цели был осуществлен патентный поиск с помощью поисковой системы PATENTSCOPE, созданной Всемирной организацией интеллектуальной собственности [2].

Указанная система обеспечивает доступ к международным патентным документам (ПД) в соответствии с Договором о патентной кооперации (РСТ), Европейского патентного ведомства (ЕРО), Евразийской патентной организации (ЕАРО), Африканской региональной организации интеллектуальной собственности (ARIPO), а также к ПД из региональных и национальных фондов.

В базах данных PATENTSCOPE содержится более 50 миллионов ПД, включая 2,9 млн опубликованных международных заявок (РСТ) на изобретения из 187 государств мира.

Глубина проведенного исследования охватывает 10-летний период с 2006 г. по 2015 г.

Ключевые слова для поиска: oxidative stress.

Количественная характеристика динамики патентования по годам за весь период исследования представлена в таблице.

Таблица – Динамика патентования изобретений, касающихся оксидативного стресса, по годам

Годы	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Количество патентов	185	202	240	244	266	256	238	268	296	277

Анализ данных таблицы дает основание считать, что изобретательская активность по проблеме ОС за 10-летний период исследования была на достаточно высоком уровне: суммарное количество ПД составило 2472, наибольшее количество ПД (296) было зарегистрировано в 2014 г., наименьшее количество (185) – в 2006 г.

В десятку ведущих стран мирового сообщества, имеющих наибольшее количество патентов по теме исследования, входят США – 991, РСТ – 791, ЕРО – 496, Китай – 343, Корея – 256, Япония – 112, Мексика – 60, РФ – 57, Великобритания – 34.

Лидирующее положение по количеству патентов (991) занимают США, существенно опережая по данному показателю другие страны.

В международные патентные ведомства (РСТ и ЕРО) было подано 1287 заявок на изобретения, что составляет 36,6% от общего числа ПД (3512) за период исследования.

Эти сведения указывает на сравнительно высокий уровень востребованности запатентованных технических решений на международной арене и заинтересованности в их практическом использовании.

Наибольшее количество ПД по теме исследования имеют заявители из США: Nitromed Inc. – 53, Edison Pharmaceuticals Inc. – 23, The Regents of the University of California – 19, The Johns Hopkins University – 17. Исследовательская компания Vasogen Ireland Limited (Ирландия) имеет 19 патентов.

Среди авторов изобретений, имеющих наибольшее количество патентов, следует отметить группу изобретателей из США: Garvey D.S. – 61, Eller M., Gilcrest B.A. и Goldstein G.A. имеют по 10 патентов. Автором 11 патентов является Guo Zhiqiang (Китай).

В процессе анализа массива ПД установлено, что наиболее часто изобретения по теме исследования патентовались по индексам Международной патентной классификации А61К (Лекарства и медикаменты для терапевтических целей) и А61Р (Терапевтическая активность химических соединений или лекарственных препаратов).

Таким образом, приведенная выше информация даёт основание считать, что проблема исследования ОС находится в сфере пристального внимания изобретателей в странах мирового сообщества.

Результаты данного исследования могут представлять интерес для широкого круга научных работников, изобретателей и специалистов, занимающихся исследованием разных аспектов проблемы ОС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Gupta R. K., Patel A. K., Shah N. et al. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2014. – Vol. 15, № 11. – P. 4405-4409.
2. Search International and National Patent Collections [Electronic resource] / World Intellectual Property Organization. – 2016. – Mode of access: <http://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf> – Date of access: 20.03.2016.

## КОМПЛЕКСЫ ПОЛИФЕНОЛОВ С ИОНАМИ МЕТАЛЛОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЙ

Костюк В.А., Потапович А.И., Полюхович Г.С.,  
Костюк Т.В., Будько А.К.

Белорусский государственный университет, Минск  
*kostyuk@bsu.by*

Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют об эффективности терапевтического использования супероксиддисмутазы (СОД) – ключевого фермента антиокислительной защитной системы – для лечения и профилактики свободнорадикальных патологий, в том числе ишемических и реперфузионных повреждений ряда органов. Однако существуют объективные причины, ограничивающие возможность применения СОД в качестве лекарственного препарата. Поэтому актуальным является получение аналогов фермента, которые, обладая высокой антирадикальной активностью в отношении анион-радикала кислорода, лишены недостатков, присущих макромолекулам. Известно, что ряд низкомолекулярных соединений, имеющих в своем составе ионы переходных металлов, обладают свойствами СОД. Используя абсорбционную спектроскопию и метод конкурентного замещения, показано, что устойчивые комплексы, содержащие переходные металлы ( $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ), могут быть получены на основе природных полифенолов: рутина, дигидрокверцетина, (-) эпикатехина, вербаскозида.

Установлено, что такие комплексы – значительно более эффективные ловушки кислородных радикалов, чем исходные лиганды. Высокая антирадикальная активность комплексов полифенолов с металлами обусловлена наличием в их структуре дополнительного супероксиддисмутирующего центра, которым является ион металла, способный принимать и передавать электроны на анион-радикал кислорода. Вместе с тем ионы металлов сохраняют способность разлагать пероксид водорода по механизму Фентона, т. е. путем гомолиза связи О-О. Образующийся в этом случае гидроксильный радикал «сайт-специфически» окисляет полифенольный лиганд, который в данном случае выполняет роль «жертвенного» антиоксиданта, защищающего окружающие биомолекулы. Благодаря сочетанию СОД и пероксидазной активности, комплексы полифенолов с металлами значительно лучше, чем свободные лиганды, защищают от повреждения хризотил-асбестом нейтрофилы, перитонеальные макрофаги и эритроциты.

Детальное исследование биологической активности металлокомплексов рутина и эпикатехина *in vivo* было проведено на модели острого повреждения печени с использованием гепатотоксина тиоацетамида

(ТАА). Введение ТАА в субтоксичной дозе вызывает в печени развитие окислительного стресса, приводящего к инактивации ферментов антиоксидантной защиты: СОД, глутатионпероксидазы I и II, глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы и повреждению гепатоцитов, о чем свидетельствует значительное увеличение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) в плазме крови. Металлокомплексы полифенолов оказывали выраженный защитный эффект, достоверно снижая плазматический уровень ЛДГ и АлАТ и нормализуя уровень экспрессии и активность антиоксидантных ферментов.

Фармакологический потенциал металлокомплексов полифенолов исследовался также на экспериментальных моделях патологий, для которых характерным признаком является повышенная продукция биорадикалов и развитие окислительного стресса. Установлено, что металлокомплексы рутина и эпикатехина оказывают эффективное антисудорожное действие при моделировании травматической эпилепсии и проявляют высокую антиаритмическую активность в условиях реперфузионного нарушения ритма сердца. В последнем случае экспериментальная ишемия миокарда создавалась путем окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии. После снятия лигатуры, начиная с первой минуты реперфузии, наблюдалось возникновение выраженной желудочковой аритмии, в том числе трепетание (встречаемость 80%) и фибриляция (почти 60%). Установлено, что комплекс медь-рутин при внутривенном введении в дозе 2 мг/кг практически полностью предотвращает развитие желудочковых аритмий уже на второй минуте реперфузии и действует более эффективно, чем СОД.

Известно, что природные полифенольные соединения обладают противовоспалительным действием, которое в значительной степени обусловлено их антиоксидантными свойствами. Поскольку антиоксидантный потенциал металлокомплексов существенно выше, чем соответствующих свободных лигандов, представляло интерес выяснить, как хелатирование ионов металлов влияет на противовоспалительные свойства полифенолов. Для моделирования паракринной воспалительной реакции *in vitro* культивируемые клетки сосудистого эндотелия человека (HUVEC) обрабатывали бактериальным липополисахаридом (ЛПС). О выраженности воспалительного ответа судили по степени экспрессии ключевых медиаторов воспаления, которую оценивали на уровне мРНК с помощью ПЦР в реальном времени и на белковом уровне, используя твердофазный иммуноферментный анализ. Установлено, что комплексообразование с ионами металлов существенно усиливает противовоспалительную активность полифенолов. В частности, комплекс рутин-железо (II) подавлял ЛПС-индуцированную экспрессию провоспалительных цитокинов – ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8 и ключевого фермента системы синтеза про-

стагландинов – циклооксигеназы 2 в концентрации, при которой свободный лиганд был неэффективен.

Таким образом, результаты, полученные *in vitro* и *in vivo*, свидетельствуют, что металлокомплексы полифенолов являются перспективными соединениями для создания новых средств профилактики и терапии свободнорадикальных патологий разной этиологии и локализации.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННОГО ГИПЕРОКСИЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Котович И.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск  
*kotovichil@bsmu.by*

Гипероксия является одним из факторов, провоцирующих развитие у детей тяжелой хронической патологии – бронхолегочной дисплазии (БЛД). Эффективные способы предотвращения развития БЛД в настоящее время отсутствуют, в связи с этим изучение метаболических нарушений в легких, вызванных гипероксией, и возможности их коррекции – весьма актуальная задача. Проведенные нами ранее эксперименты показали, что свободнорадикальное окисление является важным механизмом повреждения легких, приводящим к развитию структурных и молекулярных нарушений у новорожденных животных, сходных с таковыми при БЛД [1]. N-ацетилцистеин (как сам по себе, так и в качестве предшественника глутатиона) обладает антиоксидантным действием [4], что позволяет считать его перспективным средством для предотвращения повреждения легких в условиях оксидантного стресса, вызванного гипероксией.

*Цель исследования:* изучить влияние водной и липосомной форм N-ацетилцистеина (N-АЦ) на продукцию активных форм кислорода и азота, активность антиоксидантов и содержание продуктов окислительной модификации белков и липидов в бронхоальвеолярной жидкости в условиях экспериментальной гипероксии.

Эксперименты проводили с использованием новорожденных морских свинок. Были сформированы следующие группы: «контроль», «гипероксия», «гипероксия + N-АЦ водный», «гипероксия + N-АЦ липосомный». Животных опытных групп подвергали гипероксии (70% O<sub>2</sub>), контрольные животные дышали обычным воздухом. Длительность наблюдения составляла 14 суток.

Препараты N-АЦ (20% раствор для ингаляций (Белмедпрепараты, Беларусь), или свежеприготовленную смесь мультиламеллярных липо-

сом, содержащих N-АЦ и L- $\alpha$ -дипальмитоилфосфатидилхолин) вводили ингаляционно из расчета 250 мг N-АЦ /кг с использованием компрессорного небулайзера 1 раз в два дня. В качестве материала для исследования использовали бронхоальвеолярную лаважную жидкость (БАЛЖ). Интенсивность продукции активных форм кислорода (АФК) клетками БАЛЖ изучали с помощью люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ). Спектрофотометрическими методами определяли в БАЛЖ уровень нитрит-ионов, активность глутатионпероксидазы (ГП), супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, содержание небелковых SH-соединений, карбонильных производных аминокислот в белках, продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРП), диеновых конъюгатов (ДК) и оснований Шиффа (ОШ).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10,0. Данные представлены в виде медианы и интерквартильных размахов (25%-75%).

На фоне введения водного раствора N-АЦ интенсивность генерации АФК клетками БАЛЖ при адгезии была ниже, чем в группе «гипероксия», в 1,9 раза ( $p < 0,05$ ); показатели ЛЗХЛ клеток в ответ на введение липополисахарида и латекса не отличались от группы контроля. Концентрация нитрит-ионов в БАЛЖ после ингаляционного введения N-АЦ составила 0,25 (0-0,79) мкмоль/л, что соответствует уровню контрольной группы (0,3 (0,16-0,57) мкмоль/л) и превышает показатели группы «гипероксия» (0,08 (0-0,18) мкмоль/л,  $p < 0,05$  по сравнению с контролем). Активности СОД и каталазы достоверно не изменялись под влиянием гипероксии и N-АЦ. В группе «гипероксия» отмечалось снижение уровня небелковых SH-соединений в БАЛЖ, который составил 75,8 (36,7-121,3) нмоль/мг белка (по сравнению с 111,7 (60,2-178,6) нмоль/мг белка в группе «контроль»,  $p < 0,05$ ), а также снижение активности ГП (в 3,2 раза) и достоверный рост уровней ДК, ТБКРП и ОШ. Введение водного раствора N-АЦ на фоне гипероксии предотвращало развитие этих изменений, при этом концентрации продуктов ПОЛ, небелковых SH-соединений и активность ГП соответствовали контрольным значениям.

Установлено, что эффекты от введения липосом с N-АЦ в целом сходны с таковыми от водного раствора N-АЦ, но по ряду параметров превосходят их по интенсивности. Так, в группе «гипероксия + N-АЦ липосомный» уровень ДК и ТБКРП был ниже показателей контрольной группы ( $p < 0,05$ ); содержание нитрит-ионов в БАЛЖ составило 1,0 (0,9-1,1) мкмоль/л, что достоверно превысило уровень контроля. Полученные результаты согласуются с имеющимися данными о более выраженном эффекте липосомной формы N-АЦ по сравнению с конвенциональной в модельных экспериментах острого повреждения легких [2, 3].

Таким образом, в условиях гипероксии водная и липосомная формы N-АЦ в равной степени способствуют снижению продукции АФК, нормализации уровня SH-соединений и активности глутатионпероксидазы, значительному уменьшению относительного содержания продуктов ПОЛ в БАЛЖ. Влияние липосомной формы N-АЦ на уровень нитрит-ионов можно расценить как чрезмерное, поскольку полученные данные достоверно превышают значения группы контроля.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Таганович А. Д., Анищенко С. Л., Котович И. Л. и др. Морфологическое обоснование повреждения легких новорожденных морских свинок свободными радикалами и его коррекции // Пульмонология. - 2013. - № 6. – С. 57-64.
2. Fan J., Shek P. N., Suntres Z. E. et al. Liposomal antioxidants provide prolonged protection against acute respiratory distress syndrome // Surgery. – 2000. – Vol. 128, № 2. – P. 332-338.
3. Mitsopoulos P., Omri A., Alipour M. et al. Effectiveness of liposomal-N-acetylcysteine against LPS-induced lung injuries in rodents // Int. J. Pharmaceut. – 2008. – Vol. 363, № 1-2. – P. 106-111.
4. Santus P., Corsico A., Solidoro P. et al. Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine // COPD. – 2014. – Vol.11. – P.705-717.

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

**Кузнецов В. И., Белявский Н. Н., Солкин А. А.**

Витебский государственный медицинский университет, Витебск

*kuznetsov47@mail.ru*

В развитых странах мира цереброваскулярные болезни являются второй или третьей причиной смертности после сердечно-сосудистых заболеваний и рака, а также основной причиной длительной инвалидизации пациентов. Проблема острых нарушений мозгового кровообращения актуальна и для Республики Беларусь, где каждый год регистрируется около 27 тысяч новых случаев заболевания инсультом. Основное место в комплексном лечении ишемического инсульта в восстановительном периоде занимают лекарственные средства патогенетического действия: нейропротекторы, средства, улучшающие мозговое кровообращение, дезагреганты. Однако у некоторых пациентов имеют место непереносимость лекарственных средств, побочное действие и даже аллергические реакции. Поэтому разработка новых эффективных методов лечения

сосудистых заболеваний головного мозга остается одной из актуальных задач практического здравоохранения.

Было показано, что одним из таких методов может быть метод гипоксического прекондиционирования, который воспроизводят путем периодического дыхания газовыми смесями, обедненными кислородом, в виде интервальной нормобарической гипокситерапии (ИНГ) [1, 2, 3].

*Цель исследования* – определить влияние интервальной нормобарической гипокситерапии на неврологическое функциональное состояние пациентов после ишемического инсульта.

ИНГ была применена в комплексном лечении наряду с медикаментозной патогенетической терапией у 60 пациентов с ишемическим инсультом спустя 3-8 мес. от момента острого нарушения кровообращения (47 пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне и 13 – в вертебрально-базилярном бассейне). Контрольную группу составили 70 пациентов с ишемическим инсультом в восстановительном периоде (45 пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне и 25 – в вертебрально-базилярном бассейне), получавших стандартную терапию. Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту и степени выраженности клинической симптоматики.

Для нейропсихологического обследования пациентов применялись опросники САН (оценка самочувствия, активности, настроения) и Бека для оценки депрессии. Также использовались шкалы NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) и HSS (Hemispheric Stroke Scale) для оценки неврологического статуса. Процедура ИНГ: в течение 5 минут пациенты вдыхали гипоксическую газовую смесь с 12% содержанием кислорода. Затем следовал 5-минутный интервал, во время которого пациенты дышали атмосферным воздухом. Один сеанс ИНГ включал 6 таких циклов. Курс лечения состоял из 12-15 сеансов, которые проводили ежедневно.

При оценке степени моторных нарушений по шкале HSS у пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне, которые получали комплексную терапию с использованием ИНГ, наблюдалось уменьшение выраженности пареза в пораженной верхней конечности на 32,9% ( $p < 0,01$ ), нижней конечности – на 32,1% ( $p < 0,01$ ). В группе пациентов, получавших только стандартную терапию, отмечалось улучшение двигательной функции в паретичной верхней конечности только на 4,6% ( $p = 0,04$ ), в нижней конечности достоверной положительной динамики не наблюдалось.

Степень выраженности сенсорных нарушений (поверхностной чувствительности) по шкале HSS у пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне под влиянием ИНГ снижалась на 29,2% (с 1,4 до 0,9 балла) ( $p = 0,001$ ), а при стандартной терапии достоверной динамики не выявлено.

У пациентов после перенесенного ишемического инсульта в каротидном и вертебрально-базилярном бассейне при применении ИНГ происходило восстановление речи: улучшались показатели понимания речи с 0,6 до 0,1 баллов ( $p=0,04$ ), названия предметов – с 1,7 до 0,8 баллов ( $p<0,01$ ), повторения слов и фраз с 1,6 до 0,8 баллов ( $p = 0,02$ ), беглости речи – с 1,0 до 0,4 баллов ( $p<0,01$ ). Степень дизартрии снижалась с 0,5 до 0,2 баллов ( $p = 0,03$ ). При применении стандартной терапии достоверного улучшения речи по шкале HSS не отмечалось.

Под влиянием ИНГ у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярном бассейне выявлено улучшение походки по шкале HSS на 43,3% (с 2,3 до 1,3 балла) ( $p=0,02$ ), а также уменьшение степени выраженности атаксии по шкале NIHSS в конечностях на 49,6% (с 1,3 до 0,7 балла) ( $p=0,03$ ). В группе пациентов, получавших стандартную терапию, достоверного улучшения походки и уменьшения степени атаксии не наблюдали.

У пациентов контрольной группы, получавших стандартную терапию, выраженность депрессивной симптоматики по опроснику Бека после лечения снижалась на 21,4% ( $p<0,01$ ), а в группе пациентов, получавших дополнительно ИНГ, снижение степени депрессивной симптоматики составляло 62,5% ( $p<0,05$ ), то есть выраженность депрессии была на 41,1% меньше по сравнению с группой контроля.

По данным опросника САН, в контрольной группе показатели самочувствия улучшились на 8,6% ( $p<0,01$ ). У пациентов с ишемическим инсультом в восстановительном периоде, прошедших курс ИНГ, выявлено более значительное улучшение самочувствия – на 18% ( $p<0,05$ ). В контрольной группе при применении стандартной терапии не выявлено статистически значимых изменений активности и настроения, по данным опросника САН. В то время как в группе с использованием ИНГ к концу курса лечения улучшались показатели активности на 18,4% ( $p<0,05$ ) и настроения – на 11,4% ( $p<0,05$ ).

Применение ИНГ в комплексной патогенетической терапии существенно корригировало функциональное неврологическое состояние пациентов после ишемического инсульта: наблюдалось уменьшение степени выраженности моторных, сенсорных, речевых и координаторных нарушений, имелось значимое улучшение самочувствия, активности и настроения, а также уменьшение депрессивной симптоматики.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мищенко Т. С. Достижения в области сосудистых заболеваний головного мозга за последние 2 года // Здоров'я України. – 2010. – № 5. – С. 12-13.
2. Прекондиционирование как метод нейропротекции при моделировании инфаркта мозга / Р. М. Худоевков [и др.] // Анн. клин. и экспер. неврол. – 2009. – Т. 3, № 2. – С. 26-30.
3. Preconditioning reprograms the response to ischemic injury and primes the emergence of unique endogenous neuroprotective phenotypes: a speculative synthesis / M. P. Stenzel-Poore [et al.] // Stroke. – 2007. – Vol. 38. – P. 680-685.

## ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В РАЗВИТИИ РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Колесникова Т.А.\*, Величко М.Г.

Гродненский государственный медицинский университет,  
\*УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр», Гродно  
*juliakukharchik@mail.ru*

В патогенезе многих заболеваний, в том числе репродуктивной системы, играет определенную роль нарушение баланса между образованием активных форм кислорода и работой антиоксидантной системы защиты (АОС). Образующиеся при окислительном стрессе активные радикалы кислорода могут оказывать повреждающее действие на ткани трофобласта и плаценты, приводя к деградации клеточной стенки эндотелия сосудов, активации свертывающей системы и усиленному тромбообразованию, все это в свою очередь может привести к потере беременности в первом триместре [1-4].

По нашему мнению, изучение свободнорадикальных процессов у женщин с невынашивания беременности (НБ) в I триместре не только расширит представление о функциональных резервах организма женщины, но и позволит выработать алгоритм профилактических мероприятий этой патологии.

*Цель работы:* оценить состояние прооксидантно-антиоксидантной системы у женщин с невынашиванием беременности в первом триместре.

На основании информированного согласия было проведено обследование 70 женщин. Контрольную группу составили 35 здоровых беременных. В основную группу вошли 35 женщин с невынашиванием беременности в I триместре. Для реализации поставленной цели использованы общепринятые клинические методы и лабораторно-инструментальные методы обследования пациенток. Абортивный материал подвергался гистологическому исследованию по общепринятой методике.

Основным критерием включения в основную и контрольную группы был срок беременности до 12 недель.

В первые сутки после поступления в стационар у всех обследуемых проводили определение в крови продуктов ПОЛ (первичных и вторичных) и компонентов системы антиоксидантной защиты (АОЗ).

Определение концентрации диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и каталазы в крови осуществляли спектрофотометрическим методом с использованием спектрофотометров «СФ-46» (Россия), «Solar» PV1251С (Беларусь).

Результаты исследования обработаны на персональном компьютере с использованием стандартных компьютерных программ. Различия между группами по частоте изучаемых показателей присутствует при  $p < 0,05$ .

Группы пациенток, участвовавших в исследовании, были сопоставимы как по возрасту ( $27,93 \pm 5,52$  лет и  $26,03 \pm 5,29$  лет в основной и контрольной группах, соответственно ( $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,6206$ )), так и по сроку беременности ( $7,50 \pm 2,19$  и  $8,27 \pm 1,60$  недели, соответственно, в основной и контрольной группах ( $p_{\text{Kruskal-Wallis}}=0,1066$ )). НБ развивалось на фоне существовавших до беременности экстрагенитальных заболеваний у 65,7% женщин в основной группе. В структуре перенесенной гинекологической патологии наиболее распространены хронический аднексит (25,7% ( $\chi^2=9,27$ ,  $p=0,002$ )) и патологические изменения шейки матки (у каждой второй женщины в основной группе ( $p<0,05$ )).

На основании анализа особенностей течения и исходов предыдущих беременностей установлено, что по количеству пациенток, имевших в анамнезе беременность, сравниваемые группы достоверно не различались ( $p>0,05$ ).

Наиболее частыми жалобами, предъявляемыми пациентками с угрозой самопроизвольного выкидыша, являлись кровянистые выделения из половых путей (78,57% ( $\chi^2=43,52$ ,  $p=0,000$ )) в основной группе.

При оценке показателей системы ПОЛ у женщин в основной группе отмечалось достоверное снижение ДК и МДА в 1,2 и 1,3 раза, соответственно, по сравнению с контрольной ( $p<0,05$ ). Это сопровождалось напряжением системы АОЗ. Так, у пациенток с НБ активность каталазы была снижена более чем на 30% по сравнению с показателями у здоровых беременных ( $p_{\text{Mann-Whitney}}<0,01$ ).

Таким образом, триггерным фактором в инициации прерывания беременности у женщин является изменение прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, а степень выраженности метаболических нарушений в процессе реализации окислительно-восстановительного десинхроноза является толчком к формированию нарушений биохимических процессов на клеточном, тканевом, органном и организменном уровнях, что диктует необходимость разработки новых методов терапии, направленной на коррекцию свободнорадикального перекисного окисления липидов и способствующей оптимизации адекватных компенсаторных реакций организма матери, сохранению и пролонгированию беременности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В. В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве (оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами). – СПб.: Изд-во ДЕАН, 2001. – 400 с.
2. Кухарчик Ю. В., Гутикова Л. В. Состояние прооксидантно-антиоксидантной системы у женщин с первым эпизодом невынашивания беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 2. – С. 8-11.
3. Сафронов И. Д., Хоменко Н. В., Трунов А. Н. Активность реакций перекисного окисления липидов и уровень жирорастворимых антиоксидантов в крови у женщин с привычным невынашиванием беременности. Компенсаторно-

приспособительные процессы: фундаментальные клинические аспекты: Материалы Всероссийской конференции. – Новосибирск, 2004. – С. 282.

4. Dix T. A., Aikens J. Mechanisms and biological significance of lipid peroxidation initiation // Chem. Res. Toxicol. – 2005. - № 6. – P. 2-18.

## **ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ**

**Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Величко М.Г.**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно  
*juliakukharchik@mail.ru*

В настоящее время одной из актуальных проблем у пациенток репродуктивного возраста является гиперплазия эндометрия (ГЭ). Эта патология не теряет своего значения как с позиций профилактики рака эндометрия, так и с позиций восстановления и сохранения репродуктивного потенциала [1].

Известно, что многие патологические процессы в организме человека обусловлены развитием оксидативного стресса, который является результатом воздействия неблагоприятных факторов и повреждающих агентов, в том числе и кислорода. Установлено, что одним из факторов активации ангиогенеза является гипоксия, при которой изменяется выработка факторов роста, регулирующих активность ангиогенеза как в норме, так и при патологии [4]. При физиологических состояниях факторы роста находятся в равновесии, а при большинстве патологических – наблюдается избыточный ангиогенез, являющийся патогенетическим механизмом воспалительных, пролиферативных и других процессов. Указанные явления могут приводить и к развитию пролиферативных состояний в репродуктивной системе женщины: ГЭ, эндометриозу, образованию и росту миоматозных узлов, гиперпластическим процессам в молочных железах [2, 3].

*Цель* – изучить состояние прооксидантно-антиоксидантного равновесия у женщин репродуктивного возраста с ГЭ.

Нами обследованы 196 женщин. Основная группа (n=160) разделена на 3 группы. Первая – 56 пациенток с простой ГЭ: впервые выявленная (1в группа, n=42) и рецидивирующая (1р группа, n=14). Вторая группа (n=42) – женщины со сложной ГЭ: впервые выявленная (2в группа, n=32) и рецидивирующая (2р группа, n=10). Контрольная группа – 36 пациенток без патологии эндометрия.

Обследование пациенток при поступлении проводилось по единой схеме, включающей оценку данных общего и акушерско-гинекологичес-

кого анамнеза и специального гинекологического обследования.

На спектрофотометре «СФ-46» (Россия) определяли уровень диеновых конъюгатов (ДК) в плазме крови. Содержание малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и активность каталазы в эритроцитарной массе оценивали на спектрофлуориметре «Solar» СМ 2203 (Беларусь).

Полученные данные обработаны на персональном компьютере с использованием стандартных компьютерных программ. Различия между группами присутствует при  $p < 0,05$ .

Обследованные пациенты были сопоставимы по возрасту ( $27,93 \pm 5,52$  лет,  $29,79 \pm 4,87$  лет,  $28,56 \pm 5,38$  лет,  $30,7 \pm 4,64$  лет,  $27,02 \pm 5,42$  лет и  $27,33 \pm 4,93$  лет в 1в, 1р, 2в, 2р и контрольной группах, соответственно ( $p_{\text{Kruskal-Wallis}} = 0,2278$ )). Регулярный менструальный цикл отмечен у 100% женщин без патологии эндометрия, в группе с простой ГЭ – у 57,1%, со сложной ГЭ – у 37,2% ( $p < 0,05$ ). Дисменорею в 3 и в 8 раз чаще имели женщины первой и второй групп по сравнению с контрольной ( $p < 0,05$ ).

Практически у всех пациентов с ГЭ одновременно выявлялись 2-3 жалобы. ГЭ развивалась на фоне экстрагенитальных заболеваний у 64,3% при простой ГЭ и 76,2% – при сложной ГЭ ( $p < 0,05$ ), два и более заболевания были у каждой второй женщины со сложной (52,4%). Двое родов в анамнезе у пациентов 1в группы было на 24,2% больше, чем в контрольной, и на 15,2% меньше, чем во 2р ( $p < 0,05$ ).

У обследованных женщин второй группы в анамнезе чаще встречалось наличие вакуум-аспираций и самопроизвольных выкидышей по сравнению с пациентами первой и контрольной групп ( $p > 0,05$ ).

В плазме крови пациентов основной группы по сравнению с практически здоровыми зарегистрировано более высокое содержание ДК, МДА (на 31,8% и 28,6%, соответственно), особенно при сложной ГЭ (119,7% и 85,7%), что свидетельствует об интенсификации процессов ПОЛ. Напряжение системы антиоксидантной защиты (АОЗ) в эритроцитарной массе у женщин в 1р, 2в и 2р группах проявлялось достоверным снижением активности каталазы по сравнению с группой контроля: активность каталазы у пациентов с простой впервые выявленной ГЭ составила  $21,77$  ммоль $\text{H}_2\text{O}_2$ /мин/гНб, а у женщин со сложной впервые выявленной ГЭ –  $20,81$  ммоль $\text{H}_2\text{O}_2$ /мин/гНб, в то время, как в группе женщин с рецидивирующей сложной ГЭ –  $20,51$  ммоль $\text{H}_2\text{O}_2$ /мин/гНб. Установленные нами расстройства прооксидантно-антиоксидантной системы свидетельствуют о срыве компенсаторно-приспособительных механизмов, причем не на локальном, а на системном уровне.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют рассматривать процессы свободнорадикального окисления как отдельное метаболическое звено в патогенезе гиперплазии эндометрия.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьмина И. Ю. и др. Дифференцированные подходы к выбору лечебной тактики у больных с гиперпластическими процессами эндометрия // Международный медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 61-64.
2. Clark T. J., Neelakantan D., Gupta J. K. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice // Eur. J. obstet. gynecol. Reprod. Biol. – 2006. – Vol. 125, № 2. – P. 259-264.
3. Kandaswami C., Middleton E. Free radical scavenging and antioxidant activity of plant flavonoids // Free Radicals in Diagnostic Medicine, Plenum Press. – 2012. – № 12. – P. 351-376.
4. Roy H., Bhardwaj S., Yla-Herttuala S. Biology of vascular endothelium growth factors // FEBS Lett. – 2006. – Vol. 580, № 12. – P. 2879-2887.

### АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ТИАМИНА. ТИАМИН – ЭФФЕКТИВНАЯ ЛОВУШКА СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА

<sup>1</sup>Лабор С.А., <sup>2</sup>Смирнов В.Ю., <sup>3</sup>Степура В.И., <sup>1</sup>Степура И.И.

<sup>1</sup>Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси,

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно,

<sup>3</sup>Гродненский государственный университет им Я. Купалы, Гродно

*swet.labor2010@yandex.by*

Большое число исследований посвящено фотохимическим и фотофизическим процессам в кристаллинах, которые являются основными белками хрусталика [1, 2]. Интересно отметить, что все аспекты катаракты человека, такие как увеличение поглощения хрусталиком видимого и ультрафиолетового излучения, появление нетриптофановой флуоресценции, накопление кинуренина, образование межбелковых сшивок могут быть получены после воздействия ультрафиолета на хрусталик [3]. К факторам, увеличивающим риск развития старческой катаракты, кроме ультрафиолета, относятся генетические факторы, сахарный диабет, курение, ионы переходных металлов, недостаток незаменимых факторов питания [4]. Давно установлена связь между снижением уровня антиоксидантов [5, 6], в том числе дефицитом витаминов С [7, 8], А [9, 10], Е [11] и протеканием дегенеративных процессов. О важности антиоксидантов для нормального функционирования органов зрения свидетельствует высокое содержание глутатиона и аскорбиновой кислоты в хрусталиках глаза.

Хрусталик – один из самых богатых органов по содержанию глутатиона. В корковом слое содержится до 600 мг глутатиона. Другой восстановитель – аскорбиновая кислота – находится в хрусталике в концентрации порядка 30 мг на 100 г ткани, что в 20 раз выше, чем содержание в плазме крови.

Действие яркого солнечного света на сетчатку приводит к существенным деструктивным последствиям [1, 2].

Тиамин не является классическим витамином антиоксидантом. Однако дефицит тиамин и окислительный стресс вызывают нейродегенеративные заболевания [12], гибель нейронов [13], развитие дегенеративных процессов в фибриллах клеток хрусталика [14]. В данной работе мы исследовали механизм ингибирования тиамином образования дитиозина и межбелковых дитиозиновок, вызванных действием ультрафиолета солнечного излучения на тирозин и белки. Мы показали, что тиамин инактивирует тирозильные радикалы белков и препятствует образованию внутри- и межбелковых сшивок с участием дитиозина, таким образом снижает риск развития катаракты. С возрастом резко увеличивается нетриптофановая белковая флуоресценция. Эту нетриптофановую флуоресценцию связывают с высокомолекулярными нерастворимыми желтыми фракциями внутренних регионов хрусталика. Воздействие активных форм кислорода и азота на белки, а также воздействие ультрафиолета вызывает образование долгоживущих свободных радикалов, локализованных на тирозильных остатках, и образование межбелковых сшивок с участием остатков тирозина. В данной работе показано, что тиамин и его фосфорные эфиры являются эффективными ловушками синглетного кислорода, ингибируют образование продуктов деструкции триптофанильных, тирозинильных аминокислотных остатков, аминокислотных остатков гистидина и метионина, а также межбелковых сшивок в кристаллинах, выделенных из хрусталика глаза, при воздействии ультрафиолетового излучения.

Дисульфидная форма тиамин и его дифосфата была обнаружена в тканях животных, моче, крови, оттекающей от перфузируемой тиамином печени, в дрожжах и другом биологическом материале. Окисленные производные тиамин, такие как тиохром и дисульфид, присутствуют во всех живых клетках и являются естественными метаболитами живого организма а, следовательно, нельзя исключать возможности их регуляторного влияния на клеточные процессы, опосредованного специфическим взаимодействием этих соединений с клеточными структурами или протеинами.

Физиологичность взаимопревращения тиольной и циклической форм тиамин подтверждена экспериментальными данными, свидетельствующими о более легкой адсорбции стенками кишечника дисульфидных производных тиамин по сравнению с самим тиамином и их более выраженном терапевтическом эффекте.

Кроме того, дисульфидные производные вследствие тиолдисульфидного обмена образуют смешанные дисульфиды с белками крови, содержащими сульфгидрильные группы, в первую очередь с гемоглобином и сывороточным альбумином. Поэтому с помощью дисульфидных про-

изводных тиамина можно достаточно легко создать депо дисульфида тиамина, связанного с белками. Солнечное излучение или излучение с длинной волны больше 300 нм избирательно поглощается карбонильной группой, вызывает эжектирование электрона, который затем захватывается дисульфидной связью, что и приводит к образованию тиамина. Тиамин поглощает излучение с длиной волны короче 300 нм и стабилен к действию ультрафиолета с длинами волн больше 300 нм. Поэтому под действием ультрафиолета (В-область, 290-320 нм) на дисульфиды тиамин в растворе накапливается тиамин, а продукты окисления тиамин синглетным кислородом составляют малую часть от концентрации дисульфида, претерпевшего фотолиз.

Полученные результаты позволяют предположить, что смешанные дисульфиды тиамин и сывороточного альбумина, а также собственно дисульфиды тиамин смогут обеспечить непрерывную доставку тиамин и регуляцию его концентрации в очаге действия ультрафиолетового излучения. Причем выход тиамин из состава дисульфидов зависит от интенсивности ультрафиолетового излучения. Полученный вследствие фотолиза тиамин является ловушкой синглетного кислорода, инактивирует долгоживущие тирозильные радикалы белков.

Мы предполагаем, что использование дисульфидных производных тиамин может стать важным фактором в профилактике образования катаракты, вызываемой неблагоприятными факторами внешней среды (ультрафиолет, ионизирующее излучение), а также будет ингибировать развитие старческой катаракты. Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда БРФФИ, грант № М14-091.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Finley E. L., Dillon J., Crouch R. K., Schey K. L. Identification of tryptophan oxidation products in bovine  $\alpha$ -crystallin // *Protein. Science.* – 1998. – P. 72391-2397.
2. Andley Usha P., Barbara A. Clark Generation of Oxidants in the Near-UV Photooxidation of Human Lens  $\alpha$ -Crystallin Invest Ophthalmol // *Vis. Sci.* – 1989. – Vol. 30. – P. 706-713.
3. Dimarco T., Giulivi C. Current analytical methods for the detection of dityrosine, a biomarker of oxidative stress, in biological samples // *Mass Spectrom. Rev.* – 2007. – Vol. 26. – P. 108-120.
4. Balasubramanian D., Bansal A.K., Basti S., Bhatt K.S., Murthy J. S., Rao C. M. The biology of cataract, Hyderabad cataract research group // *Current. Ophthalmology.* – 1993. – Vol. 41. – P. 153-171.
5. Taylor A., Jacques P. F., Epstein E. M. Relations among aging, antioxidant status, and cataract // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1995. – Vol. 62. – P. 1439-1447.
6. Williams D.L. Oxidation, antioxidants and cataract formation: a literature review // *Vet Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 9. – P. 292-298.
7. Blondin J., Baragi V., Schwartz E., Sadowski J.A., Taylor A. Delay of UV-induced eye lens protein damage in guinea pigs by dietary ascorbate // *J. Free. Radic. Biol. Med.* – 1986. – Vol. 2. – P. 275-281.

8. Mody Jr. V., Kakar C., Elfving M. A., Söderberg P. G., Löfgren S. Ultraviolet radiation-B-induced cataract in albino rats: maximum tolerable dose and ascorbate consumption // *Acta. Ophthalmol.* – 2006. – Vol. 84, № 3. – P. 390-395.
9. Jacques P. F., Chylack L.T. Epidemiological evidence of a role for the antioxidant vitamins and carotenoids in cataract prevention // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1991. – Vol. 53. – P. 352S-355S.
10. Gale C. R., Hall N. F., Phillips D. I., Martyn C. N. Plasma antioxidant vitamins and carotenoids and age-related cataract // *Ophthalmology.* – 2001. – Vol. 108. – P. 1992-1998
11. Wang J., Lofgren S., Dong X., Galichanin K., Soderberg P. G. Dose-response relationship for a-tocopherol prevention of ultraviolet radiation induced cataract in rat // *Exp. Eye. Res.* – 2011. – Vol. 93. – P. 91-97.
12. Calingasan N. Y., Gibson G. E., Vascular endothelium is a site of free radical production and inflammation in areas of neuronal loss in thiamine-deficient brain // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 2000. – Vol. 903. – P. 353-356.
13. Matsushita H. et al., Changes in Nitric Oxide Synthase-Containing Neurons in the Brain of Thiamine-Deficient Mice // *Acta Histochemica et Cytochemica.* – 2000. – Vol. 33, № 2. – P. 67-72.
14. Frederikse P. H., Farnsworth P., Zigler J. S., Thiamine Deficiency in Vivo Produces Fiber Cell Degeneration in Mouse Lenses *Biochemical and Biophysical Research // Communications.* – 1999. – Vol. 258. – P. 703-707.

## **ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СИСТЕМЫ В ПЛАЗМЕ И ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ПЕРЫВИСТОЙ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

**Лелевич В.В., Виницкая А.Г., Зинчук В.В., Гуляй И.Э.**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно  
*vinitskaya@tut.by*

Одним из важных и достаточно изученных последствий хронического употребления наркотических веществ является развитие окислительного стресса в печени и ряде других органов и тканей [1, 2]. Развитие окислительного стресса в печени при хронической морфиновой интоксикации связывают со снижением содержания низкомолекулярных антиоксидантов (глутатиона, витамина E), накоплением свободнорадикальных метаболитов наркотика и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [2]. Учитывая необходимость привлечения фундаментальных знаний при разработке медикаментозных методов лечения опийной зависимости, представляется целесообразным комплексное изучение влияния прерывистого введения морфина на ряд показателей прооксидантной и антиоксидантной систем в плазме крови и печени подопытных животных.

*Целью исследования* явилась оценка влияния прерывистой морфиновой интоксикации (ПМИ) разной длительности на некоторые показа-

тели, характеризующие состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной систем крови и печени крыс.

В эксперименте были использованы белые крысы-самцы массой 180-220 г. Модель ПМИ разной длительности была основана на циклическом, внутрибрюшном введении крысам 1% раствора морфина гидрохлорида согласно схеме «4 суток морфин + 3 суток отмены». Поставленная задача решалась путем внутрибрюшного введения крысам (дважды в сутки) раствора морфина в суточной дозе 30 мг/ кг (в первом цикле) и 40 мг/ кг массы тела – во втором и третьем циклах ПМИ. Продолжительность ПМИ в 1-й подопытной группе составляла 7 суток (*ПМИ-1 цикл*). Во 2-й группе описанный выше недельный цикл был повторен 2 раза (*ПМИ-2 цикла*). В 3-й и 4-й группах число циклов ПМИ было увеличено, соответственно, до 3-х и 4-х (*ПМИ-3 цикла* и *ПМИ-4 цикла*). Контрольная группа была сформирована из крыс, которым внутрибрюшинно (2 раза в сутки) вводили эквивалентные количества физиологического раствора, используя прерывистые схемы его введения, как в группах ПМИ. После декапитации животных были выделены плазма крови и печень, которые хранились в условиях высокой заморозки. В плазме крови и гомогенате были измерены показатели ПОЛ: уровни малонового диальдегида (МДА), диеновых конъюгатов (ДК), а также некоторые показатели антиоксидантной системы (активность каталазы, содержание  $\alpha$ -токоферола и ретинола). Достоверность различий между группами оценивали параметрическим методом с применением дисперсионного анализа (ANOVA) и измерения *t* критерия Стьюдента с использованием поправки Бонферрони

В печени крыс, подвергнутых 4-дневному введению морфина (*ПМИ-1 цикл*), наблюдали достоверное повышение уровня МДА на фоне накопления антиоксидантов –  $\alpha$ -токоферола и ретинола по отношению к контролю. В плазме крови при этом отмечалась тенденция к повышению уровней показателей ПОЛ. Следовательно, 4-дневного введения наркотика оказалось достаточно для параллельной активации в печени процессов ПОЛ (увеличение уровня малонового диальдегида) и антиоксидантной системы (рост концентраций витаминов Е и А). Подобный эффект активации про- и антиоксидантных процессов в ткани печени наблюдали другие исследователи при моделировании хронической морфиновой интоксикации и морфинового абстинентного синдрома [2].

Наиболее значительные изменения показателей прооксидантной и антиоксидантной систем регистрировались при применении циклов введения морфина от 2-х и более. Так, 2 цикла ПМИ привели к достоверному и значительному ослаблению антиоксидантной системы крови у животных, о чем свидетельствовало снижение содержания  $\alpha$ -токоферола и ретинола в печени и плазме крови крыс. При этом уровни показателей ПОЛ в данных тканях достоверно не изменились.

Увеличение длительности ПМИ до 3-х циклов привело к достоверному росту содержания ДК печени на фоне снижения активности каталазы и уровней  $\alpha$ -токоферола и ретинола как по отношению к контролю, так и группы ПМИ-1 цикл. В плазме крови крыс этой группы параллельно выросли уровни ДК и ретинола, что может указывать на повышение интенсивности реакций перекисного окисления липидов наряду с адаптивным включением синтеза антиоксидантов.

В группе крыс, подвергнутых 4-м циклам ПМИ, изменения параметров прооксидантных и антиоксидантных систем в плазме крови частично коррелировали с изменением этих показателей в ткани печени. Так, в печени крыс данной группы рост концентрации МДА сопровождался снижением активности каталазы и уровня  $\alpha$ -токоферола. В плазме крови при этом значительно снизились концентрации  $\alpha$ -токоферола и ДК как по сравнению с контролем, так и с группой с наименьшей длительностью морфиновой нагрузки.

Таким образом, результаты полученных исследований свидетельствуют о развитии окислительного стресса при прерывистом введении морфина, причем в наибольшей степени после 3-х циклов ПМИ. Об этом свидетельствует активация процессов ПОЛ в печени и рост содержания его продуктов в плазме крови на фоне снижения показателей антиоксидантной системы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Augustyniak A. Michalak K., Skrzydlewska E. Wpływ stresu oksydacyjnego indukowanego etanolem na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) // Postępy Hig Med Dosw (Online). – 2005. – Vol. 59. – P. 464-471.
2. Панченко Л. Ф., Перегуд Д. И., Яковлев А. А. и др. Влияние синдрома отмены морфина на показатели свободнорадикального гомеостаза и систему оксида азота в печени и тимусе крыс // Биомедицинская химия. – 2004. – Т. 50, Вып. 5. – С. 460-470.

### ЭФФЕКТ ДОНОРА СЕРОВОДОРОДА НА МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА

**Лепеев В.О.**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

*lepeev@ya.ru*

Открытие сигнальных функций монооксида азота (NO) привело к обнаружению нового класса газообразных физиологически активных молекул, таких как монооксид углерода и сероводород ( $H_2S$ ), осуществляющих межклеточную и внутриклеточную регуляцию в организме [1]. Молекулы сероводорода, так же как молекулы оксида азота и оксида углерода, играют важную роль в трансляции физиологических сигналов.

Главное отличие от классических медиаторов заключается в том, что они не имеют собственного рецептора на постсинаптической мембране (не связаны с лиганд-рецепторным мембранным взаимодействием). Клеточные мембраны высокопроницаемы для этих веществ и могут легко передавать сигналы аутокринным, паракринным и юкстакринным способами, в том числе в ретроградном направлении, не накапливаются в синаптических пузырьках и имеют уникальное свойство – молекулярный механизм передачи сигналов [3]. По данным Kolluru G.K. et al. [4], установлены взаимоотношения систем продукции NO и H<sub>2</sub>S, что может иметь значение для формирования кислородного обеспечения организма.

Известен корригирующий эффект магнитного поля (МП) на форменные клетки крови [2] и влияние сероводорода на регуляцию сосудистого тонуса [5], однако характер изменений кислородсвязывающих свойств крови при воздействии МП, а также вклад в этот процесс газотрансмиттеров изучены недостаточно полно. Исходя из вышеизложенного, *целью работы* явилось изучение участия донора сероводорода на механизмы транспорта кислорода в организме.

Исследования проводились на самцах белых беспородных крыс, массой 250-300 г. Манипуляции на животных выполнялись в условиях адекватной анестезии, в соответствии с рекомендациями и решением комиссии по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета.

Крысы были разделены на 5 групп: контрольная и опытные (2-5), которым проводили облучение хвостовой артерии МП и инфузию препаратов, корригирующих кислородсвязывающие свойства крови. Облучение МП 10 мин. 1 раз в день в течение 10 суток. Опытным группам интраперитонеально в объеме 1 мл вводили следующие препараты: 2-я группа – 0,9% раствор NaCl, 3-я группа – донор H<sub>2</sub>S гидросульфид натрия (NaHS), 4-я – комбинацию NaHS и исходного субстрата синтеза оксида азота L-аргинин (Sigma-Aldrich), 5-я – комбинацию NaHS и ингибитора фермента NO-синтазы – метиловый эфир N<sup>G</sup>-нитро-L-аргинина (L-NAME, Sigma-Aldrich). В качестве источника МП использовался прибор «NemoSpok» (ООО «МагмоМед»). В конце эксперимента в условиях адекватного наркоза проводили забор смешанной венозной крови из правого предсердия в предварительно подготовленный шприц с количеством гепарина из расчета 50 ЕД на 1 мл крови.

Определение показателей кислородтранспортной функции крови осуществляли при температуре 37°C на микрогазоанализаторе «Syntesis-15». Сродство гемоглобина к кислороду оценивали спектрофотометрическим способом по показателю p50 (pO<sub>2</sub> крови при 50% насыщении ее кислородом). По формулам Severinghaus J. W. рассчитывалось значение p50<sub>станд</sub> [6]. На основании полученных данных по уравнению Хилла определяли положение кривой диссоциации оксигемоглобина.

Полученные данные были обработаны методами вариационной статистики с использованием пакета «Statistica 10.0». Все показатели проверялись на соответствие признака закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. Достоверность дисперсионного анализа оценивалась с использованием критерия Манна-Уитни. За достоверный принимали уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

У животных, подвергавшихся облучению МП, показатели кислотно-основного состояния исследуемой крови существенно не менялись. Однако было выявлено уменьшение сродства гемоглобина к кислороду: показатель  $p50_{\text{реал}}$  возрастал с  $34,1 \pm 0,31$  до  $37,8 \pm 0,43$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), а значение  $p50_{\text{станд}}$  - с  $34,0 \pm 0,85$  до  $37,9 \pm 0,63$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Показатель  $p50_{\text{реал}}$  в группе, в которой при воздействии МП вводился NaHS, повышался до  $37,3 \pm 0,55$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о сдвиге кривой диссоциации оксигемоглобина в том же направлении (вправо), как и при действии только МП. Подобным образом изменялся и показатель  $p50_{\text{станд}}$  до  $36,9 \pm 1,02$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). В 4-й группе (комбинация NaHS + L-аргинина) значение  $p50_{\text{реал}}$  также достоверно увеличивалось. Схожая динамика изменений была в этой группе и по показателю  $p50_{\text{станд}}$ . При введении комбинации NaHS + L-NAME (5 гр.) и последующим облучении отсутствует сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, т. е. эффект МП не проявлялся.

Приведенные выше статистические данные дают основание полагать, что во всех этих процессах принимает участие новый класс клеточных регуляторов – газотрансмиттеры, такие как монооксид азота и сероводород. Так, установлено, что введение донора сероводорода уменьшает сродство гемоглобина к кислороду, что и подтверждается сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина вправо. Дальнейший анализ литературы и результаты собственных исследований позволят более полно изучить вклад газотрансмиттеров в регуляцию кислородсвязывающих свойств крови.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гусакова С. В., Ковалев И. В. Смаглий Л. В. и др. Газовая сигнализация в клетках млекопитающих // Успехи физиологических наук. – 2015. – Т. 46, № 4. – С. 53-73.
2. Улащик В. С. Элементы молекулярной физиотерапии: монография. – Мн.: Беларуская навука. – 2014. – 257 с.
3. Черток В. М., Зенкина В. Г. Регуляция функции яичников: участие газовых трансммиттеров NO, CO и H<sub>2</sub>S // Успехи физиологических наук. – 2015. – № 4. – С. 74-89.
4. Kolluru G. K., Prasai P. K., Kaskas A. M. et al. Oxygen tension, H<sub>2</sub>S, and NO bioavailability: is there an interaction? // Journal of Applied Physiology. – 2016. – Vol. 120. – P. 263-270.
5. Lowicka E., Beltowski J. Hydrogen sulfide - the third gas for interest for pharmacologists // Pharmacological. Reports. – 2007. – Vol. 59, № 1. – P. 4-24.
6. Severinghaus J.W. Blood gas calculator // Journal of Applied Physiology. – 1966. – Vol. 21, № 5. – P. 1108-1116.

## МОНООКСИД АЗОТА И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ КАК ФАКТОРЫ РЕАЛИЗАЦИИ ВЛИЯНИЯ ТРИЙОДТИРОНИНА НА ПРОЦЕССЫ ДЕТОКСИКАЦИИ У КРЫС

Лобанова В.В., Висмонт Ф.И.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

*patfiz@bsmu.by*

Известно, что монооксид азота (NO), являясь высокоэффективным регулятором метаболизма, играет важную роль в протекании различных физиологических функций и механизмах их регуляции [2, 3]. Показано, что влияние NO на многие физиологические процессы в организме обусловлено его участием в свободнорадикальных реакциях [1]. Однако, несмотря на многочисленные публикации, посвященные выяснению значимости NO и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в процессах жизнедеятельности, малоизученным остается участие NO и ПОЛ в формировании тиреоидного статуса, регуляции детоксикационной функции печени, играющих важную роль в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии.

*Цель исследования* – выяснение возможной значимости NO и ПОЛ в процессах детоксикации у гипертиреоидных крыс.

Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах самцах массой 160-220 г. Для выяснения роли NO в процессах детоксикации и теплообмена использовали неселективный блокатор NO-синтетазы – L-NNA (NG-нитро-L-аргинин). Экспериментальный гипертиреоз у животных воспроизводили при помощи синтетического гормона трийодтиронина гидрохлорида (Lyothyronine “Berlin-Chemie” Германия). Препарат вводили в полость желудка на 1% крахмальном растворе в течение 20 дней в дозе 30 мкг/кг. Раствор L-NNA (Sigma, USA), приготовленный на апиогенном физиологическом растворе, вводили крысам внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг. О детоксикационной функции печени, степени эндогенной интоксикации судили по продолжительности наркотического сна (ПНС), содержанию фракции средних молекул (СМ) в плазме крови и степени её токсичности (СТК). ПНС (гексенал 100 мг/кг внутрибрюшинно) оценивали по времени нахождения животных в положении на боку. Определение содержания в крови СМ проводили методом кислотно-этанольного осаждения, разработанным В. М. Моиным и др. (1989), СТК способом, предложенным О. А. Радьковой и др. (1985).

Активность ПОЛ в крови и печени оценивали по содержанию в них таких продуктов, как малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК), основания Шиффа (ОШ), а состояние системы антиоксидантной защиты – по концентрации  $\alpha$ -токоферала ( $\alpha$ -ТФ) и активности каталазы (КТ). Концентрацию МДА определяли спектрофотометрически методом

М. Mihara, М. Uchiyama (1978). Определение концентрации ДК проводили спектрофотометрически по методу, предложенному В.А. Костюком и др. (1984). Для определения уровня ОШ использовали спектрофотометрический метод В. L. Fletcher et al. (1973). Содержание  $\alpha$ -ТФ в крови и ткани печени определяли флюоресцентным методом Р. Ч. Черняускене и др. (1984). Активность КТ определяли колориметрическим методом М. А. Королюка и др. (1988), в модификации В.Н. Корнейчука с др. (1992). Уровень в плазме крови тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3) и тетраiodтиронина (Т4) определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов производства Института биоорганической химии НАН Беларуси. Все полученные данные обработаны методами вариационной биологической статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

В опытах на крысах установлено, что в условиях гипертиреоза (через 20 дней после ежедневного интрагастрального введения Т3 в дозе 30 мкг/кг) повышалась температура тела на  $0,7^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ) и активировались детоксикационная функция печени, процессы ПОЛ в плазме крови и печени, а также изменялось состояние антиоксидантной системы в исследуемых тканях. Количество ДК в печени увеличивалось на 41,7% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ), а в плазме крови на 30,5% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ). Концентрация МДА в печени в этих условиях возрастала на 25,2% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ), в плазме крови на 29,8% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ). Уровень ОШ повышался в печени и плазме крови соответственно на 61,3% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ) и 33,4% ( $p < 0,05$ ,  $n=7$ ). Достоверных сдвигов в содержании  $\alpha$ -ТФ в плазме крови и печени опытных животных по сравнению с контрольными не выявлено, однако, активность КТ в печени в этих условиях повышалась на 28,1% ( $p < 0,05$ ,  $n=6$ ).

Выявлено, что у гипертиреозидных крыс имеет место повышение детоксикационной функции печени. Так, ПНС в этих условиях сокращалось на 27,2% ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ) по отношению к контролю и составила  $20,5 \pm 2,92$  мин, содержание в плазме крови СМ снижалось на 23,5% ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ), а СТК уменьшалось на 19,2% ( $p < 0,05$ ,  $n=8$ ) и составило, соответственно,  $0,56 \pm 0,11$  г/л и  $1,1 \pm 0,13$  ед. Установлено, что через 20 дней после ежедневного интрагастрального введения животным трийодтиронина гидрохлорида (30 мкг/кг), предварительно, за 30 мин до введения гормона получавших L-NNA (20 мг/кг), температура тела не повышалась и достоверных изменений в процессах детоксикации и ПОЛ по сравнению с животными контрольной группы (ежедневно, в течение 20 дней получавших внутривентральную инъекцию L-NNA в дозе 20 мг/кг за 30 мин до введения 1% крахмального раствора) не отмечалось.

Так как действие в организме ингибитора синтазы NO ослабляет гипертермию и изменения в процессах детоксикации ПОЛ в печени, вы-

зываемых трийодтиронином, есть основание полагать, что интенсивность синтеза NO определяет характер изменений процессов ПОЛ и теплообмена, индуцированных введением в организм животных трийодтиронина.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Маеда Х., Акаике Т. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке // Биохимия. - 1998. – Т. 63, № 7. – С. 1007-1019.
2. Тэйлор Б. С., Аларсон Л. Х., Биллиар Т. Р. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 905-923.
3. Gerstberger R. Nitric Oxide and Body Temperature Control // News Physiol. Sci. – 1999. – Vol. 14, № 2. – P. 30-36.

### ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ ТРАНЗИТОРНОЙ ГИПОКСИИ НА СЕНСОРНУЮ РЕЦЕПЦИЮ СТИМУЛОВ

Люзина К.М., Альфер И.Ю., Чумак А.Г.

Белорусский государственный университет,  
Институт физиологии НАН Беларуси, Минск  
*chumakA@bsu.by*

В классических и современных публикациях неоднократно доказано, что гипоксия тканей приводит к выраженным расстройствам функционирования клеток. Эти нарушения нередко играют ведущую роль в развитии необратимых изменений при экстремальных состояниях [1-3].

Гемическая форма гипоксии является нередкой в патофизиологической и неврологической практике. В лабораторных условиях ее вызывают введением в организм окислителей, способных необратимо связываться с гемоглобином крови, чаще всего нитритом натрия. Нелетальные дозы нитрита натрия способны вызывать преходящую ишемию нервной ткани и генерировать монооксид азота по нитритредуктазному механизму [4]. Формирование активности сенсорных нервных окончаний после такого воздействия в литературе практически не изучено. Это составило *цель* настоящей работы – проанализировать влияние внутрибрюшинно введенного нитрита натрия на рецепторную функцию кишки.

Эксперименты были выполнены на 28 наркотизированных белых крысах средней массой ( $243 \pm 17$ ) г в условиях «острого опыта». Использовали уретан, который вводился внутрибрюшинно в дозе 1,5 г на 1 кг массы животного. Острую гемическую гипоксию вызывали путем внутрибрюшинного введения метгемоглобинообразователя – нитрита натрия в дозе 200 мг/кг [5]. Все животные были разделены на 3 группы (n=7 для каждой): 1 – контроль, 2 – животные, которым однократно внутрибрю-

шинно выполнили инъекцию  $\text{NaNO}_2$  200 мг/1 кг при непрерывной регистрации активности нерва, 3 – животные, которым раздражали механорецепторы уха (наложением зажима на ушную раковину, дозированный ( $0,5 \text{ г/см}^2$ ,  $2,5 \text{ г/см}^2$ ) механический стимул) или глюкорецепторы, механорецепторы кишки (введением 0,5 мл 20% раствора глюкозы внутрикисечно, растяжением). Эксперименты выполнены с использованием компьютеризированной электрофизиологической установки, компьютера Pentium-III, программы Inputwin [6]. В процессе эксперимента и после его окончания анализировались изменения частоты элекронеиограмм, применены параметрические методы статистики (парный t-критерий сравнения средних Стьюдента).

В опытах установлено, что тактильное раздражение кожи ушной раковины специальным зажимом (давление, развиваемое между его браншами, подобрано равным  $0,5 \text{ г/см}^2$ ) приводило к появлению в суммарной нейрограмме сигнализации афферентных волокон кожи. При обычном состоянии, в контрольных сериях опытов, при предъявлении нескольких стимулов механорецепторы демонстрировали сенситизацию, интенсивность максимальной реакции возрастала от  $148,5 \pm 20,7$  имп/с на первый стимул до  $205,9 \pm 24,6$  имп/с на третий. После формирования острой гемической гипоксии (внутрибрюшинном введении нитрита натрия в дозе 200 мг/кг) максимальная реакция механорецепторов и афферентных волокон была сниженной, от  $134,2 \pm 27,2$  имп/с на первое предъявление стимула до  $97,4 \pm 35,1$  имп/с на второе, и только до  $68,2 \pm 19,2$  имп/с – на третье раздражение. С каждым последующим механическим воздействием рецепторы кожи демонстрировали понижение чувствительности.

Изменялась и чувствительность глюкорецепторов блуждающего нерва при введении стандартной порции (0,5 мл 20% раствора) глюкозы в просвет двенадцатиперстной кишки. Через 20 минут после внутрибрюшинно введенного нитрита натрия частота спонтанной центростремительной сигнализации в нервном стволе вагуса упала от  $24,5 \pm 1,7$  до  $18,8 \pm 3,8$  имп/с, а реакция на введение нутриента сохранялась и даже усиливалась на 87% к часу наблюдения. Следовательно, острая гемическая гипоксия не нарушала чувствительности глюкорецепторов.

В экспериментах с применением гистохимических методов исследования получены данные, которые свидетельствуют об уменьшении энзиматической активности НАДФН-дегидрогеназы и лактатдегидрогеназы в нейронах интрамуральных сплетений тонкой кишки, на 17,6% и 19,8% соответственно, через час после формирования гемической гипоксии. Уменьшилась и активность сукцинатдегидрогеназы. Оптическая плотность осадка формаза в цитоплазме эпителиоцитов оставалась практически без изменений. Следовательно, изменение чувствительности кишечных рецепторов не связаны с нарушением трансэпителиального барьера.

Было обнаружено, что после введения раствора нитрита натрия в полость тонкой кишки ответы афферентных волокон на ее растяжение (20 мм рт. ст., 5 минут) усиливаются. Изменения реакции были статистически достоверными, и увеличение частоты при третьем растяжении составило 139,2% по отношению к первому. Из этого следует, что повышение чувствительности механорецепторов при повторных растяжениях кишки может наступать, если в петле кишки возрастает концентрация нитрит-ионов. Возможно, причиной выявленного эффекта является интенсификация наработки монооксида азота по нитрит-редуктазному механизму.

Установлена разная чувствительность периферических рецепторов к действию гипоксического фактора.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Shumilova T. E., Smirnov A. G., Shereshkov V. I., Fedorova M. A., Nozdachev A. D. Electrical activity and circulatory effects of nitrite in the rat cerebrum // *Izv Akad Nauk Ser Biol.* – 2015. – Vol. 2. – P. 180-186.
2. Avetikov D., Bondarenko V., Danylchenko S., et al. Energy metabolism disorders in rat salivary glands tissues in connection with chronic sodium nitrate intoxication // *Georgian Med News.* – 2014 – Vol. 237. – P. 76-79.
3. Rozova K.V., Sydoriak N. H. Mechanisms of changes of microcirculation in rats under acute methemoglobinemia // *Fiziol Zh.* – 2014 – Vol. 60, № 5. – P. 43-51.
4. Реутов В. П., Сорокина Е. Г., Охотин В. Е., Косицин Н. . Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих // М.: Наука, 1997. 237 с.
5. Сернов Л. Н., Гацура В. В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М.: Всеросс. науч. центр по безопасности биол. актив. Веществ. – 2000. – 352 с.
6. Азев О. А., Бурко В. Е., Солтанов В. В. Програмный продукт "INPUTWIN" для регистрации и анализа электрофизиологических данных // *Новости мед.-биол. наук.* – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 152-156.

### СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У ДЕТЕЙ С ЛАБИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

**Максимович Н.А.**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно  
*drmaximovich@mail.ru*

Патогенез гемодинамических нарушений у детей с предгипертензией или с лабильной артериальной гипертензией (ЛАГ) до сих пор является актуальной и неразрешенной проблемой современной педиатрии [1]. В научной литературе широкая дискуссия по данному вопросу связана с анализом роли NO-синтазной активности эндотелия и окислительного

стресса у пациентов с предгипертензивными состояниями [1, 3, 4]. До сих пор нет научного обоснования роли окислительного стресса и дисфункции эндотелия (ДЭ) в развитии предгипертензивных состояний у детей.

*Целью исследований* явилось выяснение роли дисфункции эндотелия и окислительного стресса в патогенезе развития ЛАГ у детей с вегетативной дисфункцией (ВД).

Исследования выполнены у 20 здоровых детей (контрольная группа) и у 20 детей с ЛАГ (основная группа) обоего пола в возрасте от 8 до 17 лет. В опытную группу вошли дети с ЛАГ без отягощенности факторами риска (без ФР) (1 подгруппа, n=10) и с высоким уровнем (5-6 ФР) ФР (ВУФР) (2 подгруппа, n=10). Контрольная группа также состояла из аналогичных 2 подгрупп по 10 человек в каждой из них.

У всех детей была осуществлена оценка уровня отягощенности ФР атеросклероза объективными методами (определение и оценка уровня АД) и путем тщательного сбора анамнеза жизни по общепринятой методике [3]. Функциональное состояние эндотелия изучено путем исследования эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в тесте с реактивной гиперемией (Реоанализатор 5А-05, Украина) [3, 4], а определение NO-продуцирующих свойств эндотелия – по уровню стабильных метаболитов оксида азота [NOx] в плазме крови [5]. Активность окислительных процессов оценивали по концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) диеновых конъюгатов (ДК) и оснований Шиффа (ОШ), а также по уровню факторов антиоксидантной защиты (АОЗ) – ретинола и  $\alpha$ -токоферола в плазме крови на спектрофлуориметре «F-4010» фирмы «Hitachi» [2, 6]. Полученные результаты обработаны с помощью стандартной лицензионной программы «Statistika 6,0» методами параметрической и непараметрической статистики с использованием критерия Манна-Уитни и представлены в виде  $M \pm STD$ .

Анализ результатов выполнения теста с реактивной гиперемией показал, что только в подгруппе детей с ЛАГ с ВУФР наступило патологическое снижение ЭЗВД (прирост ПК в предплечье в тесте с реактивной гиперемией составил менее 10% от исходного уровня,  $p < 0,001$ ) и сформировалась ДЭ. По сравнению со здоровыми детьми с ВУФР, уровень NOx в плазме крови снизился только в подгруппе пациентов с ЛАГ с ВУФР ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о недостаточной продукции NO эндотелием сосудов у данной категории детей. На фоне сниженной продукции NO эндотелием у пациентов с ЛАГ с ВУФР не выявлено изменения интенсивности ПОЛ, в частности уровня ДК и ОШ в плазме крови ( $p > 0,05$ ), в то время как установлено снижение содержания естественных факторов АОЗ –  $\alpha$ -токоферола и ретинола ацетата в плазме крови ( $p < 0,001$ ).

Снижение уровня естественных антиоксидантов без повышения уровня продуктов ПОЛ свидетельствует, что в организме пациентов с ЛАГ с ВУФР имеет место интенсификация окислительных процессов [2, 3]. Причиной развития начальных стадий окислительного стресса может быть действие значительного количества ФР и недостаточное поступление в организм факторов АОЗ (витаминов С, А, Е), что приводит к снижению продукции NO, как молекулы с антиоксидантными свойствами [3, 4, 7].

Сочетанное действие на пациентов с ЛАГ ФР (отягощенная наследственность, курение, гиподинамия, атерогенный тип питания, стресс) сопровождается избыточным потреблением факторов антиоксидантной защиты (уменьшается их уровень) и приводит к нарушению функциональных свойств эндотелия и развитию ДЭ. Это свидетельствует о том, что патогенез ДЭ у данной категории пациентов обусловлен развитием окислительного стресса вследствие избыточного потребления естественных антиоксидантов и/или недостаточного их поступления в организм, а также связан с недостаточной продукцией NO как молекулы с антиоксидантными свойствами. У здоровых детей с ВУФР не обнаружена патологическая депрессия ЭЗВД, что дает основание считать вегетативную дисрегуляцию тонуса сосудов в качестве одного из потенциальных факторов риска ДЭ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева Л. М., Хрусталева Е. К. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков. – Мн.: Выш. шк. – 2003. – 365 с.
2. Зинчук В. В. Проблема формирования прооксидантно-антиоксидантного состояния организма // Медицинские новости. – 2002. – № 4. – С. 9-14.
3. Максимович Н. А. Диагностика, коррекция и профилактика дисфункции эндотелия у детей с расстройствами вегетативной нервной системы. – Гродно: УО «ГрГМУ», 2010. – 212 с.
4. Celemajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111-1115.
5. Granger D. N., Kubes P. Nitric oxide as antiinflammatory agent // Methods in Enzymology. – 1996. – Vol. 269. – P. 434-442.
6. Rice-Evans C. A., Diplock A. T., Symons M.C.R. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research // Elsevier. – 1991. – P. 291.
7. Wink D. A., Cook J. A., Pacelli R., Liebmann J. et al. Nitric oxide (NO) protects against cellular damage by reactive oxygen species // Toxicol. Lett. – 1995. – Vol. 82-83. – P. 221-226.

## РАЗВИТИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Мацюк Т.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

*t\_matsiuk@mail.ru*

В современных условиях хронические воспалительные заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) продолжают оставаться серьезной медико-социальной проблемой, несмотря на значительное количество публикаций, посвященных данной проблеме. Сохраняется отчетливая тенденция к омоложению данной патологии, ее прогредиентному, непрерывно-рецидивирующему течению, что в конечном итоге приводит к хронизации патологического процесса и эрозивно-язвенным поражениям слизистой гастродуоденальной зоны [1]. Очевидно, это связано со сложностью и многогранностью патогенетических механизмов повреждения слизистой оболочки желудка (СОЖ) и ДПК. В настоящее время активно изучается роль оксида азота (NO) в регуляции основных функций ЖКТ: моторной, секреторной, регуляции сосудистого кровотока. Рядом исследований показано, что NO играет ключевую роль в механизмах гастроцитопротекции [3, 4].

Однако важна проблема не только недостаточного образования NO в органах и тканях ЖКТ, но и синтез избыточных его количеств в организме [2]. В результате связывания NO с супероксидным анионом образуется пероксинитрит – важнейший фактор цитотоксичности, являющийся сильным окислителем. Пероксинитрит участвует во многих химических реакциях, которые вызывают серьезные биологические последствия, такие как апоптоз, мутации и гибель клеток в результате развития окислительного стресса [2]. Таким образом, одна и та же молекула способна вызывать как физиологические, так и патологические эффекты.

*Цель исследования* – оценить уровень активных метаболитов оксида азота и состояние прооксидантно-антиоксидантной системы организма у детей с хронической гастродуоденальной патологией.

Под наблюдением находились 86 детей в возрасте от 7 до 15 лет, средний возраст –  $12,1 \pm 0,13$  года. Все пациенты были разделены на две группы: I группа – 76 детей с хроническим гастродуоденитом, поступивших в гастроэнтерологическое отделение УЗ «ГОДКБ» в связи с обострением основного заболевания; II группа – 10 пациентов, направленных для оперативного лечения (грыжесечение) в отделение плановой хирургии УЗ «ГОДКБ». Всем пациентам проводилось комплексное обследование, ФГДС с прицельной биопсией из фундального, антрального отделов желудка и луковицы ДПК для морфологического подтверждения

диагноза. Выраженность процессов ПОЛ оценивали по уровню в плазме крови диеновых конъюгатов (В. А. Костюк, 1984) и оснований Шиффа (В. L. Fletcher et al., 1973); состояние антиоксидантной системы изучали по активности каталазы эритроцитов (М. А. Королюк и др., 1988) в модификации В. Н. Корнейчика, К. Н. Соколова (1992) и уровню  $\alpha$ -токоферола в эритроцитах (Р. Ч. Черняускене и др., 1984). Концентрацию активных метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов) в плазме крови определяли с помощью реактива Грисса [Schulz K. et al., 1999]. Для обработки полученных данных использовали пакет статистических программ Statistica 6,0.

Проанализировано содержание продуктов ПОЛ в плазме крови. Установлено, что уровень первичных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК) – у пациентов I группы был достоверно выше, чем у детей группы сравнения (II группа) и составил  $3,3 \pm 0,1$  и  $1,5 \pm 0,1$  ЕД/мл, соответственно ( $p < 0,001$ ). Концентрация оснований Шиффа в плазме крови детей основной группы составила  $135,7 \pm 5,8$  ЕД/мл, в группе сравнения –  $133,1 \pm 7,7$  ЕД/мл ( $p > 0,05$ ), т. е. достоверных различий в уровнях конечных продуктов ПОЛ (ОШ) в группах обследованных детей не получено, что свидетельствует о незавершенности процессов ПОЛ у детей I группы.

Проанализировано содержание активных метаболитов NO ( $\text{NO}_x$ ) в плазме крови обследованных детей. Установлено, что у детей с ХГДП уровень  $\text{NO}_x$  был выше, чем у детей в группе сравнения,  $59,0 \pm 23,47$  и  $34,2 \pm 7,45$  мкмоль/л, соответственно ( $p < 0,005$ ).

Для оценки функционального состояния антиоксидантной защиты организма у обследованных пациентов определяли активность каталазы в эритроцитах и обеспеченность их  $\alpha$ -токоферолом ( $\alpha$ -Т). Установлено, что уровень  $\alpha$ -Т в эритроцитах у детей I группы составил  $55,5 \pm 1,8$  мкмоль/л, у пациентов II группы –  $82,05 \pm 1,0$  мкмоль/л ( $p < 0,001$ ); уровень каталазы –  $2,2 \pm 0,2$  и  $4,6 \pm 0,5$  мкмоль  $\text{H}_2\text{O}_2$ /с гр Нв, соответственно ( $p < 0,01$ ).

Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ДК и концентрацией  $\text{NO}_x$  ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ) у детей I группы. Получена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем  $\text{NO}_x$  в плазме крови и обеспеченностью эритроцитов  $\alpha$ -токоферолом ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,05$ ) и каталазной активностью эритроцитов ( $r = -0,30$ ,  $p < 0,05$ ) у детей I группы.

#### *Выводы:*

1. У пациентов с хронической гастродуоденальной патологией выявлены нарушения в состоянии прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма в сторону повышения радикалообразования и угнетения антиоксидантной защиты, установлено повышение в плазме крови уровня стабильных метаболитов NO, что является следствием повышения выработки эндогенного оксида азота в результате активации индуцибельной NO-синтазы на фоне развития активного воспалительного процесса в слизистой гастродуоденальной зоны.

2. Показана взаимосвязь между активностью процессов ПОЛ, состоянием антирадикальной защиты организма и уровнем конечных продуктов метаболизма оксида азота – нитратов и нитритов – в плазме крови обследованных детей, что подтверждает их патогенетическую взаимосвязь и роль в развитии и поддержании хронического воспаления в гастродуоденальной зоне.

3. Полученные результаты отражают участие исследуемых процессов в патогенезе хронических воспалительных заболеваний желудка и ДПК.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Маланичева Т. Г., Зиатдинова Н. В., Денисова С. Н. Распространенность заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей раннего и дошкольного возраста // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 1. – С. 55-58.

2. Battinelli E., Loscalzo J. Nitric oxide induces apoptosis in megakaryocytic cell lines // Blood. – 2000. – Vol. 95. – P. 345–3459

3. Konturek S., Konturek P. Role of nitric oxide in the digestive systems // Digestion. – 1995. – Vol. 56. – P. 1-13.

4. Martin M. J., Jimenez M. D., Motilva V. New issues about nitric oxide and its effects on the gastrointestinal tract // Curr. Pharm. Des. – 2001. – Vol. 7, № 10. – P. 881-908.

### **CORTICOSTEROIDS OR ANTIOXIDANTS COMBINED WITH SURFACTANT REPLACEMENT AFFECT OXIDATIVE STATUS IN EXPERIMENTAL MECONIUM ASPIRATION**

**Mikolka P, Kopincova J, Kosutova P, Calkovska A, Mokra D**

Comenius University in Bratislava, Jessenius Faculty of Medicine  
in Martin (JFM CU), Biomedical Center Martin JFM CU  
and Department of Physiology JFM CU, Slovakia

*mikolka@jfmed.uniba.sk*

Meconium aspirated into the lungs induces transcription of pro-oxidative mediators which cooperate in pathogenesis of inflammatory changes and may negatively affect the exogenous surfactant therapy. Meconium itself initiates inflammatory processes through TLR4/MD-2 CD14 signalling complex what increases levels of transcription factor nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) [6]. NF- $\kappa$ B translocation triggers simultaneously both pro-oxidative and inflammatory cascades. The pro-oxidative part of TLR4-induced inflammation lies in triggering of the enzymes (inducible NOS, NADPH oxidase) able to produce reactive oxygen or nitrogen species (RONS) [7]. *Vice versa*, oxidative stress can increase production of pro-inflammatory mediators. The excess of RONS and inflammation impairs lung surfactant and attacks tight junctions facilitating

extravasation that results in the respiratory failure [1]. In order to replace inactivated endogenous surfactant, exogenous surfactant replacement may be a part of MAS treatment. However, the above mentioned pathological changes may lead to exogenous surfactant inhibition. Therefore, combination of substances with antioxidant (N-acetylcysteine) or anti-inflammatory (corticoid budesonide) properties with therapeutic surfactant seem to be reasonable step in the treatment of MAS [3, 4]. Such a therapy was tested in the present study in animals with MAS with focus on oxidative modifications.

Adult rabbits were instilled meconium suspension intratracheally (*i.t.*) (25 mg/ml, 4 ml/kg) to induce respiratory failure and were left without treatment (M group) or treated by modified porcine surfactant (Curosurf<sup>®</sup>, Chiesi Farmaceutici, Parma, Italy) (M+S group). Surfactant treatment consisted of two lung lavages with diluted Curosurf (5 mg PL/ml, 10 ml/kg b.w.) followed by administration of surfactant bolus (100 mg PL/kg, 1.25 ml/kg). In other groups, *i.t.* budesonide (Pulmicort) (0.25 mg/kg, 0.5 ml/kg b.w.) or *i.v.* N-acetylcysteine (ACC Injekt) (10 mg/kg b.w.) was given in combination with surfactant (M+S+B or M+S+NAC) or as a monotherapy (M+B or M+NAC). Controls were instilled by saline instead of meconium (C group). Animals were ventilated with 100% oxygen for 5 hours. Respiratory parameters were recorded and blood samples were collected before and 30 min after meconium instillation and 1, 3 and 5 hours after the treatment. At the end of experiments, lung tissue and plasma were analysed for protein and lipid oxidative damage (3-nitrotyrosine 3NT, thiobarbituric acid-reactive substances TBARS). Total number of neutrophils in the bronchoalveolar lavage (BAL) fluid and blood, lung edema (lung tissue wet/dry weight ratio) and inflammatory expression profiles (IL-2,-6,-13, TNF $\alpha$ ) in the lung homogenates were determined.

Concentration of 3NT and TBARS elevated significantly in the lung and plasma at the end of experiment in the meconium-instilled untreated group compared to controls (M vs C,  $p < 0.01$ ). Oxidative damage (3NT and TBARS) was significantly reduced only in combined therapies compared to untreated group (M+S+B & M+S+NAC vs M,  $p < 0.05-0.001$ ). Neutrophils increased in BAL and decreased in blood after meconium instillation compared to controls (M vs C,  $p < 0.001$ ) and combined treatment had significant impact on cell distribution (M+S+B & M+S+NAC vs M,  $p < 0.05$ ). Among all used therapies, only combined treatment reduced lung edema (M+S+B & M+S+NAC vs M,  $p < 0.05$ ), and was superior in reducing interleukins levels (for M vs M+S+B TNF $\alpha$  & IL-2  $p < 0.05$ , IL-6  $p < 0.01$ , IL-13  $p < 0.001$ ; for M vs M+S+NAC TNF $\alpha$  & IL-2 & IL-6  $p < 0.05$ , IL-13  $p < 0.01$ ). Surfactant combined with budesonide was also more efficient in reducing TNF $\alpha$  and IL-6 than monotherapy (M+S & M+B vs M+S+B, both  $p < 0.05$ ). As demonstrated above, inflammation and oxidative changes are important part of lung injury induced by meconium. Meconium itself and meconium-induced free radicals and inflam-

matory mediators are able to inactivate endogenous surfactant [5], and also therapeutically given exogenous surfactant [2]. Therefore, administration of anti-inflammatory and antioxidant substitution therapy can be of benefit.

Addition of budesonide or N-acetylcysteine to exogenous surfactant improves antioxidant status of the body by reducing inflammatory cytokines and oxidative damage more effectively than monotherapy. This combination prevents inactivation of pulmonary surfactant and possesses clearly synergic effect in the treatment of experimental MAS.

Support: VEGA 1/0305/14, VEGA 1/0469/16, APVV-0435-11

#### LITERATURE

1. Calkovska A., Engler I., Mokra D. et al. Differences in oxidative status, lung function, and pulmonary surfactant during long-term inhalation of medical oxygen and partially ionized oxygen in guinea pigs // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – № 59. – P. 173-181.
2. Gitto E., Pellegrino S., Gitto P. et al. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin // *J. Pineal. Res.* – 2009. – № 46. – P. 128-139.
3. Kopincová J., Mokrá D., Mikolka P. et al. N-acetylcysteine advancement of surfactant therapy in experimental meconium aspiration syndrome: possible mechanisms // *Physiol. Res.* – 2014. – № 63. – P. 629-42.
4. Mikolka P., Mokrá D., Kopincová J. et al. Budesonide added to modified porcine surfactant Curosurf may additionally improve the lung functions in meconium aspiration syndrome // *Physiol. Res.* – 2013. – № 62. – P. 191-200.
5. Rodríguez-Capote K., Manzanares D., Haines T. et al. Reactive oxygen species inactivation of surfactant involves structural and functional alterations to surfactant proteins SP-B and SP-C // *Biophys. J.* – 2006. – № 90. – P. 2808-2821.
6. Salvesen B., Stenvik J., Rossetti C. et al. Meconium-induced release of cytokines is mediated by the TLR4/MD-2 complex in a CD14-dependent manner // *Mol Immunol.* – 2010. – № 47. – P. 1226-1234.
7. Van Berlo D., Knaapen A.M., Van Schooten F.J. et al. NF-kappaB dependent and independent mechanisms of quartz-induced proinflammatory activation of lung epithelial cells // *Part. Fibre. Toxicol.* – 2010. – № 7. – P.13.

### НОВЫЙ ПОДХОД В КОРРИГИРОВАНИИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОК, ПЕРЕНЕСШИХ ОВАРИЭКТОМИЮ

Милош Т.С.<sup>1</sup>, Зверко В.Л.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

<sup>1,2</sup>Гродненский областной клинический перинатальный центр, Гродно

*milashts@mail.ru*

Не вызывает сомнений, что тотальная овариэктомия (ТО) приводит к более тяжелым климактерическим расстройствам, чем естественная менопауза. Ее последствия – нарушения углеводного и липидного обме-

на, эндотелиальная дисфункция, остеопороз, ухудшение реологических свойств крови. При этом не изучены механизмы дезадаптации организма после овариэктомии, не разработаны пути коррекции этих нарушений. В частности, малоисследованным является эндотелий, дисфункция которого может служить причиной увеличения сосудистой патологии, развивающейся в постклимактерический период. Установлено, что рост числа инфарктов миокарда и инсультов, наблюдающихся в этом возрасте у женщин, обусловлен дисфункцией эндотелия. В связи с этим у пациенток, перенесших овариэктомию в молодом возрасте, не разработано лечение возникающего посткастрационного синдрома, исключая заместительную гормональную терапию. Как потенциальный препарат для корригирования дисфункции эндотелия и липидного дисбаланса выбрано льняное масло. Входящая в его состав омега 3-полиненасыщенная кислота (ПНЖК) обладает гиполипидемическим эффектом, оказывает гипокоагуляционное, антиагрегантное, противовоспалительное, иммуномодулирующее, противоопухолевое действие. Выявлено положительное действие омега-3-ПНЖК при ишемической болезни сердца, а также гипотензивное действие – при гипертонической болезни.

*Цель исследований* – изучить состояние морфологических свойств эндотелия сосудов и липидного профиля при тотальной овариэктомии и применении льняного масла.

Исследуемая популяция состояла из 17 женщин с ТО (основная группа) изолированно либо в сочетании с гистерэктомией по поводу лейомиомы матки, эндометриоза, опухолевидных образований яичников либо их перекрута, находящихся на амбулаторном лечении и готовых соблюдать указания врача относительно назначенной терапии. Оценка состояния пациенток и исследуемых показателей проводилась до лечения и через 6 месяцев приема льняного масла по 1 десертной ложке 2 раза в день. Контрольную группу составили 12 женщин с учетом критериев включения и исключения.

Критерии включения: возраст  $47 \pm 1,4$  лет ( $p > 0,05$ ). Критерии исключения из исследования: наличие острых и хронических (в стадии обострения) заболеваний органов малого таза, сопутствующих ИППП, опухоли экстрагенитальной локализации, факт приема каких-либо гормональных препаратов, а также лекарств, оказывающих влияние на биохимический анализ крови и состояние сосудистой стенки в течение последнего года, врожденные заболевания печени и обмена веществ, заболевания центральной нервной системы.

Для оценки состояния липидного обмена в сыворотке крови определяли уровень общего холестерина (ХС) [1], триглицеридов (ТГ) [3] колориметрическим фотометрическим тестом на анализаторе Beckman Coulter серии AU. Степень морфологического повреждения эндотелия

кровеносных сосудов изучали по количеству десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в 1 л плазмы крови методом микроскопии [2].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistica 6.0». После проверки данных на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка рассчитывали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение или процент от анализируемой группы. Использовался однофакторный дисперсионный анализ данных. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Пациентки с ТО отмечали клинические проявления постовариоэктомического синдрома. Средний возраст женщин составил  $47,9 \pm 2,8$  лет. Сравнимые нами группы были сопоставимы по возрасту и росту. При исследовании выраженности десквамации эндотелия кровеносных сосудов, оцениваемой на основании количества ЦЭК, было обнаружено, что у женщин с ТО число ЦЭК в плазме крови составило  $(158,1 \pm 53,1) \times 10^4/\text{л}$  ( $p < 0,001$ ) и превышало данный показатель среди женщин контрольной группы в 3,3 раза, равняясь  $(48,8 \pm 19,2) \times 10^4/\text{л}$ . Вышеизложенные процессы связаны с отсутствием положительного влияния эстрогенов на эндотелий кровеносных сосудов.

В ходе биохимического анализа крови у пациенток с ТО уровень общего ХС составил  $6,1 \pm 0,7$  ммоль/л и был выше ( $p < 0,001$ ) на 23%, чем у женщин контрольной группы –  $4,7 \pm 1,1$  ммоль/л. У пациенток в опытной группе показатель ТГ составил  $2,5 \pm 1,3$  г/л, что было больше в 3,6 раза, чем у женщин в контрольной группе –  $0,69 \pm 0,2$  г/л. Было установлено, что показатели ХС и ТГ находились в положительной корреляционной зависимости от среднего уровня с ЦЭК при  $r = 0,65$  и  $0,52$ , соответственно.

У пациенток, получавших льняное масло на фоне ТО, выявлено существенное уменьшение морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов. Количество ЦЭК в плазме крови данной группы оказалось меньше на 47,5%, чем у женщин с ТО, составив  $(75,0 \pm 31,0) \times 10^4/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ), хотя оставалось на 34,9% больше ( $p > 0,05$ ), чем в контрольной группе. Это указывает на эндотелиопротекторный эффект льняного масла у женщин с хирургической менопаузой.

При этом отмечена тенденция к снижению уровня общего ХС ( $p > 0,05$ ), равняясь  $5,4 \pm 0,6$  ммоль/л наряду с показателем ТГ –  $1,2 \pm 0,6$  г/л. Выявлена положительная корреляционная зависимость низкого уровня показателей ХС и ТГ с ЦЭК при  $r = 0,33$  и  $0,37$ , соответственно.

Морфологическое состояние эндотелия кровеносных сосудов женщин с тотальной овариэктомией выявило значимость нарушений морфофункциональных свойств эндотелия кровеносных сосудов в генезе хирургической менопаузы и его повреждение может стать важным звеном патогенеза нарушений кровообращения у пациенток с выраженным де-

фицитом эстрогенов, а выявленные минимальные изменения липидного профиля могут потенциально сопровождаться значительным повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Использование льняного масла у пациенток, перенесших удаление яичников, корригирует морфологические изменения эндотелия сосудов, уменьшает выраженность нарушений биохимических показателей крови.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Allain C. C., Poon L. S., Chan C.S.G., Richmond W., Fu P. C. Enzymatic determination of total serum cholesterol // Clin. Chem. – 1974. – Vol. 20. – P. 470-475.
2. Hladovec J., Rossman P. Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their counts in rats // Thromb. Res. – 1973. – Vol. 3. – P. 665-674.
3. Trinder P. // Ann. Clin. Biochem. – 1969. – Vol. 6. – P. 24-27.

### МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОК С ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ

**Милош Т.С.**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно  
*milashts@mail.ru*

Проблема хирургической менопаузы является актуальной из-за роста числа гинекологических заболеваний и их «омоложения». Двусторонняя овариэктомия (ДО) в репродуктивном возрасте проявляется выраженными климактерическими изменениями в женском организме, которые характеризуются патологическими изменениями углеводного и липидного обмена, нарушением реологических свойств крови, вегетососудистыми, психо-эмоциональными проявлениями. При этом поздневременные обменные нарушения сопровождаются клинически заболеваниями сердечно-сосудистой системы, остеопорозом и требуют адаптации. Анализ литературы показал, что мало изучены звенья патогенеза и метаболические расстройства организма после перенесенной операции. Кроме того, недостаточно исследованным в условиях развивающегося гипогонадизма является эндотелий, дисфункция которого может служить причиной роста сосудистых расстройств, характерных для постменопаузы. Известно, что в этот период у женщин значительно увеличивается количество инфарктов миокарда и инсультов, патогенез которых связан с дисфункцией эндотелия.

*Цель исследований* – изучить состояние метаболических нарушений и морфологических свойств эндотелия сосудов в условиях двусторонней овариэктомии.

В клиническом наблюдении и клинико-инструментальном обследовании участвовали 17 женщин с ДО (основная группа) изолированно либо в сочетании с гистерэктомией по поводу лейомиомы матки, эндометриоза, опухолевидных образований яичников или их перекрута. Контрольную группу составили 12 женщин с учетом критериев включения и исключения.

Критерии включения: возраст  $47 \pm 1,4$  лет ( $p > 0,05$ ). Критерии исключения из исследования: наличие острых и хронических (в стадии обострения) заболеваний органов малого таза, сопутствующих ИППП, опухоли экстрагенитальной локализации, факт приема каких-либо гормональных препаратов, и лекарств, оказывающих влияние на состояние сосудистой стенки в течение последнего года, врожденные заболевания печени и обмена веществ, заболеваний центральной нервной системы. При подборе пациенток также обращали внимание на социальный статус, физическую активность, пищевые и вредные привычки. Всем пациенткам накануне операции проводилось общеклиническое, биохимическое исследование крови, коагулограмма. Учитывались жалобы, анамнестические данные.

Для оценки метаболических нарушений вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по формуле:  $\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост}^2 (\text{м}^2)}$ , измеряли окружность талии (ОТ) и устанавливали наличие абдоминального ожирения при превышении  $\text{ОТ} > 80$  см. Исследовали антропометрические показатели: ОТ, окружность бедер (ОБ), соотношение их окружностей  $\text{ОТ/ОБ}$  (ВОЗ, 1997). Тип распределения жировой ткани рассчитывали по соотношению объема талии (ОТ) к объему бедер (ОБ) ( $\text{ОТ/ОБ} > 0,85$  – абдоминальный тип,  $\text{ОТ/ОБ} < 0,85$  – глутеофemorальный).

Степень морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов изучали по количеству десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в 1 л плазмы крови методом микроскопии [1].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistica 6,0». После проверки данных на нормальность распределения по критерию Шапиро-Уилка рассчитывали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение или процент от анализируемой группы. Использовался однофакторный дисперсионный анализ данных. Для оценки статистической значимости различий при неравномерном распределении признака использовались критерии Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни и Вилкоксона для парных сравнений между зависимыми переменными (до и после лечения). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

У всех пациенток с ДО наблюдались клинические проявления постовариоэктомического синдрома. Средний возраст женщин составил  $47,9 \pm 2,8$  лет. При сравнении группы были сопоставимы по возрасту и росту. Средний вес пациенток с ДО ровнялся  $74,4 \pm 14,2$  кг ( $p > 0,05$ ), вес жен-

щин контрольной группы –  $63,9 \pm 9,8$  кг. При исходном обследовании избыточная масса тела (ИМТ 25-30 кг/м<sup>2</sup>) и ожирение 1 степени (ИМТ 30-35 кг/м<sup>2</sup>) выявлено поровну у 17,6% пациенток с ДО. Данный параметр у женщин контрольной группы – 20-24,9 кг/м<sup>2</sup>. Абдоминальное перераспределение жира наблюдалось у 29,4% пациенток, глутеофemorальное – у 5,9%. Установлено, что ОТ женщин с ДО составила  $91,1 \pm 7,9$  см ( $p < 0,05$ ) данный параметр у пациенток контрольной группы –  $75,5 \pm 8,1$  см. Соотношение ОТ/ОБ составило  $0,84 \pm 0,05$  и  $0,78 \pm 0,04$ , соответственно ( $p < 0,05$ ).

В ходе анализа выраженности десквамации эндотелия кровеносных сосудов, оцениваемой на основании количества ЦЭК, было обнаружено, что у женщин с ДО число ЦЭК в плазме крови составило  $(158,1 \pm 53,1) \times 10^4$ /л ( $p < 0,001$ ) и превышало данный показатель среди женщин контрольной группы в 3,3 раза, равняясь  $(48,8 \pm 19,2) \times 10^4$ /л.

Итак, возникающий эстрогенный дефицит, обусловленный хирургической менопаузой, вызывает метаболические нарушения: увеличение массы тела, перераспределение жира с формированием абдоминального ожирения, наряду с существенным повышением морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов и эндотелиальной дисфункцией. Вышеизложенные изменения влияют на состояние общего здоровья, трудоспособность и качество жизни женщин, служат предпосылкой развития сердечно-сосудистых заболеваний и требуют разработки своевременной их коррекции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hladovec J., Rossman P. Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their counts in rats // *Thromb. Res.* – 1973. – Vol. 3. – P. 665-674.

### ХАРАКТЕРИСТИКА ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ РЕФЛЕКСОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ У КРЫС

**Миронова Г.П., Пашкевич С.Г.**

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск

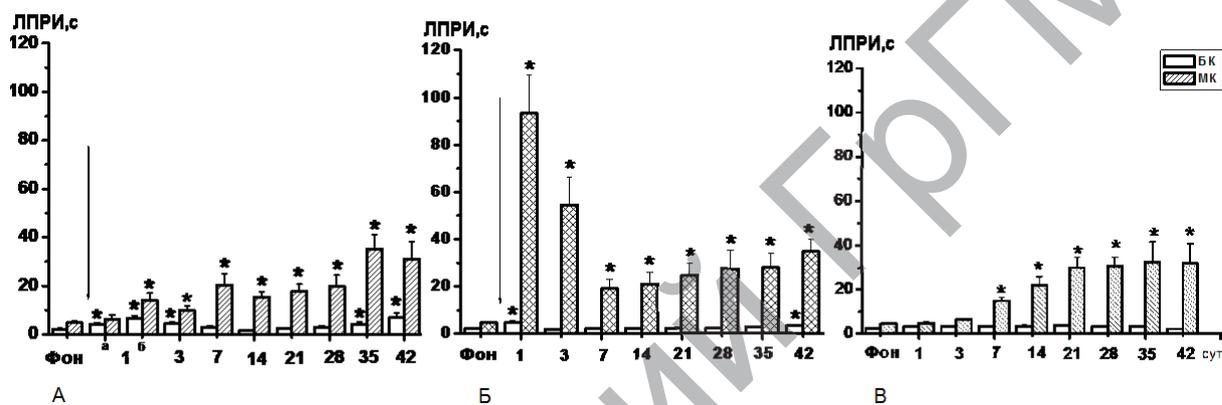
*skypasht@mail.ru*

В полостях носа грызунов расположен вомероназальный комплекс, от функционального статуса которого зависит характер защитных реакций на ноцицептивные стимулы [1]. В частности, отмечено замедление процесса естественного угасания рефлекса «избегания» после однократной аппликации на слизистую оболочку полости носа крыс липополисахарида кишечной палочки или ингибиторов сериновых протеаз [2].

Эти опыты вновь подтвердили мнение [1] о длительности развития изменений в организме животных и человека после контакта с эндотоксинами, что, собственно говоря, давно зафиксировано в экспериментальных и клинических наблюдениях за динамикой событий в различных функциональных системах организма при эндотоксемии [1]. Развивая это положение, можно предположить, что сдвиг ноцицептивных реакций при моделировании эндотоксемии вполне может быть обусловлен изменением баланса возбуждающих и тормозных нейромедиаторов, особенно при снижении напряжения кислорода в тканях, которое характерно для локальных воспалительных процессов. Помимо этого, аксиомой является мнение о падении уровня гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) при гипоксии вследствие селективной гибели ГАМК-ергических нейронов [3]. Указанные рассуждения определили *цель работы*, направленной на уточнение влияния интраназальной аппликации ГАМК на сохранность инструментальных рефлексов у крыс после моделирования кратковременной гипобарической гипоксии.

Опыты проведены на белых беспородных крысах-самцах ( $n=16$ ) массой 170-200 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария с учетом рекомендаций Европейской конвенции о гуманном обращении с лабораторными животными. В качестве модели обучения с отрицательным подкреплением использовали тест выработки условных рефлексов в челночной камере [2], состоящей из двух разных по площади отсеков – большого (41x47x30 см) и малого (15x25x30 см). За один сеанс обучения осуществляли 8-10 сочетаний условного раздражителя (включение света и открывание дверцы между отсеками) с ноцицептивным подкрепляющим стимулом (пропускание тока силой 0,008-0,01 мА в течение 1-2 с по решетчатому металлическому полу в отсеках большой или малой камеры, в зависимости от того, где находилась крыса). После выработки инструментального рефлекса (за период многочисленных сеансов в течение 5-6 суток  $\geq 80\%$  воспроизведений) регистрировали стабилизацию латентного периода реакции избегания (ЛПРИ) еще дополнительно в течение 2-3 суток (исходная длительность ЛПРИ). У всех животных ЛПРИ сопоставляли на 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42-е сутки наблюдения. На рисунке В представлена в графической форме динамика ЛПРИ у крыс, которым не осуществляли никаких аппликаций на слизистую оболочку полости носа ( $n=6$ ). Крысам 1-й опытной группы ( $n=5$ ) однократно наносили на слизистую оболочку полостей носа 20 мкл (по 10 мкл в каждый носовой ход) водного раствора ГАМК (3 мг/мл, Sigma-Aldrich, США). В этот же день через 20 мин и через 1,5 ч после аппликации животных вновь помещали в челночную камеру и регистрировали ЛПРИ. Вторую группу крыс ( $n=5$ ) через 15 мин после интраназальной инстилляцией ГАМК (3 мг/мл) подвергали 5-минутной гипобарической гипоксии, и после окончания сеанса сразу

регистрировали ЛПРИ. Гипобарическую гипоксию моделировали в течение 5 мин в специальной емкости объемом 2 л, оснащенной декомпрессором и манометром, достигая условной высоты в 2300 м над уровнем моря (снижение барометрического давления до 577,6 мм рт. ст., что сопровождается небольшой девиацией парциального давления кислорода в системе до 121 мм рт. ст.). При подъеме на такую высоту насыщение кислородом крови ослабляется незначительно (на 4-5 мм рт. ст.). Давление в системе измеряли вакуумметром (100 КПа, Россия). С помощью поглотителя  $\text{CO}_2$  ( $\text{Ca}(\text{OH})_2$  96% и  $\text{NaOH}$  4%) избегали развитие гиперкапнии в системе. Значимость результатов ( $p < 0,05$ ) оценивали для непараметрических выборок (критерий Манна-Уитни). Графики строили в программе Origin-6.1.



Белые столбики – ЛПРИ перехода крыс из большой камеры в малую (БК);  
заштрихованные столбики – перехода из малой камеры в большую (МК);  
стрелкой показано интраназальное введение водного раствора ГАМК (3 мкг/мл)

**Рисунок – Динамика латентного периода реакции избегания (ЛПРИ, с):**  
А – 1-я группа (n=5), где а – регистрация ЛПРИ через 15-20 мин., б – через 1-1,5 ч;  
Б – 2-я группа (n=5); В – 3-я группа (контроль) (n=6)  
\* $p < 0,05$  к фону

Фоновые величины ЛПРИ во всех группах не имели достоверных различий. Через 15-20 мин. у крыс первой экспериментальной группы отмечено увеличение ЛПРИ при переходе из большой камеры в малую ( $p < 0,05$ ). ЛПРИ перехода из малой камеры в большую не изменялся. Через 1,5 ч отмечено 3-кратное увеличение латентного периода ЛПРИ как из большой камеры в малую, так и из малой камеры в большую. Через 1,5 ч у животных второй экспериментальной группы зарегистрировано угнетение условно-рефлекторной деятельности: многократное увеличение (в 20 раз) величины ЛПРИ крыс при переходе из малой камеры в большую (рис.). При предъявлении условных раздражителей (включение света и открывание дверцы) животные выходили с большой задержкой ( $\geq 180$ с) в отличие от крыс контрольной группы, у которых к этому моменту времени ЛПРИ сохранился на прежнем уровне. На третьи сутки в 1-й экспериментальной группе при переходе из большой камеры в малую и из малой камеры в большую ЛПРИ превышал исходный уровень в 2 раза (рис. А).

У особей второй экспериментальной группы ЛПРИ при переходе из малой камеры в большую был в 11,5 раз выше, а при переходе из большой камеры в малую приближался к исходным значениям (рис. Б). Через семь суток наблюдения ЛПРИ перехода крыс из большой камеры в малую не превышал фонового уровня во всех трех группах животных (контрольные и экспериментальные). Небольшие различия зафиксированы только при переходе крыс из малой камеры в большую (рис.).

Однократная аппликация 20 мкл ГАМК (3 мг/мл) на слизистую оболочку полостей носа крыс сопровождается стабилизацией выработанного условного рефлекса. Однократное предъявление гипоксического стимула или сочетанное предъявление гипоксии с аппликацией 20 мкл ГАМК (3 мг/мл) на слизистую оболочку полостей носа крыс сопровождается угасанием выработанных рефлексов избегания в первые сутки после таких воздействий. Выявленные экспериментальные эффекты целесообразно учитывать при приеме назначенных лекарственных средств, содержащих ГАМК, особенно в ситуациях с развитием воспалительных явлений в полостях носа и воздухоносных путях, что сопровождается естественным развитием легких гипоксических состояний.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Целкова И., Кульчицкий В. Системные защитные реакции при интраназальной аппликации эндотоксина // LAP LAMBERT Academic Publishing. – 2015. – 138 с.
2. Миронова Г. П. Особенности угасания условного рефлекса у крыс после интраназальной аппликации эндотоксина // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2011. – № 1. – С. 52-55.
3. Туровская М. В., Туровский Е. А., Кононов А. В., Зинченко В. П. Кратковременная гипоксия вызывает селективную гибель ГАМК-ергических нейронов // Биологические мембраны. – 2013. – Т. 30, № 5-6. – С. 479-490.

#### **АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА: РЕГУЛЯТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ, МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ КЛЕТОК ПРИ СТРЕССЕ**

**Надольник Л.И., Шуриберко А.В., Валентюкевич О.И., Горева Д.А.,  
Марчик А. И., Лупачик С.В., Личик Е.О., Чумаченко С.С.**

Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно  
*lnadolnik@tut.by*

Активные формы кислорода (АФК) выполняют значимую регуляторную роль в клеточном метаболизме, участвуя в процессах активации/ингибирования специфических ферментов, контролируя скорость процессов окисления и активность АОС. Установлена роль АФК в регуляции процессов клеточного деления, дифференцировки, а также процессов апоптоза. АФК могут имитировать действие многих гормонов и

нейромедиаторов, важна их роль в окислительном разрушении ксенобиотиков, обновлении и модификации клеточных мембран.

Эффекты стресса характеризуются развитием защитных систем организма; с другой стороны, хронический стресс – один из факторов, индуцирующих окислительный стресс. Понимание механизмов регуляторных эффектов АФК при стрессе в различных специализированных клетках представляет интерес для оценки его физиологической и патогенетической роли. Это важно для разработки антиоксидантных композиций, учитывая роль АФК в патогенезе атеросклероза, диабета, нейродегенеративных заболеваний, рака, а также в «свободно-радикальной» гипотезе старения организма, которая требует детализации. В проведенных исследованиях изучались специфическая функциональная активность и механизмы антиоксидантной защиты в клетках щитовидной железы (ЩЖ), мозга, бурой жировой ткани (БЖТ), печени крыс при остром и хроническом стрессе. В экспериментальных моделях оценивали влияние психоэмоционального, холодового, радиационного стресса, а также физической нагрузки (бег в тредбане).

Важнейшей особенностью клеток ЩЖ является постоянное использование АФК для окисления йода тиреопероксидазой (ТПО). Уровень  $H_2O_2$  в ЩЖ контролируется ТПО, а при высоких концентрациях – каталазой. Этап синтеза  $H_2O_2$  является лимитирующим в системе реакций синтеза тиреоидных гормонов. При стрессе выявлен двухфазный характер изменения функции тироцитов: активация на первых этапах и снижение активности при длительных воздействиях, что обусловлено сложными взаимоотношениями регуляторных эффектов ТТГ и глюкокортикоидов. Установлено, что при хроническом стрессе в ЩЖ повышается концентрация ТБКРС (на 20%) на фоне снижения активности каталазы (на 11,5%,  $p < 0,05$ ). В постстрессорный восстановительный период были выявлены следующие зависимости: через 2 часа обнаружена отрицательная корреляционная взаимосвязь между активностью каталазы в ЩЖ и концентрацией общего йода ( $r = -0,949$ ,  $p = 0,0037$ ) и белковосвязанного ( $r = -0,952$ ,  $p = 0,0033$ ); через 4 часа активность каталазы в ЩЖ положительно коррелировала с активностью ТПО в ЩЖ ( $r = 0,887$ ,  $p = 0,018$ ), которая усилилась через 6 часов ( $r = 0,904$ ,  $p = 0,034$ ), – что, по-видимому, сопряжено с продукцией  $H_2O_2$  и его концентрацией в ЩЖ. В условиях радиационного стресса активация СОД в ЩЖ отмечалась только при воздействии малых и средних доз (0,25 Гр), глутатионредуктазы (ГР) – при дозах облучения 0,25-1,0 Гр. Сравнительный анализ свидетельствует, что ключевую роль в АОС защиты клеток ЩЖ играет система глутатиона (активность ТПО и ГР в ЩЖ выше, чем в мозге, сердце, печени).

В печени крыс при радиационном стрессе (1 Гр) на фоне активации СОД (на 31%), каталазы (на 19,9%) и ТПО (на 26,4%) отмечается повышение концентрации ТБКРС; в мозге в этих же условиях обнаружено

только повышение активности ГПО (на 31,4%), при отсутствии изменений в активности СОД и каталазы. Активация ГПО, сопровождающаяся снижением концентрации GSH, на фоне отсутствия изменений активности СОД и каталазы предотвращает активацию ПОЛ в БП после однократного воздействия внешнего  $\gamma$ -излучения, что может свидетельствовать о ключевой роли системы глутатиона в мозге крыс.

В бурой жировой ткани, играющей важную роль в регуляции термогенеза, при хроническом стрессе обнаружено значимое повышение концентрации GSH в митохондриях, – как в момент завершения стрессорного воздействия (на 106%), так и через 24 часа восстановительного периода (на 204%), – что, возможно, связано с активацией его транспорта. Активность СОД и ГПО при этом не изменялась, а уровень ТБКРС был повышен через 24 часа восстановительного периода на 24,6%. Важную роль в регуляции концентрации АФК в бурых адипоцитах могут играть разобщающие белки (UCP-1), что является специфической особенностью данных клеток.

Установлено, что хронический стресс вызывает повышение глюкокортикоидного и снижение тиреоидного статуса. Влияние гормонов ЩЖ на чувствительность тканей к стрессу объясняется, с одной стороны, зависимостью некоторых биохимических процессов, способствующих развитию адаптации (секреция глюкокортикоидов и их периферический метаболизм [1], синтез белка теплового шока hsp70, содержание АТФ в клетках). С другой стороны, это может быть обусловлено влиянием тиреоидных гормонов на АО статус тканей. Снижение тиреоидного статуса сопровождается разнонаправленным изменением активности процессов ПОЛ: – снижением концентрации и скорости образования МДА в микросомальной фракции и ткани печени, сердце и почках крыс, и повышением активности ПОЛ в отделах головного мозга. Обнаружен дисбаланс компонентов ферментативной системы АО защиты в тканях крыс при недостаточности тиреоидных гормонов. Выявленные изменения характеризуются значительной положительной корреляционной зависимостью активности СОД от уровня Т3 и Т4 в печени, почке и сердце, и отрицательной – для каталазы в печени и сердце. Активность ГПО, ГР и концентрация GSH менее зависимы от тиреоидного статуса. В мозге прямая корреляционная зависимость между уровнем Т3 и Т4 в крови и активностью ГПО наблюдалась только в больших полушариях и мозжечке. Механизмы антиоксидантной защиты клеток при стрессе являются важнейшим условием развития адаптационных реакций, а их нарушение – условием дезадаптации при хроническом стрессе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Hyperthyroidism and cortisol secretion in man / T. Gallagher [et al.] // J. Clin. Endocr. Metab. – 1972. – Vol. 34, № 6. – P. 991-927.

## РОЛЬ НАРУШЕНИЙ КИСЛОРОДЗАВИСИМЫХ ПРОЦЕССОВ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И ОЦЕНКА КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕВРАЛГИИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА

Нечипуренко Н.И., Пашковская И.Д., Алексеевец В.В.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,  
Минск  
*ninh@mail.ru*

Показано, что невралгия тройничного нерва (НТН), особенно у пожилых людей, вызывается компрессией нисходящего корешка тройничного нерва склерозированными сосудами в области ствола мозга, что приводит к пароксизмальной активности его нейронов, а также сопровождается гипоксическим повреждением клеток, изменением тканевого метаболизма. Активация реакций окислительного стресса при НТН способствует развитию асептического воспаления и повышению чувствительности нервных окончаний к болевым раздражителям [3]. В условиях накопления в зоне нервного повреждения недоокисленных продуктов метаболизма и возникновения ацидоза ингибируется активность антиоксидантных ферментов, что еще больше усиливает свободнорадикальное окисление и способствует поддержанию нейропатического болевого синдрома [2].

*Цель* – изучить клинико-биохимические нарушения и оценить эффективность комплексного лечения пациентов с НТН.

Обследованы 36 пациентов с НТН в возрасте от 36 до 80 лет, госпитализированных в РНПЦ неврологии и нейрохирургии. Пациенты рандомизированно были распределены в основную (n=15) и контрольную (n=21) группы, статистических различий по возрасту и давности течения заболевания не было ( $p > 0,05$ ). Всем пациентам была выполнена высокочастотная селективная ризотомия (ВЧСР) тройничного нерва. До операции пациенты получали стандартную терапию, включающую противоэпилептические препараты, нестероидные противовоспалительные средства. После операции в большинстве случаев необходимость в приеме этих лекарственных средств отпадала. Пациенты основной группы дополнительно получали курс внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) полупроводниковым лазером «Люзар МП» с  $\lambda = 0,67$  мкм и выходной мощностью 2,5-3 мВт. Курс лечения составлял 7-8 процедур продолжительностью 20 мин и начинался сразу после установления диагноза в стационаре (2-3 процедуры до операции и 4-5 – со 2-го дня после оперативного вмешательства). Одновременно назначали ГАМК-ергический препарат фенибут 250 мг по 2 табл. 3 раза в день до 1 месяца.

Оценку интенсивности боли выполняли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и опроснику Paindetect. Исследовали содержание продук-

тов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, (ТБК-П), активность супероксиддисмутазы (СОД), концентрации нейромедиаторов – субстанции Р и норадреналина в плазме крови, рассчитывали индекс воспалительной активности (ИВА) по методикам, описанным ранее [1]. При статистической обработке результатов применяли программу Statistica 6.0, использовали непараметрические методы.

При анализе динамики болевого синдрома по предложенным шкалам ВАШ и Paindetect до и после лечения выявлена статистически значимая разница баллов в основной и контрольной группах, что указывает на адекватность проводимой комплексной терапии.

У всех пациентов с НТН на момент госпитализации установлены повышение уровня ТБК-П до 2,7 (2,1–3,6) ( $p=0,0005$ ) при норме – 1,8 (1,6–2,7) мкмоль/л, снижение активности СОД до 77,1 (66,4–109,4) Е/мл ( $p=0,016$ ) относительно нормального уровня. Отмечали увеличение индекса воспалительной активности до 1,8 (1,2–2,6) ( $p=0,0008$ ) против 0,9 (0,8–1,2) в группе здоровых лиц, что подтверждает наличие гипоксического фактора повреждения тройничного нерва и развития нейрогенного воспаления. У пациентов по сравнению со здоровыми добровольцами выявлено возрастание на 86% ( $p=0,0006$ ) концентрации основного нейротрансмиттера боли – субстанции Р. В то же время не установлено достоверной разницы в содержании одного из антиноцицептивных нейромедиаторов – норадреналина в плазме крови.

Для оценки эффективности комплексного лечения с выполнением ВЧСР изучены изменения указанных метаболитов в основной и контрольной группах. По исходному уровню изученные биохимические показатели в обеих группах до лечения достоверно не различались.

Выполнение ВЧСР тройничного нерва у пациентов основной и контрольной групп привело к существенному снижению выраженности болевого синдрома с одновременной нормализацией про-, антиоксидантного состояния крови и уменьшением значения ИВА, которое не отличалось от данных у здоровых лиц.

Использование в комплексном лечении ВЛОК и фенибута привело к достоверному уменьшению концентрации субстанции Р до 0,72 (0,29–0,91) нг/мл и повышению содержания норадреналина до 0,47 (0,25–0,59) нг/мл относительно исходных данных. В контрольной группе наметилась тенденция к снижению уровня субстанции Р, концентрация норадреналина после лечения не отличалась от исходных значений.

Таким образом, проведение ВЧСР у пациентов с НТН в основной и контрольной группах способствует регрессу болевого синдрома на фоне нормализации про-, антиоксидантного равновесия в крови. Использование ВЛОК и фенибута дополнительно к стандартному лечению приводит не только к регрессу болевого синдрома, но и к нормализации содержания субстанции Р и повышению уровня норадреналина.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Нечипуренко Н. И., Пашковская И. Д., Алексеевец В. В., Змачинская О. Л. Эффективность лечения пациентов с невралгией тройничного нерва // Весці НАН Беларусі (сер. мед. навук). – 2015. – № 3. – С. 5-13.
2. Сейфулла Р. Д., Рожкова Е. А., Ким Е. К. Антиоксиданты // Эксперим. и клин. фармакология. – 2009. - № 3. – С. 60-64.
3. Chen Q. et al. Hydrogen-rich saline attenuated neuropathic pain by reducing oxidative stress // Can. J. Neurol. Sci. – 2013. – Vol. 40, № 6. – P. 857-863.

## ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И РЕДОКС-СТАТУСА ЭРИТРОЦИТОВ АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС ПРИ СЕКВЕСТИРОВАНИИ КЛЕТОЧНОГО ФОНДА КОФЕРМЕНТА А

**Омельянчик С.Н., Бородина Т.А., Семенович Д.С., Лукиенко Е.П.,  
Шляхтун А.Г., Сатановская В.И., Кондыба Н.И., Иванова А.И.,  
Гуринович В.А., Пронько П.С., Мойсеёнок А.Г.**

Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно  
*val@bioch.basnet.by*

Развитие концепции сигнальной и антиоксидантной функции эритроцитов (эритрона) на основе высокого редокс-потенциала и присутствия нескольких редокс-пар предполагает выяснение роли этих систем при алкоголизации организма, развития толерантности к действию алкоголя и участия в механизме возникновения абстинентного синдрома. Очевидную роль этанола как поставщика избытка ацетата и образования ацетилкофермента А (ацетил-КоА), рассматриваемого в качестве вторичного мессенджера, можно более глубоко рассмотреть в условиях секвестирования свободного КоА, система образования и стабилизации которого является основополагающей в поддержании метаболического гомеостаза [3, 4]. Более того, биосинтез КоА характерен для эритроцитов [1], где одной из возможных функций предполагается стабилизация редокс-статуса эритроцитарного глутатиона. По всей вероятности, клеточный баланс ацетил-КоА/свободный КоА в условиях алкогольной интоксикации на фоне секвестрирующего КоА воздействия вальпроата может быть использован в качестве биомаркера потенциала редокс-систем и редокс-сигналирования как важнейшего фактора посттрансляционной модификации белков.

*Цель работы:* оценить эффекты сочетанного воздействия алкогольной интоксикации и секвестрирующего КоА препарата вальпроата (Депакин), а также стабилизирующего клеточный фонд КоА – D-пантенола (ПЛ) – на показатели окислительного стресса, антиоксидантной защиты и систему глутатиона эритроцитов для создания экспериментальной модели изучения редокс-модулирующих фармпрепаратов [2].

Использованы 32 половозрелые крысы-самки, разделенные на 4 группы: 1 – контроль, 2 – интоксикация этанолом (30%, внутривенно, двукратно/сут, 5 сут в дозе 1-5 г/кг индивидуально, в зависимости от толерантности), 3 – одновременно с этанолом вальпроат натрия в дозе 200 мг/кг/сут, 4 – аналогично 3-й группе + ПЛ в дозе 400 мг/кг/сут. Схема алкоголизации (АИ) осуществлена по Тезикову и др. [5]. У экспериментальных животных (АИ, АИ+вальпроат) наблюдалось нарушение прооксидантно-антиоксидантного баланса, которое по большинству изученных тестов предупреждалось назначением ПЛ. Это проявилось в увеличении дифениламинореагирующих и тиобарбитуратреагирующих соединений плазмы крови, увеличении уровня белковых сульфгидрильных групп и общей антиокислительной активности плазмы крови. Содержание плазменного церулоплазмينا возрастало у животных 2-й и 3-й групп, причем эффект активации этого антиоксидантного фактора был преимущественно выражен при потреблении вальпроата. Защитный эффект ПЛ оказался маловыраженным.  $Fe^{3+}$  – восстанавливающая антиоксидантная способность плазмы крови – возрастала только на фоне назначения вальпроата, ее максимальные значения выявлены у животных 4-й группы, т. е. под воздействием ПЛ. Исследование уровня тиобарбитуратреагирующих соединений в суспензии упакованных эритроцитов не обнаружено изменений у животных 2-й и 3-й опытных групп, тогда как при дополнительном назначении ПЛ накопление продуктов перекисного окисления липидов оказалось сниженным более чем на 20% относительно контроля. Система эритроцитарного глутатиона практически не реагировала на алкоголизацию подопытных животных, но характеризовалась значительным увеличением фракций глутатиона (общего, восстановленного, окисленного) в 3-й группе. При этом не наблюдалось изменения соотношения восстановленного и окисленного глутатиона, а редокс-потенциал оставался на уровне  $-272,2 \pm 3,6$  мВ, т. е. близко к контрольному уровню ( $-270,3 \pm 3,9$  мВ). Во всех экспериментальных группах активность эритроцитарной глутатионредуктазы не изменялась, тогда как активность глутатионтрансферазы возрастала при назначении вальпроата, что предупреждалось одновременным введением ПЛ. Защитный эффект последнего был также выражен в отношении всех изученных фракций глутатиона.

Состояние эритроцитарных мембран по показателям распределения и сорбционной способности эритроцитов к нильскому голубому и метиленовому синему сохранялось стабильным, что предполагает сохранение антиоксидантного и редокс-потенциала на уровне выше или равном нормальному.

В целом результаты эксперимента подтверждают возможность модуляции редокс-буферной емкости эритроцитов в условиях сочетания алкоголизации и применения фармпрепарата вальпроата. При этом подтверждается механизм действия вальпроата как КоА-секвестирующего

агента (получены предварительные данные по секвестированию тканевого КоА), т. к. предшественник КоА – D-пантенол – предупреждал неблагоприятные эффекты этого фармпрепарата, используемого в терапии алкоголизма и судорожных синдромов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гуринович В. А., Преображенский Д. В., Хомич Т. И. и др. Биотрансформация пантотената в эритроцитах крови // В кн.: Пантенол и другие производные пантотеновой кислоты: биохимия, фармакология и медицинское применение. – Гродно, 1998. – С. 48-56.
2. Мойсеёнок А. Г. Пантотеновая кислота: от универсального распространения к универсальным функциям // В кн.: Биохимия, фармакология и клиническое применение производных пантотеновой кислоты / под ред. А. Г. Мойсеёнка. – Гродно, 2003. – С. 107-114.
3. Мойсеёнок А. Г., Пронько П. С., Рыбалко М. А. и др. Система ацетилирования у животных и человека при алкогольной интоксикации // В кн.: Этанол и обмен веществ / под ред. Ю. М. Островского. – Мн.: Наука и техника, 1982. – С. 118-142.
4. Pietrocola F., Galluzzi L., Bravo-San J.M. et al. Acetyl coenzyme A: a central metabolite and second messenger // Cell. Metab. – 2015. – Vol. 21. – P. 805-821.
5. Тезиков Е. Б., Нужный В. П. и др. Значение толерантности к этанолу, тяжести синдрома отмены и возраста крыс в развитии постинтоксикационного алкогольного повреждения сердца // Вопр. наркол. – 1991. – № 1. – С. 7-9.

### РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАКСИМАЛЬНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА ПРИ САНАТОРНО-КУРОРТНОМ ЛЕЧЕНИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГРЯЗЕРАЗВОДНЫХ ВАНН

Пирогова Л.А.<sup>2</sup>, Болбатовский Г.Н.<sup>1</sup>, Тюненкова Е.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Республиканский центр по оздоровлению  
и санаторно-курортному лечению населения,

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет,

<sup>3</sup>Гродненский государственный университет им. Я. Купалы

*pirogovalar@rambler.ru*

В Республике Беларусь к профильным санаториям для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, патологии опорно-двигательного аппарата, нервной системы, обмена веществ относятся: «Поречье», «Криница», «Сосны», «Пралеска», «Свислочь», «Беларусь» (г. Друскининкай, Литва) и др.

Санатории «Поречье» и «Беларусь», располагающиеся в 30 км от г. Гродно (Беларусь) в деревне Поречье и в г. Друскининкай (Литва), считались наиболее эффективными в лечении данной патологии, они были доступны и привлекательны для всех жителей бывшего СССР.

Месторождение минеральных вод на территории санатория «Поречье» Гродненского района Гродненской области республики Беларусь находится в 17 км от г. Друскининкай. Лечебная вода этого месторождения по химическому составу, согласно ГОСТ 13273-88, приближается к типу друскининкайских минеральных вод. Аналогами являются минеральные воды «Бируте», «Витаутас», «Друскининкайская» (Литва) и «Валмиерская», «Юрмала» (Латвия). Минеральная вода «Поречье» применяется как лечебно-столовая в виде питья и как бальнеологический фактор – для ингаляций, орошений и ванн.

Особенностью данного санатория является использование лечебных сапропелевых грязей озера Дикое Дятловского района Гродненской области смешанного и карбонатного типов.

Аналогом сапропелей озера Дикое по типу пелоидных отложений являются озеро Молтаево (курорт Самоцвет) и озеро Беляш (курорт Кисегач). Сапропели озера Дикое рекомендованы для наружного применения в виде аппликаций, электрофореза, пелоидофонофореза при заболеваниях нервной системы, опорно-двигательного аппарата, в гинекологии, косметологии, терапии и стоматологии.

Отличительной особенностью санатория «Поречье» является внедрение нового метода сочетанного использования минеральной воды, смешанной с сапропелевой грязью в виде ванн. Это дает возможность одновременно воздействовать на организм пациента двумя природными факторами и таким образом повысить физическую работоспособность. Кроме того, такой подход экономически более эффективен, т. к. позволяет пациентам принять большее количество процедур за курс санаторно-курортного лечения.

*Целью* настоящего исследования явилось: на основе разработки и внедрения дифференцированной системы применения грязеразводных ванн повысить физическую работоспособность пациентов и улучшить их качество жизни.

Обследованы 142 пациента преимущественно с патологией органов пищеварения в стадии ремиссии и сопутствующими заболеваниями (деформирующий остеоартроз позвоночника и суставов, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), болезни обмена веществ), которые проходили санаторно-курортное лечение в условиях санатория «Поречье». В зависимости от методов применения естественных природных факторов, характера заболевания, функциональных возможностей и пола пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – пациенты, получившие ГРВ 1:1; 2-я группа – пациенты, получившие ГРВ 1:2; 3-я группа – пациенты, получившие ГРВ в виде «болтушки» – это разведение сапропелевой грязи в минеральной воде «Поречье» из расчета 10 кг грязи на 400 л воды.

При обследовании полученные данные сравнивали с нормами показателей физического развития и функционального тестирования, которые были получены при исследовании практически здоровых людей, не получавших курс ГРВ. Они составили контрольную группу – 40 практически здоровых чел., из них 20 женщин и 20 мужчин трудоспособного возраста.

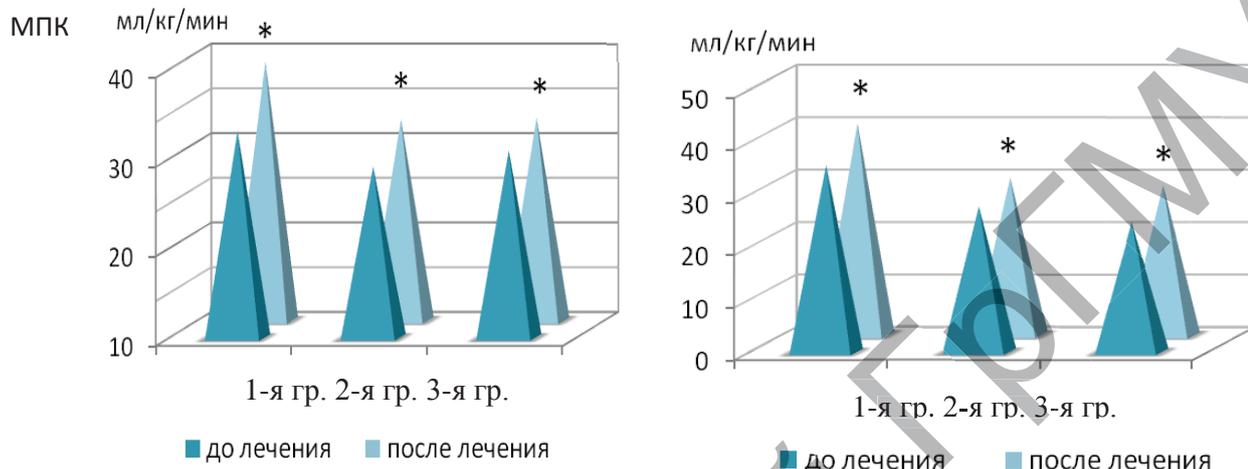
С целью изучения толерантности к физической нагрузке у пациентов применили велоэргометрический тест. При его проведении пациенту предлагали две последовательные нагрузки мощностью (N) 50-75 Вт и 100 Вт, соответственно, с интервалом отдыха 3 минуты, время работы 5 минут, скорость 50-60 оборотов в 1 минуту. Толерантной N считали ту величину, при которой ЧСС у пациента была в зоне 150-170 и 120-130 ударов в минуту, соответственно возрастным группам (20-40 лет и 40-60 лет). Оценивали работоспособность по Astrand. Полученные данные сравнивали со средними показателями здоровых лиц работоспособного возраста – контрольная группа.

Показатель максимального потребления кислорода (МПК) надежно характеризует физическую работоспособность человека. Между МПК и физической работоспособностью имеется высоко достоверная корреляция. У пациентов с патологией ССС индивидуальная величина МПК отражает их состояние (функциональный класс) и поэтому используется при решении таких медицинских задач, как уточнение диагноза, прогноз состояния, оценка эффективности лечебно-профилактических мероприятий и т. п. Всемирная организация здравоохранения рекомендует определение МПК как одного из наиболее точных методов оценки работоспособности человека. МПК отражает функциональную мобилизацию системы транспорта и утилизации кислорода при достижении максимальных значений. Результаты теста у нетренированных людей оценивали по таблице.

Оценка функционального состояния дыхательной системы у пациентов, проходящих санаторно-курортное лечение, имеет чрезвычайно важное значение в плане переносимости общих нагрузочных процедур, к которым относятся ГРВ. Следует отметить, что традиционное разведение сапропелевой грязи минеральной водой «Поречье» 1:1 не всегда хорошо переносится пациентами. Это проявляется общей усталостью, сердцебиением, одышкой, головной болью, повышением артериального давления. Следовательно, необходимо уменьшить нагрузочность процедуры ГРВ путем снижения концентрации сапропелевой грязи в грязеразводных ваннах: 1:2 (одна часть сапропелевой грязи и две части минеральной воды) и «болтушка» (10 кг сапропелевой грязи на 400 л минеральной воды). Для определения необходимого разведения требуется индивидуальный подход к пациенту, учитывающий его физическое развитие, функциональное состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем, состояние скелетной мускулатуры, а также возраст, пол и наличие сопутствующих заболеваний.

При проведении велоэргометрического тестирования была выявлена низкая переносимость физической нагрузки у обследованных пациентов, проходивших восстановительное лечение в условиях санатория «Поречье». Эти данные легли в основу определения необходимого разведения сапропелевой грязи в минеральной воде «Поречье». Чем ниже переносимость нагрузки, тем больше разведение.

Динамика показателей МПК представлена на рисунке.



Примечание – \* –  $p < 0,05$

**Рисунок – Относительный показатель МПК у женщин и мужчин**

Таким образом, дифференцированный подход с учетом физического и функционального состояния, а также толерантности и сопутствующих заболеваний в назначении ГРВ, позволяет одновременно воздействовать на организм пациента двумя природными факторами, не вызывая при этом побочных явлений. Это экономически более эффективно.

## АДАПТИВНЫЙ ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

Полуян И.А., Королева Е.Г.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

*igorrodno78@mail.ru*

В последние годы значительно возрос интерес исследователей к изучению влияния физических нагрузок на метаболизм и функциональные показатели отдельных систем организма [2]. Физические нагрузки опосредуют выраженные изменения метаболизма, тканевого газообмена, кислотно-основного состояния крови [5], что обуславливает изменения

функционирования механизмов транспорта кислорода кровью. Так, физическая нагрузка уменьшает сродство гемоглобина к кислороду (СГК) у лиц, не занимающихся спортом, и у высококвалифицированных спортсменов, что приводит к увеличению потока  $O_2$  в ткани при физических нагрузках [3]. Интенсификация гликолитических реакций в эритроцитах спортсменов приводит к увеличению содержания 2,3-дифосфоглицерата, что также вызывает снижение СГК [4]. Однако сведения о влиянии физических нагрузок на кислородтранспортную функцию крови в организме у нетренированных лиц юношеского возраста в литературе представлены недостаточно полно.

Проведение исследований в данном направлении важно как для понимания возможных механизмов изменений кислородтранспортных свойств крови при физических нагрузках, так и для решения прикладной проблемы повышения устойчивости организма к действию гипоксии для разработки новых способов повышения адаптационных механизмов организма путем коррекции кислородсвязывающих свойств крови.

*Цель исследования* – оценить характер изменения кислородтранспортной функции крови у лиц юношеского возраста при выполнении ими субмаксимальной физической нагрузки на велотренажере.

Объектом исследования были лица мужского пола (20 чел.) в возрасте 18-21 год. Исследование проводили с разрешения комитета по биомедицинской этике учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет». Добровольное участие испытуемые подтверждали письменным информированным согласием.

У участников исследования проводился забор 10,0 мл крови из кубитальной вены до и после субмаксимальной физической нагрузки при выполнении теста  $PWC_{170}$ . Исследуемый выполнял на велотренажере 2 нагрузки по 5 мин с интервалом между ними 3 мин и частотой педалирования 60 об/мин. В конце каждой нагрузки (пальпаторно) в течение 30 с подсчитывалась частота сердечных сокращений (ЧСС). Мощность первой нагрузки подбиралась в зависимости от возраста и массы тела юноши. Вторая нагрузка определялась исходя из мощности и ЧСС в конце первой нагрузки [1].

Показатели кислородтранспортной функции крови оценивались с помощью микрогазоанализатора «Syntesis-15»: напряжение кислорода в крови ( $pO_2$ ), содержание кислорода, степень оксигенации, напряжение углекислого газа ( $pCO_2$ ), pH крови, бикарбонат плазмы, концентрация общей углекислоты плазмы, действительный и стандартный недостаток/избыток буферных оснований, стандартный бикарбонат плазмы. Сродство гемоглобина к кислороду определялось спектрофотометрически по показателю  $p50$  ( $pO_2$  крови при 50% насыщении ее кислородом).  $p50_{\text{станд}}$  измерялось при стандартных условиях ( $pH=7,4$ ;  $pCO_2=40$  мм рт. ст.

и  $T=37^{\circ}\text{C}$ ), а  $p50_{\text{реальн.}}$  рассчитывалось для реальных значений этих факторов.

Все данные представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего арифметического ( $\bar{x}\pm s\bar{x}$ ). Результаты считали статистически значимыми при значении  $p<0,05$ .

В проведенном исследовании выявлено, что выполнение субмаксимальной физической нагрузки здоровыми нетренированными лицами обуславливает изменения газотранспортной функции крови. Так, у исследуемых наблюдается изменение кислотно-основного состояния крови (рН уменьшается на 1,0% ( $p<0,001$ )), отмечается уменьшение  $p\text{CO}_2$  на 7,8% ( $p<0,01$ ), концентрации общей углекислоты – на 21,7% ( $p<0,001$ ), концентрации гидрокарбоната – на 21,2% ( $p<0,001$ ), стандартного избытка буферных оснований – на 217,7% ( $p<0,001$ ). Выявлено также повышение содержания кислорода в венозной крови на 40,3% ( $p<0,009$ ),  $p\text{O}_2$  – на 27,2% ( $p<0,006$ ), насыщения крови кислородом – на 45,1% ( $p<0,001$ ). Величина значений  $p50$  при реальных значениях рН, напряжении  $\text{CO}_2$  в крови и температуры ( $p50_{\text{реал}}$ ) выросла на 6,1% ( $p<0,001$ ).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о снижении сродства гемоглобина к кислороду, характеризующегося смещением положения кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, что увеличивает поток  $\text{O}_2$  в ткани. Данные изменения кислородсвязывающих свойств крови носят адаптивный характер, так как обеспечивают выполнение субмаксимальной физической нагрузки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Карпман В.Л., Белоцерковский З.Б., Гудков И.А. Тестирование в спортивной медицине. – М.:ФиС, 1988. – 208 с.
2. Луцик Е.Г., Коношенко С.В., Попичев М.И. Состояние внутриэритроцитарного метаболизма и сродство гемоглобина к кислороду у баскетболистов / Теория и практика физической культуры. – 2001, № 1. - С. 123-125.
3. Попичев М.И., Коношенко С.В., Толкачева Н.В., Луцик Е.Г., Журба В.А. Внутриэритроцитарный метаболизм и сродство гемоглобина к кислороду у спортсменов различной квалификации при воздействии интенсивных физических нагрузок / Физиология человека. – 1999. – Т. 25, № 6. – С. 123-125.
4. Соловьев В.Б., Генгин М.Т., Скуднов В.М., Петрушова О.П. Кислотно-основные показатели крови спортсменов различных квалификационных групп в норме и при физической работе / Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2010. – Т. 96., № 5. – С. 539-544.
5. Hanon C., Lepretre P.M., Bishop D., Thomas C. Oxygen uptake and blood metabolic responses to a 400-m run / Eur. J. Appl. Physiol. – 2010. – 109, № 2. – P.233-240.

## ОСОБЕННОСТИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРИ ПЕРВИЧНОМ ЧРЕСКОЖНОМ КОРОНАРНОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ

Пронько Т.П.<sup>1</sup>, Мирончик Ю.А.<sup>2</sup>, Снежицкая Е.А.<sup>2</sup>, Лискович Т.Г.<sup>2</sup>,  
Ускова И.В.<sup>2</sup>, Масевич П.Д.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно,

<sup>2</sup>Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно

*tanya\_pronko@mail.ru*

В настоящее время доказано, что основной причиной развивающегося инфаркта миокарда (ИМ) является тромбоз коронарных артерий, возникающий, как правило, на месте имеющейся атеросклеротической бляшки с поврежденной поверхностью. Поэтому основной патогенетический метод лечения ИМ – это скорейшее восстановление проходимости пораженной инфаркт-связанной артерии, а также борьба с её реокклюзией [1, 6]. С целью восстановления коронарного кровотока в настоящее время используются тромболитическая терапия, ангиопластика, аортокоронарное шунтирование. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) является приоритетным методом коронарной реперфузии при ИМ.

Дисфункция эндотелия (ДЭ) признана одним из наиболее значимых механизмов, через который реализуется действие всех факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) [3, 5]. В современной фундаментальной кардиологии ключевая роль в запуске ДЭ отводится окислительному стрессу – процессу, заключающемуся во внутриклеточном накоплении свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на целостность и функционирование эндотелиоцитов [5]. Иницируют эти процессы известные факторы риска развития ИБС.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния ЧКВ на показатели функции эндотелия у пациентов с ИМ.

Обследованы 32 пациента ИМ с подъемом сегмента ST в возрасте от 43 до 70 лет. Диагноз ИМ ставили на основании клинической картины, изменений ЭКГ и повышения уровня тропонина. Все пациенты получали базисную терапию β-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, прямыми антикоагулянтами (нефракционированным гепарином или низкомолекулярными гепаринами), антиагрегантами (аспирином и клопидогрелем), статинами и нитратами. Всем пациентам проводились коронароангиография и стентирование инфаркт-связанной артерии. Контрольную группу составили 42 пациента с ИБС стабильной стенокардией напряжения (ССН) функциональный класс II–III в возрасте от 40 до 74 лет. Диагноз ССН ставили по наличию типичных ангинозных болей и данных инструментальных исследований: ЭКГ, велоэргометрических проб.

Исследование функции эндотелия проводили методом реовазографии с помощью аппаратно-программного комплекса «Импекард-М» (Беларусь). Изучали исходные реовазографические параметры. Затем изучали эндотелийзависимый (ЭЗВД) ответ. Стимулом, вызывающим ЭЗВД, была реактивная гиперемия, создаваемая наложением на плечо манжетки, давление в которой повышали до 240-270 мм рт. ст. в течение 5 минут. Изменение максимальной скорости кровотока на 60-й секунде после реактивной гиперемии оценивали в процентном отношении к исходной величине  $\Delta dz/dt$ , %. Критерием дисфункции эндотелия (ДЭ) считали показатель  $\Delta dz/dt$  на реактивную гиперемию менее 12% [2, 4].

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 6.0.

Эндотелийзависимая вазодилатация (ЭЗВД) была снижена во всех исследуемых группах. Так, у пациентов с ИБС ССН ЭЗВД составила  $3,3 \pm 3,5\%$ , у пациентов с ИМ –  $-0,42 \pm 4,8\%$ . ДЭ выявлена у 28 пациентов ИБС ССН (66,6%) и у 20 пациентов с ИМ (62,5%). Причем парадоксальная реакция в виде вазоспазма выявлена у 20 пациентов с ИБС ССН (47,6%), у 18 пациентов с ИМ (56,3%). После проведенного двухнедельного лечения у пациентов с ИМ ЭЗВД несколько увеличилась и составила  $2,8 \pm 3,9\%$ , признаки ДЭ сохранялись у 20 пациентов (62,5%), патологическая реакция в виде вазоспазма встречалась реже – у 14 чел. (43,8%).

Таким образом, в группе ССН есть пациенты с ненарушенной функцией эндотелия, преобладают пациенты с умеренно выраженными нарушениями функции эндотелия. В группе пациентов с ИМ преобладают случаи выраженного и резко выраженного нарушения функции эндотелия. Однако имеются пациенты с ненарушенной функцией эндотелия. Учитывая вышеизложенное, целью терапии при ИМ должна быть нормализация функции эндотелия, что уменьшит риск развития осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение острых коронарных синдромов с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ. Национальные рекомендации. – Минск, 2010. – 64 с.
2. Полонецкий Л. З. и др. Исследование вазомоторной функции эндотелия плечевой артерии с использованием импедансной технологии у больных атеросклерозом // Медицинская панорама. – 2005. – № 7. – С. 40-43.
3. Рагино Ю. И. и др. Ключевые лабораторно-диагностические биомаркеры коронарного атеросклероза // Кардиология. – 2011. – № 3. – С. 42-46.
4. Воробьев А. П. и др. Компьютерный реограф «Импекард-М». Методика применения // Минск, 2007. – 52 с.
5. Романенко Т. С., Омельяненко М. Г., Концевая А. В. Прогностическая роль эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистой патологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 5, № 7. – С. 116-121.
6. ESC guidelines. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation // Eur. H. J. – 2008. – Vol. 29. – P. 2909-2945.

**К ПРОБЛЕМЕ РЕГУЛЯЦИИ КРОВотоКА  
В СИСТЕМЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ.  
МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ПРИРОДА СЕРДЦА**

**Родионов Ю.Я.**

Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет, Витебск

*yu\_rodionov@yahoo.com*

Сохранение пульсирующего кровотока в системе микроциркуляции [1] рассматривалось как высокая разрешающая способность метода, точно регистрирующего спонтанные колебания кровотока и давления. Однако я предположил, что пульсации кровотока, синхронные с биениями сердца, имеют важное физиологическое значение: транскапиллярный обмен должен пульсировать на фоне базальной непрерывности («периферическая гипотеза Старлинга») – феномен «биологического квантования» в ритме, заданном электромеханической функцией сердца. Отсюда эндотелий – сенсор, датчик механических и электрических колебаний, генерируемых сердцем как «биологическим насосом-осциллятором» на фоне спонтанных колебаний, которые обусловлены, например, состоянием местной метаболической активности (Родионов Ю. Я., 1965) [1, 2].

Функциональная активность эндотелия также должна колебаться в ритме, заданном пульсирующей функцией сердца. Упрощённо капиллярная мембрана рассматривается как некое молекулярное «биологическое сито». Для механического перемещения веществ через такое «сито» его необходимо встряхивать, а эффект «встряхивания» и создаётся пульсациями давления и кровотока, генерированными сердцем. Опираясь на эту гипотезу, мы теоретически обосновали необходимость существования специального кардиального уровня интеграции, создаваемого сердцем как «биологическим насосом-осциллятором», обладающим физиологической способностью энерго-информационной организации кровотока и синхронизации практически всех функций в «метаболическом поле» животного организма [2].

Нами также было обосновано положение о выделении двух компонентов механизма транскапиллярного обмена, облигатного и факультативного.

Облигатный компонент отражает те биофизические и биологические процессы, которые определяют потоки жидкости в интерстициальном пространстве как стационарном («старлинговском»), так и в пульсирующем (биологически квантованном) режимах. Мы утверждаем, что колебательный, пульсирующий характер трансмембранного потока целесообразен в силу возможности более быстрого и гибкого, богатого своими функциональными оттенками, процесса регулирования в динамиче-

ских рамках гомеостатического управления. В свою очередь, это весьма целесообразно с позиций достижения наибольшей эффективности (и даже оптимальности) системы при наименьших затратах энергии, самонастраивающейся и в ходе решения определённых физиологических задач, и при реакциях системы, на различные возмущающие воздействия.

Факультативный компонент (пиноцитоз, цитопемпсис, функция эндотелия, активность перицитов, макрофагов и мастоцитов и т. п.) отражает избирательные действия в зависимости от функциональной активности эндотелия и метаболических и гидродинамических особенностей потоков интерстициальной жидкости и лимфодренажа. Метаболическая ситуация в тканях определяет и характер облигатного процесса, поскольку может изменить проницаемость сосудистых мембран. Наиболее эффективны эти процессы на уровне веноулярного конца микроциркуляции, где при прочих равных условиях существует менее быстрый кровоток и более продолжительная экспозиция крови с эндотелием.

Таким образом, сердце и вся система кровообращения обеспечивают способы и средства коммуникаций внутри организма и с окружающей средой, подстраивая и синхронизируя метаболические нужды органов и тканей к решению самых разных физиологических задач. Отсюда основное звено интеграции организма как единого целого можно представить в виде динамической совокупности: «гемодинамика – трансапиллярный обмен – метаболизм». Только оптимальные взаимодействия компонентов этой совокупности могут обеспечивать устойчивость организма и широкий диапазон его адаптационных возможностей. Анализируя сущность этой совокупности, мы пришли к выводу: режимы, удовлетворяющие условиям управления динамической совокупности, должны быть дискретными по типу релейного управления с необходимым качеством и оптимального по быстродействию и траектории.

Сосудистая система постоянно подвергается действию возмущающих стимулов, вызывающих структурно-функциональную модуляцию кровеносных сосудов. Определённая часть подобных стимулов обусловлена широкими вариациями изменчивости характеристик кровотока. Кровоток может организовываться в быстрые, кратковременные или персистирующие формы. Их трудно описать из-за возникновения завихрений, спиралей, водоворотов и их рециркуляции, маятникообразности, разделённости потоков с явлением «восстановления безотрывного обтекания препятствия потоку» и т. д. В результате развиваются феномены ремоделирования, неоангиогенеза или разрежения, регрессии и запустевания сосудов, их старение. Ускорение подобных явлений либо более сложные видоизменения их характера приводят к различным функциональным и физическим напряжениям [2].

90 лет тому назад Меррей на основе «концепции оптимальности» предложил компромиссное решение вопроса о соотношении сил трения и

«метаболической цены» за её преодоление в сосудистой системе как «функции стоимости». Мы пришли к выводу, что именно волновой механизм порождает квазиавтономность протекающих процессов метаболизма в тканях. Для волнового механизма массопереноса сердечный выброс и давление крови есть условия, при которых массоперенос неразрывно связан с тканевым метаболизмом. Это можно выразить формально:  $W = A\tau^2 P/qvRU + A\tau^4 P\omega^2/qvRU$ , где  $W$  – проницаемость стенки капилляра (сосуда) для субстрата;  $R$  – критерий Рейнольдса;  $A$  – безразмерный согласующий коэффициент;  $v$  – скорость кровотока;  $\tau$  – время;  $\omega$  – частота сокращений сердца;  $U$  – внутрикапиллярный объём;  $q$  – плотность поверхности стенки капилляра. Величина  $W$  обусловлена двумя составляющими: первая не зависит от частоты ритма сердца, а вторая зависит от ритма сердца и является фактом наличия пульсаций кровотока и давления в капилляре.

Способность сердца формировать специальный кардиальный уровень интеграции организма реализуется его свойством энерго-информационного организатора кровотока в системе макрогемодинамики и микроциркуляции, а также синхронизатора практически всех процессов, протекающих в «метаболическом поле» животного организма. Несомненно, существуют эквиваленты ключевых биологических осцилляторов, подобных сердцу высших животных, у низших и одноклеточных животных организмов – своеобразные «гироскомпасы» живых клеток! Если выдающийся современный английский физиолог Денис Нобл считает, что «Организм – это оркестр без дирижёра», то мы утверждаем, что именно сердце есть тот дирижёр, который управляет животным организмом как «живым оркестром». Сердце можно назвать, расширяя значение термина, предложенного Ашоффом для характеристики циркадных ритмов, «дарителем ритма жизни» – *Lebenzeitgeber*. Это тем более важно и вместе с тем символично, что «сердце по Священному Писанию есть орган общения человека с Богом, а, следовательно, оно есть орган высшего познания» [3].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Родионов Ю. Я., Чиков В. П. К теории транскапиллярного (трансмембранного) обмена // Известия Академии наук СССР. – Серия биологических наук. – 1978. – № 2. – С. 230-238.
2. Родионов Ю. Я. Кардиальный уровень интеграции животного организма: энерго-информационная организация кровотока и синхронизация функций в животном организме // Проблемы интеграции функций в физиологии и медицине. – Минск, 2004. – С. 334-336.
3. Архиепископ Лука (Войно-Ясенецкий) «Дух, Душа и Тело». – Глава вторая – Сердце как орган высшего познания // Библиотека Веб-Центра «Омега»; изд-во Православный Свято-Тихоновский Богословский Институт. – Москва, 1997. – С. 9-19.

**ФОРМИРОВАНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ  
МОЧЕТОЧНИКОВ КРЫС В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ****Руткевич С.А., Михновец А.В., Чумак А.Г.**

Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

*rutkevitch@inbox.ru*

Общеизвестно, что отравления, вызванные азотсодержащими ксенобиотиками, вызывают общую гипоксию всех тканей организма. Попадая в организм, эти соединения метаболизируются с образованием активных форм азота и кислорода, которые приводят к нарушению доставки и утилизации кислорода тканями, метгемоглобинемии. По данным разных источников, наиболее чувствительными к гипоксии являются нервная ткань, миокард, почки, гладкомышечные клетки. Вместе с тем характер функциональных изменений зависит от степени и продолжительности нарушения снабжения кислородом. Известно, что кратковременная легкая и умеренная гипоксия оказывает стимулирующее действие на метаболизм тканей, повышая их устойчивость к окислительному стрессу, в то время как тяжелая или хроническая гипоксия приводит к устойчивому нарушению функции или гибели клеток.

*Целью работы* явилось исследование характера изменений электрической активности гладких миоцитов мочеточников крысы в условиях переживания эпизода острой гемической гипоксии.

Эксперименты были выполнены на 23 белых крысах средней массой  $243 \pm 17$  г. Животные были разделены на 3 группы: 1 – контроль, 2 – животные, которым инъекцию раствора  $\text{NaNO}_2$  (5 мг/100 г внутрибрюшинно) выполняли в процессе «острого опыта», 3 – животные, которым раствор  $\text{NaNO}_2$  в той же дозе вводили однократно за 7-10 дней до «острого опыта». Используемая доза по данным [1] вызывает интоксикацию средней степени тяжести. Критерием развития гипоксии служило изменение цвета кожных покровов животного. В качестве наркотизирующего препарата использовали уретан (внутрибрюшинно, 1,5 г / 1 кг).

При проведении «острого опыта» всем животным выполнялась лапаротомия. Кишечные петли извлекались и располагались на грелке, мочеточники препарировались и их брюшной отдел помещался на подвесные биполярные хлорсеребряные электроды (межэлектродное расстояние 2 мм). Регистрацию и анализ электроуретерограммы выполняли с помощью канала для полиграфической регистрации аппаратно-программного комплекса «Нейрон-Спектр-4» («Нейрософт», Россия). Статистический анализ достоверности результатов выполнялся с применением t-теста по Стьюденту.

Известно, что по показателям электрической активности гладких мышц можно судить не только о моторной функции трубчатых органов,

но и о состоянии метаболизма их тканей. При регистрации электрической активности брюшного отдела мочеточников у крыс контрольной группы наблюдались регулярные полифазные потенциалы, формирование которых происходило синхронно с пропульсивной активностью органа и отражало суммарную моторную активность гладких мышц. Количество моторных потенциалов в контроле находилось в диапазоне  $17 \pm 1$  имп/мин, а длительность полифазных ответов варьировала в пределах  $0,8 \pm 0,07$  с. Частота следования пиков составляла  $0,3 \pm 0,02$  Гц, что соответствует данным литературы [4].

У животных с моделированием гипоксии в условиях «острого опыта» спустя 30 минут наблюдалось развитие «синюшности» кожи на участках лишенных шерсти. Регистрация электроуретерограммы спустя 40-50 минут после инъекции  $\text{NaNO}_2$  выявила нарушение ритмичности формирования моторных потенциалов ( $0,36 \pm 0,1$  Гц) в сочетании с увеличением количества моторных пиков ( $22 \pm 2$  имп/мин,  $P < 0,05$ ) и увеличением длительности отдельных потенциалов ( $1,4 \pm 0,09$  с). Данные изменения электрогенеза фиксировались на протяжении часа регистрации.

Регистрация электрической активности мочеточников через 7-10 дней после однократного введения  $\text{NaNO}_2$  в той же дозе позволила установить увеличение пропульсивной активности органа. В данных методических условиях формирование моторных потенциалов имело ритмичный характер (частота следования  $0,46 \pm 0,02$  Гц), количество моторных потенциалов ( $29 \pm 1,5$  имп/мин) было выше, чем в контроле и по сравнению с данными острой фазы гипоксии. Длительность моторных потенциалов была сопоставима с данными контрольной группы ( $0,7 \pm 0,06$  с).

Интерпретируя полученные результаты, необходимо отметить, что усиление пропульсивной активности мочеточников, по данным [2], является одним из проявлений нарушения его функции. В литературе данный тип нарушения моторики характеризуется как гиперкинетический (увеличение частоты и амплитуды потенциалов) и гипердинамический (увеличение длительности потенциалов), сопровождающий obstructive нарушения мочевых органов [3]. Таким образом, моделирование острой гемической гипоксии вызывало стойкое увеличение электрогенеза гладких мышц мочеточников по гиперкинетическому и гипердинамическому типам в острой фазе гипоксии и по гиперкинетическому типу спустя неделю после эпизода гипоксии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гоженко А. И., Котюжинская С. Г., Федорук А. С., Гоженко Е. А., Кузьменко И. А. Изменения функции почек при острой интоксикации нитритом натрия в эксперименте // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2003. – № 1. – С. 28-30.

2. Пирогов В. А., Чабанов П. В. Электромиография как метод диагностики у больных с нарушениями функции органов мочевыделительной системы // Журнал «Здоровье мужчины». – 2013. – № 3. – С. 65-68.

3. Пугачев А. Г. Детская урология: Руководство для врачей. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 831 с.

4. Canda A. E., Cinar G. M. Physiology and pharmacology of the human ureter // J. Urologia Internationalis. – 2007. – Vol. 78. – P. 289-298.

## **ВОЗДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА АНТИ/ПРООКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ В ГОМОГЕНАТАХ ПОЧЕК КРЫС**

**Свергун В.Т., Коваль А.Н., Грицук А.И.**

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель  
*svergun\_vt@mail.ru*

Неблагоприятное воздействие экологических факторов на организм человека продолжает оставаться острой проблемой, несмотря на сохранение/улучшение социально-материального статуса у людей. Из всех паренхиматозных органов почки наиболее чувствительны к слабому радиационному воздействию (дозы 0,25 и 1,5 Гр), поскольку при этих дозах регистрировались выраженные субклеточные нарушения [1]. Радиационные нефропатии часто возникают в результате повторного воздействия ионизирующего излучения при проведении рентгено- или радиотерапии злокачественных новообразований либо других заболеваний с локализацией в грудной и брюшной полости.

*Целью* нашего исследования являлась оценка анти/прооксидантной активности почек крыс при однократном  $\gamma$ -облучении в дозах 0,5 Гр и 1 Гр.

Опыты проводились на белых беспородных крысах-самцах весом 220-250 г. После однократного  $\gamma$ -облучения в дозе 0,5 Гр и 1 Гр мощностью 0,92 Гр/мин животных забивали на 3, 10 и 90 сутки. В гомогенатах почек определяли интенсивность анти/прооксидантной активности по реакции аутоокисления адреналина [2] в нашей модификации [3]. Анти/прооксидантную активность выражали в виде тангенса угла наклона прямой, рассчитанной по методу линейной регрессии экспериментальных данных скорости окисления адреналина.

Статистическую обработку полученных данных производили с использованием программы GraphPad Prism v. 5.00, непараметрических (Манна-Уитни) критериев в зависимости от результатов теста на нормальное распределение экспериментальных данных (тест Колмогорова-Смирнова). Так как распределение отличалось от нормального, данные

представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-75%), и для оценки значимости различий применялся непараметрический критерий Манна-Уитни.

В таблице представлены значения изменения скорости аутоокисления адреналина в гомогенатах почек крыс после внешнего облучения. При дозе облучения 0,5 Гр на третьи сутки отмечалось достоверное увеличение интенсивности реакций аутоокисления адреналина с последующим возвращением показателей к исходному уровню на 10 и 90 сутки после лучевого воздействия. Облучение в дозе 1 Гр не приводило к статистически значимым различиям исследуемых показателей при наличии тенденции к их увеличению во все сроки эксперимента (таблица).

Таблица – Изменение интенсивности аутоокисления адреналина в гомогенатах почек крыс при дозах облучения 0,5 и 1 Гр

Доза облучения, Гр	Контроль, n=4	3 сут., n=4-5	10 сут., n=5	90 сут., n=5
0,5	0,016 (0,015-0,022)	0,168* (0,122-0,216)	0,013 (0,010-0,017)	0,015 (0,013-0,016)
1,0		0,040 (0,026-0,080)	0,058 (0,028-0,095)	0,036 (0,013-0,072)

Значимость различий по отношению к контрольной группе: \* –  $p < 0,05$

На 3-и сутки при дозе 0,5 Гр отмечается резко выраженный окислительный стресс с последующей (10-е и 90-е сутки после облучения) нормализацией про-/антиоксидантного гомеостаза ткани. При облучении в дозе 1 Гр во все сроки после облучения сохранялась устойчивая тенденция сохранения окислительного стресса. Описанные изменения анти/прооксидантной активности почечной ткани после острого  $\gamma$ -облучения согласуются с литературными данными, указывающими на возрастающую вероятность развития структурно-функциональных нарушений при меньших дозах и мощностях ионизирующего излучения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бычкова И. Б., Федорцова Р. Ф., Антонов П. В., Алексанин С. С., Никофорова А. М. Особые клеточные эффекты и соматические последствия облучения в малых дозах // СПб: СПИКС, 2006. – 150 с.
2. Сирота, Т. В. (2000) Патент РФ № 2144674 (приоритет от 24.02.1999 г.)
3. Грицук А. И., Сирота Т. В., Дравица Л. В., Крэддок Е. А. Оценка состояния антиоксидантной активности слезной жидкости // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52, вып. 6. – С. 601-607.

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГИПОКСИЧЕСКОГО И ГИПЕРКАПНИЧЕСКОГО СТИМУЛОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ АПНОЭ

Семёник Т.А.

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

*semionik88@mail.ru*

Произвольная задержка дыхания на выдохе (апноэ) осуществляется часто и носит функциональный характер. В этих условиях продолжительность апноэ отражает сочетание императивного стимула и физиологической реактивности хеморецептивных структур организма в условиях девиации концентрации водородных ионов и уровней  $O_2$  и  $CO_2$  во внутренней среде организма [1]. Подобный тест часто применяется в клинической и спортивной практике для оценки функционального состояния систем организма, регулирующих дыхательный гомеостазис. Иные механизмы лежат в основе развития патологического апноэ центрального или обструктивного характера [1, 2]. При остановках дыхания патологического характера, особенно во сне, произвольное восстановление респираторной активности неэффективно [1]. Что является причиной дизрегуляции жизненно важных систем организма, поддерживающих постоянство внутренней среды организма? В связи с фатальностью и распространенностью остановки дыхания центрального и периферического происхождения, синдромы апноэ во сне вошли в МКБ10.

Слабая эффективность терапевтических мероприятий, недостаточная глубина знаний ключевых механизмов развития длительного апноэ во сне, желание разобраться в сложном и актуальном вопросе явились стимулами для формирования цели исследования – изучить вклад гипоксического и гиперкапнического стимулов в инициацию инспираторной активности при моделировании в острых опытах на крысах апноэ центрального происхождения.

Опыты проведены на белых крысах-самцах массой тела 250-290 граммов (n=27). Животных содержали в стандартных условиях вивария (с поддержанием 12/12-часового ритма освещения и темноты, температуры воздуха на уровне  $23 \pm 1^\circ C$  и вентиляционного режима в пределах 30 мин/ч) при свободном доступе к воде и пище (*ad libitum*) в соответствии с нормами содержания лабораторных животных. Операционные процедуры проводили после внутрибрюшинной инъекции смеси уретана (500 мг/кг) и нембутала (30 мг/кг). Осуществляли трахеостомию с целью подключения аппарата искусственного дыхания. Электрическую активность мышц диафрагмы регистрировали с помощью биполярных хлорсеребряных электродов. Для доступа к диафрагме проводили короткий

разрез брюшной стенки (около 1 см) по срединной линии ниже мечевидного отростка. Затем выполняли разрез кожи и мягких тканей на передней поверхности шеи и через сформированное отверстие в твердой мозговой оболочке вентрального участка атланта-окципитального сочленения вводили субдурально силиконовый катетер (наружный диаметр 1,2 мм) в ростральном направлении на 4-5 мм. Ориентировали расположение вершины катетера на уровне выхода корешков подъязычных нервов. Через этот катетер болюсно интратекально (под твердую мозговую оболочку) с помощью микрошприца Гамильтона медленно вводили в течение 1 мин 40-50 мкл 0,01-0,1-1,0% раствора лидокаина в ростральном направлении. Статистическую обработку данных выполняли с использованием *t*-критерия Стьюдента и однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

После локальной аппликации 50 мкл анестетика (лидокаин в разных концентрациях – 0,01, 0,1, 1,0%) на вентральную поверхность продолговатого мозга изменяется функция медуллярных хеморецепторов (хеморецепторные структуры, расположенные на вентральной поверхности продолговатого мозга и избирательно реагирующие на сдвиги концентрации водородных ионов и повышение уровня  $\text{CO}_2$  в ткани мозга), но остается интактной деятельность периферических (сосудистых) хеморецепторов, реагирующих на падение напряжения кислорода в крови. Лидокаин нарушает межклеточные коммуникации в вентральных отделах продолговатого мозга, что у наркотизированного животного сопровождается ослаблением потока афферентных сигналов от медуллярных хеморецепторов к нейронам дыхательного центра [1, 2]. После локальной аппликации лидокаина на вентральную поверхность продолговатого у экспериментального животного через несколько секунд ослабляется электрическая активность диафрагмы и останавливается дыхание на выдохе. Продолжительность апноэ определяется глубиной наркоза (по аналогии – глубиной сна у человека, страдающего синдромом остановки дыхания во сне) и концентрацией лидокаина (чем более высокая концентрация, тем более длительное апноэ). Аксиома, что в условиях апноэ в организме снижается содержание кислорода, возрастает уровень  $\text{CO}_2$  и концентрация водородных ионов. Поскольку хеморецепторный контур, реагирующий на гиперкапнический стимул, заблокирован анестетиком, то логичным было бы ожидать усиление активности нейронов дыхательного центра на хеморецепторные стимулы от сосудистых хеморецепторов (в первую очередь от рецепторов каротидного тельца, реагирующих преимущественно на недостаток  $\text{O}_2$ ) [1]. Однако хеморецепторный контур, реагирующий на гипоксический стимул, не играет триггерной роли в фатальной ситуации. Характерно, что в условиях проведенных экспериментов восстановление активности дыхательного центра происходило

лишь через 20-30 мин и более, то есть после прекращения действия анестетика в области расположения центральных хеморецепторов, реагирующих на гиперкапнический стимул.

Итак, речь идет о своеобразной паритетности гипоксического и гиперкапнического контуров регуляции дыхания и активации респираторной активности. В острых экспериментах на наркотизированных крысах продемонстрирована ключевая значимость медуллярных хеморецепторов в инициации дыхательного ритма при моделировании состояний, сопровождающихся угнетением тонуса ретикулярной формации ствола головного мозга.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Mansukhani M. P., Wang S., Somers V. K. Chemoreflex physiology and implications for sleep apnea: insights from studies in humans // *Exp. Physiol.* – 2015. – Vol. 100, № 2. – P. 130-135.
2. Takakura A. C., Colombari E., Menani J. V., Moreira T. S. Ventrolateral medulla mechanisms involved in cardiorespiratory responses to central chemoreceptor activation in rats // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2011. – Vol. 300. – P. R501-R510.

### ДЕЙСТВИЕ МОДУЛЯТОРОВ БИОСИНТЕЗА КОФЕРМЕНТА А НА АКТИВНОСТЬ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ

Семенович Д.С.<sup>1,3</sup>, Солонец К.В.<sup>2</sup>, Омелянчик С.Н.<sup>1</sup>,  
Канунникова Н.П.<sup>1,3</sup>, Башун Н.З.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси,

<sup>2</sup>Гродненский государственный медицинский университет,

<sup>3</sup>Гродненский государственный университет им. Я. Купалы, Гродно

*semenovich@ibiochemistry.by*

Нейродегенеративные заболевания характеризуются развитием окислительного стресса (ОС), дисфункцией митохондрий и нарушением функционирования холинергической системы.

Ацетил-КоА, образующийся в результате окислительного декарбоксилирования пирувата, является в нейронах субстратом для образования ацетилхолина (АХ). Известно, что при нейродегенерации, ассоциированной с дефектом фермента пантотенаткиназы-2 (РКАН-2), происходит нарушение биосинтеза КоА. Кроме того, дефект РКАН-2 приводит к аккумуляции железа в базальных ганглиях, что приводит к активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [6].

Активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ), участвующей в удалении АХ из синаптической щели, повышается при старении и всех формах

деменций в коре и подкорковых ядрах. Доказано, что повышение активности АХЭ не только ведет к ослаблению холинергических процессов в головном мозге, но и оказывает непосредственное нейротоксическое действие, которое ускоряет образование амилоидных нейрофибрилл [1].

Целью настоящего исследования явилось изучение действия D-пантетина (ПТ) и D-пантенола (ПЛ) на содержание КоА и активность АХЭ в ткани головного мозга крыс при окислительном стрессе, моделируемым введением карбонильного железа (Fe) и системным воспалением, вызванным введением липополисахарида (ЛПС) *E. coli*.

Постнатальным 10-дневным крысам линии Вистар массой  $20 \pm 5$  г в течение 5 дней внутрижелудочно вводили суспензию Fe (30 мг/кг в 1% растворе крахмала). Контрольным крысам внутрижелудочно вводили 1% раствор крахмала. Спустя 20 дней 30-дневным крысятам, получавшим Fe, внутрибрюшинно вводили ЛПС *E. coli* (200 мкг/кг) с последующим 14-дневным пероральным введением ПЛ (группа Fe+ЛПС+ПЛ) и ПТ (группа Fe+ЛПС+ПТ) в дозах 200 мкг/кг. Повторное введение ЛПС в дозе 200 мг/кг осуществляли за 24 ч до эвтаназии крыс.

В больших полушариях головного мозга крыс исследовали содержание КоА и его фракций энзиматическим методом [5]. Активность АХЭ определяли колориметрически [4]. Оценку ПОЛ производили по содержанию ТБК-реагирующих соединений (ТБКРС) [2]. Содержание общего белка определяли по методу Брэдфорда [3].

Нами установлено, что введение крысам ЛПС и ЛПС+Fe приводит к увеличению базального уровня ТБКРС на 20–25%, а также спонтанной и Fe<sup>2+</sup>/аскорбат-индуцированной наработки продуктов ПОЛ, в больших полушариях, что говорит об интенсификации свободно-радикальных процессов и развитии ОС. Введение животным ПЛ, но не ПТ, приводит к снижению спонтанно-индуцированных продуктов ПОЛ при индукции спонтанного ПОЛ на 21% ( $p < 0,05$ ). При исследовании Fe<sup>2+</sup>/аскорбат-индуцированного ПОЛ установлено, что наработка ТБКРС у крыс групп Fe+ЛПС+ПЛ и Fe+ЛПС+ПТ, соответственно, на 32% и 23% ниже значений в группе контроля ( $p < 0,05$ ).

ОС и системное воспаление сопровождается падением уровня свободного КоА, что, видимо, отражает нарушения в системе его биосинтеза в процессах нейродегенерации, на 22% ниже значений в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Введение же крысам, получавшим комбинацию Fe и ЛПС, модуляторов биосинтеза КоА способствует увеличению свободного КоА до значений в группе контроля.

Нейродегенеративный процесс, вызванный действием Fe и ЛПС, приводит не только к изменению содержания свободного КоА, но и модуляции активности АХЭ. Значения активности АХЭ достоверно выше в гиппокампе крыс на фоне действия Fe+ЛПС. Введение ПЛ и ПТ ослабило этот эффект.

Таким образом, развитие окислительного стресса и системного воспаления в головном мозге, индуцированное введением крысам карбонильного железа и ЛПС, приводит к индукции ПОЛ и модуляции системы биосинтеза КоА и холинэргической системы. Модуляторы биосинтеза КоА ослабляют развитие ПОЛ и в определенной мере способствуют уменьшению нарушений биосинтеза КоА и модуляции активности АХЭ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дубинина Е. Е., Пустыгина А. В. Свободнорадикальные процессы при старении, нейродегенеративных заболеваниях и других патологических состояниях // Биомед. химия. – 2007. – Т. 53, вып. 4. – С. 351-372.
2. Куклей М. Л. Перекисное окисление липидов в мозге крыс при ишемии // Нейрохимия. – 1995. – Т. 2, вып. 1. – С. 28-35.
3. Bradford M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // Analytical biochemistry. – 1976. – Vol. 72. – P. 248-254.
4. Ellman G. L., Courtney K. D., Andres V. J. et al. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity // Biochem Pharmacol. – 1961. – Vol. 7. – P. 88-95.
5. McDougal D. B., Dargar R. V. A spectrophotometric cycling assay for reduced coenzyme A and its esters in small amounts of tissue // Anal Biochem. – 1979. – Vol. 97, № 1. – P. 103-115.
6. Venco P., Dusi S., Valletta L. et al. Alteration of the coenzyme A biosynthetic pathway in neurodegeneration with brain iron accumulation syndromes // Biochem Soc Trans. – 2014. – Vol. 42, № 4. – P. 1069-1074.

### ИНТЕРВАЛЬНАЯ ГИПОКСИЯ КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДИАБЕТА: РОЛЬ КИСЛОРОДЗАВИСИМЫХ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ

Серебровская Т.В.<sup>1</sup>, Шатило В.Б.<sup>2</sup>, Портниченко А.Г.<sup>1,4</sup>,  
Древицкая Т.И.<sup>1,4</sup>, Егоров Е.<sup>3</sup>, Портниченко В.И.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев,

<sup>2</sup> Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины, Киев,

<sup>3</sup> CELLGYM Technologies GmbH, Berlin, Germany,

<sup>4</sup> Международный центр астрономических и  
медико-экологических исследований НАН Украины, Киев

*sereb@biph.kiev.ua*

Интервальная (периодическая, циклическая, intermittent) гипоксия является нефармакологическим методом предупреждения и лечения различных заболеваний, средством повышения устойчивости к неблагоприятным факторам среды, профилактики преждевременного старения,

достижения высоких результатов в спорте. Механизмы, лежащие в основе влияния интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) на всех уровнях – от системных физиологических реакций до их геномной регуляции – широко обсуждаются. В литературе дальнего зарубежья интервальная гипоксия до последнего времени в основном ассоциировалась с синдромом сонного апноэ и рассматривалась как патогенный фактор. В отличие от этого, в странах Восточной Европы традиционно считается, что терапевтические сеансы гипоксии в определенном режиме обладают мощным саногенным эффектом [12, 9].

Периодическая умеренная гипоксия мобилизует геном. Этот процесс предполагает активацию множества компонентов внутриклеточной сигнализации, включая рецепторы, митохондриальную дыхательную цепь, базовые внутриклеточные регуляторные системы. В качестве одного из основных регуляторов кислородного гомеостаза, играющего ключевую роль в ответ на гипоксию в большинстве тканей, рассматривается гипоксия-индуцибельный фактор (HIF-1). Гипоксия инициирует транскрипционную программу адаптации посредством активации HIF-1, который в свою очередь запускает систему реакций для улучшения доставки и утилизации кислорода в условиях его недостатка [8]. Кроме того, этот фактор регулирует доставку и утилизацию глюкозы, в частности путем контроля экспрессии генов киназы пируватдегидрогеназы (PDK1), транспортеров глюкозы GLUT, инсулиновых рецепторов (INSR), транзитного калиевого канала (KCNJ8), играющих ключевую роль в регуляции гомеостаза глюкозы [5; 11]. Нарушение функционирования этих структур приводит к гипергликемии и сахарному диабету 2-го типа.

Использование ИГТ для уменьшения факторов риска развития диабета представляет собой важный аспект этой области исследований. Двадцать лет назад украинские ученые Ю. М. Колесник с коллегами [1] впервые показали в эксперименте, что адаптация к интервальной гипоксии оказывает благоприятное влияние на углеводный обмен у крыс, что проявилось в увеличении уровня инсулина в крови, ингибировании разрушения островков, новообразовании  $\beta$ -клеток в ацинозной ткани, снижении продукции глюкагона и соматостатина. Позднейшие исследования этих авторов подтвердили, что двухнедельная ИГТ вызывает увеличение площади панкреатических островков крыс и количества  $\beta$ -клеток в основном за счет значительного снижения апоптоза  $\beta$ -эндокриноцитов. Положительный эффект сохранялся по крайней мере в течение 10 дней [23]. Нашими предыдущими исследованиями на животных показано, что гипоксия разных режимов в значительной степени модулирует энергетический метаболизм, углеводный и липидный обмен и опосредуется через изменения экспрессии в тканях транскрипционных факторов HIF-1 и HIF-3, транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-4 [6; 3; 4].

Все это обеспечило обоснование дальнейшего изучения использования ИГТ в лечении и предупреждения диабета.

Исследования, проведенные на здоровых добровольцах и пациентах с нарушениями углеводного обмена, также продемонстрировали влияние гипоксии на уровень глюкозы, холестерина и его фракций в крови, а также изменения экспрессии регуляторных белков [7]. Кроме того, установлено, что пациенты с предиабетическими нарушениями углеводного обмена имеют сниженную резистентность к гипоксии по сравнению со здоровыми людьми без нарушений углеводного обмена [10]. Исходя из результатов этих работ, мы высказали предположение, что применение ИГТ у лиц с предиабетическими нарушениями будет способствовать улучшению показателей углеводного обмена, и исследовали некоторые генетические механизмы адаптивных реакций при интервальной гипоксии.

В данном пилотном исследовании приняли участие здоровые добровольцы в возрасте 44-68 лет (группа № 1) и пациенты с нарушением углеводного метаболизма (предиабет) в возрасте 48-70 лет. Последних разделили на две группы: экспериментальную группу, которая проходила 2-недельный курс ИГТ, и контрольную группу с имитированной ИГТ. Курс ИГТ состоял из 9 сеансов гипокситерапии, которые проводили через день. Каждый сеанс – это чередование 5-минутных периодов дыхания гипоксической смесью (12% O<sub>2</sub>) и 5-минутных периодов дыхания атмосферным воздухом, всего 5 циклов за сеанс. Пробы крови для биохимического и генетического анализа брали перед началом тренировок (обследование I), после 3-х (II) и 9 сеансов ИГТ (III), а также через 1 месяц после окончания курса ИГТ (IV). Кроме того, для оценки устойчивости организма к гипоксии до и после курса ИГТ проводили острую гипоксическую пробу (дыхание газовой смесью с 12% O<sub>2</sub> в течение 20 мин с регистрацией пульса и насыщения артериальной крови кислородом (SaO<sub>2</sub>)).

Проведение курса ИГТ у пациентов группы № 2 привело к снижению уровня глюкозы натощак и на 120-й минуте глюкозо-толерантного теста (ГТТ). Нормальный уровень глюкозы сохранялся через месяц после курса ИГТ. При этом концентрация инсулина в крови натощак не изменилась, а при нагрузке глюкозой даже снизилась по сравнению с исходным состоянием. Это нашло свое отражение в снижении индекса инсулинорезистентности через месяц после завершения гипоксических тренировок по сравнению с показателем, определенным непосредственно после 9 сеансов ИГТ. Кроме того, курс гипоксических тренировок привел к значительному снижению уровня общего холестерина, который сопровождался уменьшением уровня липопротеидов низкой плотности. В группе № 3 достоверных изменений в метаболизме глюкозы и липидов не наблюдалось.

Исследование экспрессии мРНК кислородзависимых транскрипционных факторов, участвующих в регуляции метаболизма глюкозы, показало, что в исходном состоянии экспрессия мРНК HIF-1 $\alpha$  у здоровых людей и пациентов с предиабетом не различается. Вместе с тем одна из мишеней HIF-1 $\alpha$ -PDK1, которая катализирует фосфорилирование и инактивацию пируватдегидрогеназного комплекса, снижая окисление глюкозы в митохондриях, у предиабетических пациентов оказалась увеличенной в 2,5 раза. Почти в 2 раза увеличена и экспрессия мРНК инсулиновых рецепторов (INSR), индуцирующих поглощение глюкозы. При этом активность переносчика глюкозы GLUT1 (SLC2), а также KCNJ8, задействованного в регуляции выделения инсулина в бета-клетках поджелудочной железы, не отличалась от уровня экспрессии у здоровых людей.

ИГТ в группе здоровых лиц вызывала 4-кратное повышение экспрессии мРНК HIF-1 $\alpha$  в течение первой недели тренировки с постепенным снижением до исходного уровня, а у предиабетических пациентов максимальное увеличение (в 6 раз) наблюдалось в конце курса, двукратное увеличение сохранялось через 1 месяц после окончания тренировки. Аналогичная картина наблюдается и в отношении изменений PDK1. Экспрессия инсулиновых рецепторов увеличивается к концу курса ИГТ, особенно через месяц. Экспрессия мРНК семейства транспортеров глюкозы SLC2 также достоверно увеличивается к концу курса как у здоровых (в большей степени), так и у пациентов. Через 1 месяц после окончания курса у здоровых людей она остается увеличенной, а у пациентов приходит к исходному уровню. Аналогичная картина наблюдается с экспрессией KCNJ8. В группе №3 существенных изменений экспрессии мРНК кислородзависимых транскрипционных факторов не наблюдалось.

Корреляционный анализ продемонстрировал положительную зависимость между способностью HIF-1 к гипоксической индукции под действием ИГТ и уровнем экспрессии генов-мишеней: PDK, INSR, SLC2 и KCNJ8, а также изменением биохимических показателей углеводного обмена в процессе адаптации. Более высокая экспрессия HIF-1, INSR и SLC2 определяет более высокую устойчивость к гипоксическому воздействию (повышенный уровень SaO<sub>2</sub> при гипоксической пробе).

Таким образом, пилотные исследования показали, что кислородзависимые транскрипционные факторы активно включаются в процесс адаптации к интервальной гипоксии как у здоровых людей, так и у лиц с метаболическими расстройствами. В этом исследовании мы использовали только один режим гипоксической тренировки. Дальнейшее изучение этого вопроса, в частности увеличение количества гипоксических сеансов или модуляция степени гипоксического воздействия позволят разработать оптимальные протоколы ИГТ для профилактики и лечения диабета.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Колесник Ю. М., Орестенко М. М., Середенко М. М. та ін. Вплив періодичного гіпоксичного тренування на ендокринну функцію підшлункової залози у тварин з цукровим діабетом // *Фізіол. журн.* – 1994. – Т. 40, № 5-6. – С. 87-95.
2. Колесник Ю. М., Каджарян Є. В., Абрамов А. В. Вплив переривчастих гипоксичних тренувань на функціональний стан кортиколиберин- і β-ендорфін-синтезуючих нейронів паравентрикулярного ядра гіпоталамуса щурів // *Фізіол. журн.* – 2013. – Т.59, № 6. – С. 25-29.
3. Портніченко В. І., Портніченко А. Г., Сурова О. В. Гіпоглікемія та індуція генів у міокарді і легенях щурів при гіпобаричній гіпоксії // *Здобутки клін. і експерим. медицини.* – 2009. – № 2. – С. 65-68.
4. Портніченко В. І., Носар В. І., Сидоренко А. М. та ін. Тривала адаптація щурів до гіпобаричної гіпоксії попереджує стресорну гіперглікемію та оптимізує мітохондріальне дихання при гострій гіпоксії // *Фізіол. журн.* – 2012. – Т. 58, № 5. – С. 56-64.
5. Liu T.F., Vachharajani V.T., Yoza B.K., McCall C.E. NAD<sup>+</sup>-dependent sirtuin 1 and 6 proteins coordinate a switch from glucose to fatty acid oxidation during the acute inflammatory response // *J. Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 287, № 31. – С. 25758-25769.
6. Portnychenko A. G., Dosenko V. E., Portnichenko V.I., Moybenko O. O. Expression of HIF-1 $\alpha$  and HIF-3 $\alpha$  differentially changed in rat heart ventricles after hypoxic preconditioning // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* – 2008. – Vol. 44, № 4. – С. 724.
7. Portnichenko G., Bichekuieva F., Bakunovskii O., Portnychenko A., Lapikova-Bryginska T., Portnichenko V. Expression of leptin and IGF-1 and blood metabolic profile in Elbrus region highlanders // *Fiziol Zh.* – 2012. – Vol. 58, № 4. – С. 77.
8. Semenza G. L. O<sub>2</sub>-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1 // *J. Appl. Physiol.* – 2004. – Vol. 96, № 3. – P. 1173-1177.
9. Serebrovska T. V., Serevrovska Z. O., Egorov E. Fitness and therapeutic potential of intermittent hypoxia training // *Fiziol Zh.* – 2016. – Vol. 62, № 3. – (In press)
10. Shatylo V. B., Serebrovska T. V., Gavalko A. V., Egorov E., Korkushko O. V. Acute hypoxic test in patients with prediabetes // *High Alt. Med. Biol.* – 2016 (in press)
11. Vogel M., Blaak E., Goossens G. Moderate hypoxia exposure: a novel strategy to improve glucose metabolism in humans? // *EMJ Diabet.* – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 73-79.
12. Xi L., Serebrovska T.V. (Eds). *Intermittent Hypoxia and Human Diseases* // Springer. UK. – 2012. – 316 p.

## **КИСЛОТНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

**Серебрякова Е.Н., Волосников Д.К.**

Южно-Уральский государственный медицинский университет,  
Челябинск, Россия  
*doctor-hit@yandex.ru*

Самые высокие показатели заболеваемости и смертности от синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) имеют место у новорожденных детей. Недоношенные дети в большей степени предрасположены к развитию СПОН, чем доношенные [1, 4]. Патогенез СПОН в настоящее время до конца не изучен [5].

*Цель* настоящего исследования – изучить показатели кислотной устойчивости эритроцитов у недоношенных новорожденных со СПОН.

В исследование включены 66 недоношенных новорожденных, поступивших в раннем неонатальном периоде в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Челябинской детской областной клинической больницы. Тяжесть состояния новорожденных ежедневно в раннем неонатальном периоде оценивалась по шкале NEOMOD [6]. Наличие дисфункции двух и более систем органов в раннем неонатальном периоде расценивалось как СПОН, служило критерием включения новорожденного в основную группу (n=34). Наличие дисфункции одной системы органов в раннем неонатальном периоде служило критерием включения новорожденного в группу контроля (n=32). Критериями исключения из исследования были трансфузии эритроцитарной массы новорожденным, поскольку эритроциты донора (взрослого человека) имеют иные показатели кислотной устойчивости, чем эритроциты новорожденных. Исследование кислотной устойчивости эритроцитов осуществлено на 7-е сутки жизни по методу И. И. Гительзона и И. А. Терскова [3]. Оценивали следующие показатели кислотной устойчивости эритроцитов: общее время гемолиза (ОВГ) – время в минутах от начала до завершения гемолиза; стадия с максимальной скоростью гемолиза (СМСГ) – время (в минутах), в которое распалось максимальное количество эритроцитов; уровень максимального гемолиза (УМГ) – количество эритроцитов (в %), распавшееся на стадии с максимальной скоростью гемолиза; количество высокоустойчивых эритроцитов (ВСЭ) – количество эритроцитов, распавшихся после 10-й минуты от начала гемолиза (в %). Следует отметить, что кислотная устойчивость эритроцитов имеет тесную связь с возрастом эритроцитов и их функциональным состоянием. В физиологических условиях соотношение эритроцитов, различных по устойчивости к кислотному

гемолитику, строго стабильно. При воздействии на мембрану эритроцитов разных повреждающих факторов, напряженном эритропоэзе соотношение между эритроцитами различной кислотной устойчивости, существующее в нормальных условиях, изменяется [3].

Статистический анализ проведен с использованием непараметрических методов – двустороннего теста Фишера, теста Манна-Уитни. Количественные данные представлены в формате Me (медиана), интерквартильный размах – UQ-LQ (25%-75% процентиля).

В таблице 1 представлены гестационный возраст (ГВ), масса тела при рождении (МТ), оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах, максимальная оценка по шкале NEOMOD в раннем неонатальном периоде, распределение по полу среди обследованных новорожденных в группах.

Таблица 1. – Характеристика обследованных новорожденных

Показатели	Основная группа, n=34	Контрольная группа, n=32	p
ГВ, нед	35 (34-35)	35 (34-35)	0,9
МТ, г	2290 (2100-2560)	2330 (2230-2660)	0,3
Апгар на 1', баллы	5 (4-6)	6 (5-7)	0,01
Апгар на 5', баллы	6 (6-7)	7 (7-7)	0,003
NEOMOD, баллы	5 (4-6)	1 (1-2)	<0,001
Мальчики/девочки	12/22	14/16	0,5

Как показано в таблице 1, новорожденные сопоставимы по гестационному возрасту, массе при рождении, полу, оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах выше в группе новорожденных без СПОН, что свидетельствует о более высокой степени асфиксии при рождении у новорожденных с СПОН.

В таблице 2 представлены показатели кислотной устойчивости эритроцитов на 7-е сутки жизни в группах обследованных новорожденных.

Таблица 2. – Показатели кислотной устойчивости эритроцитов на 7-е сутки жизни в группах новорожденных

Показатели	Основная группа, n=34	Контрольная группа, n=32	p
ОВГ, мин	13,5 (12-16)	12 (10-14)	0,006
СМСГ, мин	7,5 (6,5-8,0)	5,5 (5,0-6,0)	<0,001
УМГ, %	16 (14,8-17,9)	18 (16,8-20,2)	0,005
ВСЭ, %	4,5 (1,5-8,3)	1,1 (0-2,3)	<0,001

Как показано в таблице 2, общее время гемолиза (ОВГ) выше в группе новорожденных с СПОН. Увеличение ОВГ свидетельствует о присутствии в периферической крови эритроцитов с высокой кислотной стойкостью, характерной для незрелых форм эритроцитов и свидетельствующих об ускорении эритропоеза [2]. Стадия с максимальной скоростью гемолиза (СМСГ) у новорожденных с СПОН наступает позднее, что может свидетельствовать об изменениях физико-химических свойств эритроцитарных мембран основной массы эритроцитов и нарушении их функционального состояния. Уровень максимальной скорости гемолиза (УМГ) ниже у новорожденных основной группы, что свидетельствует о более высокой гетерогенности популяции эритроцитов у новорожденных с СПОН. Количество высокостойких эритроцитов (ВСЭ) у новорожденных с СПОН выше, чем у новорожденных без СПОН, что, наряду с увеличением ОВГ, свидетельствует о напряжении эритропоеза.

Таким образом, сравнение показателей кислотной устойчивости эритроцитов у новорожденных с СПОН выявило значимые различия, свидетельствующие об изменениях физико-химических свойств эритроцитарных мембран и напряженности эритропоеза у новорожденных при развитии СПОН. Нарушение функционального состояния эритроцитов может вносить вклад в патогенез СПОН у новорожденных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю. С., Нурмагамбетова Б. К., Пшениснов К. В. и др. Особенности течения синдрома полиорганной недостаточности у доношенных и недоношенных новорожденных // *Вопр. практ. педиатрии.* – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 14-16.
2. Воробьев А. И. Руководство по гематологии. – Москва: Ньюдиамед, 2002. – Т. 1. – 280 с.
3. Гительзон И. И., Терсков И.А. Эритрограммы как метод клинического исследования крови. – Красноярск, 1959. – 233 с.
4. Bestati N., Leteurtre S., Duhamel A., Prolux F., Grandbastien B., Lacroix J., Leclerc F. Differences in organ dysfunctions between neonates and older children: a prospective, observational, multicenter study // *Crit. Care.* – 2010. – Vol. 14, № 6. – P. R202.
5. Fry D. E. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues // *Am. Surg.* – 2012. – Vol. 78, № 1. – P. 1-8.
6. Janota J., Simak J., Stranak Z. et al. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU // *Ir. J. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 177, № 1. – P. 11-17.

## СОСТОЯНИЕ МИКРОГЕМОДИНАМИКИ У КРЫС ПРИ РАЗВИТИИ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Сидоряк Н. Г.<sup>1</sup>, Вьюницкий В. П.<sup>2</sup>, Рыжова А. В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Мелитопольский государственный педагогический университет  
имени Богдана Хмельницкого, Мелитополь, Украина

<sup>2</sup>Киевский городской медицинский колледж, Киев, Украина

*eritrocit@ukr.net*

В настоящее время в связи с интенсивной химизацией сельского хозяйства [2], а также с недостаточной эффективностью методов очищения питьевой воды возникает повышенный риск загрязнения нитратами и нитритами питьевой воды, овощей (шпинат, морковь и др.) и различных пищевых продуктов (мясо, рыба). Воздействие нитратов и нитритов на организм человека вызывает развитие метгемоглобинемий и анемий. При действии нитритов происходит инактивация гемоглобина, он переходит в неактивную форму – метгемоглобин – и нарушается кислородтранспортная функция крови [3]. Важнейшим звеном в обеспечении транспорта  $O_2$  является периферическое кровообращение и микроциркуляция, они обеспечивают трофику ткани. Однако в литературе недостаточно освещен аспект влияния нитритов на микроциркуляцию крови.

Поэтому целью нашей работы явилось изучение состояния микрогемодинамики у крыс при развитии гемической гипоксии.

Исследования проведены на 50 половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 160-220 г. Животные находились под хлоралозоуретановым наркозом (5 мг хлоралозы и 50 мг уретана на 100 г массы тела животного). Гемическую гипоксию моделировали путем подкожного введения нитрита натрия в дозе 5 мг сухого вещества на 100 г массы тела животного. Все показатели определяли до введения  $NaNO_2$  и через 30 мин. эксперимента. Содержание гемоглобина (Hb) и метгемоглобина (MetHb) определяли цианидным методом [1]. Кислородные параметры крови определяли с помощью анализатора «Корнинг» Венгрия, Великобритания. Рассчитывали «активный гемоглобин» ( $Hb_{\langle a \rangle}$ ), кислородную емкость крови (КЕК), содержание кислорода в артериальной и смешанной венозной крови ( $C_{aO_2}$  и  $C_{vO_2}$ ). Оценку микрогемодинамики у крыс проводили с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на приборе ЛАКК-01 (Россия). Для регистрации ЛДФ-граммы датчик анализатора ЛАКК-01 неподвижно фиксировали около основания хвоста. Определяли такие показатели: параметр микроциркуляции (ПМ), среднее квадратическое отклонение ( $\delta$ ), коэффициент вариации ( $K_v$ ), амплитуды медленных (ALF), быстрых (АНФ) и пульсовых (ACF) колебаний, активный и пассивный механизмы модуляций, индекс флаксмоций (ИФМ).

После введения  $\text{NaNO}_2$  через 30 мин. эксперимента концентрация метгемоглобина в крови возростала в 9 раз, а величина общего гемоглобина понижалась на 25% ( $p < 0,001$ ). Такие изменения при действии  $\text{NaNO}_2$  в организме у крыс вызывали развитие выраженной анемии, связанной с уменьшением активно функционирующего гемоглобина и кислородной емкости крови. Напряжение  $\text{O}_2$  в артериальной крови у крыс после действия  $\text{NaNO}_2$  понижалось на 16% ( $p < 0,05$ ). Аналогичная картина изменений отмечалась и в смешанной венозной крови, напряжение  $\text{O}_2$  на 30 мин. эксперимента понижалось на 34% ( $p < 0,001$ ). Эти изменения в крови у крыс приводили к уменьшению содержания  $\text{O}_2$  в артериальной и смешанной венозной крови на 46% и 66%, соответственно. Таким образом, при введении нитрита натрия происходило развитие гипоксического состояния гемического типа, характеризующегося выраженной артериальной и венозной гипоксемией.

При анализе ЛДФ-грамм у крыс в состоянии покоя, в зависимости от параметра микроциркуляции, мы вынуждены были разделить всех животных на 2 подгруппы. В 1<sup>й</sup> – этот показатель колебался от 6 до 12 пф. ед., а во 2<sup>й</sup> – от 12 до 23 пф. ед. После введения нитрита натрия, в дозе 5 мг на 100 г массы тела животного, на 30 мин. средний показатель микроциркуляции у животных в I подгруппе практически не изменялся, а во II подгруппе параметр микроциркуляции возростал на 16% ( $p < 0,001$ ), такое увеличение можно трактовать как улучшение снабжения тканей  $\text{O}_2$ , за счет лучшего потока эритроцитов в зондируемом участке. При анализе величины среднего квадратического отклонения у крыс при развитии гемической гипоксии, мы отмечали увеличение данного параметра: в I подгруппе он повышался в 1,5 раза, во II подгруппе его показатель уменьшался на 32% ( $p < 0,05$ ). Анализируя показания коэффициента вариации, мы отмечали существенное увеличение данного показателя: в I подгруппе он увеличивался после действия  $\text{NaNO}_2$  в 1,7 раза, а во II подгруппе он понижался на 38%. При анализе активных механизмов модуляции можно отметить, что у животных I подгруппы после введения нитрита натрия отмечалось увеличение миогенной и нейрогенной активности на 77% ( $p < 0,001$ ), во II подгруппе этот показатель уменьшался на 32%. Показатель микрососудистого тонуса не изменялся в I подгруппе, а у крыс II подгруппы уменьшался на 12%. Пассивные механизмы модуляции кровотока в основном были обусловлены изменением респираторных флуктуаций: у животных I подгруппы они возростали на 46%, II подгруппы – на 63% ( $p < 0,001$ ). Индекс флаксмоций у крыс обеих подгрупп снижался, наибольшее снижение отмечено во II подгруппе крыс после развития гемической гипоксии на 32% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, мы отмечали развитие гемической гипоксии с выраженной артериальной и венозной гипоксемией при действии  $\text{NaNO}_2$ .

При этом состоянии наблюдалось изменение параметров микрогемодинамики у животных в обеих подгруппах. Так, у крыс в I подгруппе изменения микроциркуляции связаны с увеличением активных механизмов модуляций, в основном за счет миогенной и нейрогенной активности. Тогда как у животных II подгруппы микроциркуляция осуществлялась в большей степени за счет пассивных механизмов модуляции кровотока, наибольший вклад был респираторных флуктуаций.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кушаковский М. С. Клинические формы повреждения гемоглобина. – Л.: Медицина, 1968. – 325 с.
2. Храпак В. В., Омеляненко З. П., Сопіна І. Л. та ін. // Современные проблемы токсикологии. – 2003. – № 4. – С. 28-34.
3. Sydoriak N. H., Rozova E. Peculiarities of the Hypoxic State Formation in Rats under Nitrite Methemoglobinemia // Indian Journal of Applied Research. 2016. – Vol. VI, № 2. – P. 4-6.

#### МЕХАНИЗМЫ МОДИФИКАЦИИ РЕОЛОГИЧЕСКИХ И КИСЛОРОДТРАНСПОРТНЫХ СВОЙСТВ КРОВИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

**Тихомирова И.А., Петроченко Е.П., Малышева Ю.В.**

Ярославский государственный педагогический университет  
им. К.Д. Ушинского, Ярославль, Россия

*tikhom-irina@yandex.ru*

Исходя из того, что циркулирующие эритроциты непосредственно контактируют со всеми биологически активными соединениями, попадающими в кровь (гормонами, вазодилататорами, фармакологическими препаратами), выдвинуто предположение о возможном влиянии этих соединений на функциональные свойства эритроцитов.

Целью настоящего исследования было оценить вовлеченность циклических нуклеотидов и фосфодиэстераз в процессы модификации реологических и кислородтранспортных свойств крови под влиянием вазоактивных соединений и гормонов в условиях нормы.

Исследование выполнено на 30 образцах венозной крови практически здоровых доноров-добровольцев, лиц обоего пола, средний возраст обследуемых составил  $28,9 \pm 5,9$  лет. Забор крови проводился утром натощак из локтевой вены в условиях клинического стационара квалифицированным медицинским персоналом, в качестве антикоагулянта использовали гепарин (10 Ед/мл). Трижды отмытые эритроциты инкубировали

при 37°C в течение 15 минут в физиологическом растворе (контроль) и в присутствии физиологически активных соединений (эксперимент), после чего готовили суспензии эритроцитов для определения вязкости, агрегации и деформируемости. Для оценки механизмов влияния гормонов и вазоактивных соединений на функциональные свойства эритроцитов и их способность к регулируемому высвобождению АТФ использовали проникающие аналоги циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) и селективные блокаторы фосфодиэстераз пяти типов – ФДЭ<sub>1-5</sub>, [1].

Вязкость суспензии эритроцитов с фиксированным гематокритом (40%) измеряли с помощью ротационного вискозиметра Брукфильда DV2T (США) при 6 скоростях сдвига (от 3 до 300 с<sup>-1</sup>). Степень агрегации эритроцитов в аутологичной плазме при стандартном показателе Hct=0,5% определяли с помощью метода оптической микроскопии с последующей видеорегистрацией и компьютерным анализом изображения. Скорость агрегатообразования и прочность эритроцитарных агрегатов оценивали с использованием системы RheoScan D300 (Южная Корея). Определение устойчивости агрегатов к действию приложенного напряжения сдвига в данном приборе основано на принципе микрофлюидики [2, 4].

Деформируемость красных клеток крови оценивали с помощью системы RheoScan D300 (Южная Корея), измерение индекса удлинения (элонгации) красных клеток крови в этой системе основано на сочетании реометрической микрофлюидики и лазерной дифрактометрии [3].

Содержание АТФ в эритроцитах измеряли с помощью люминометра ЛЮМ-1 («Люмтек», Москва).

Зафиксирована стимуляция регулируемого высвобождения АТФ эритроцитами под влиянием простаглицина и мастопарана 7 (прямого активатора Gi белка) и ингибирование этого процесса в присутствии донора оксида азота (SpermineNONOate) и инсулина. Активация инсулиновых рецепторов на мембране эритроцита стимулирует NO-синтазу и ведет к повышению содержания NO, который по механизму отрицательной обратной связи ингибирует высвобождение АТФ эритроцитами. Показано, что экстрацеллюлярный оксид азота, кроме вазодилатационного эффекта, оказывает еще и положительное воздействие на текучие свойства крови при низкосдвиговом течении, имеющим место на уровне микроциркуляции – под его влиянием снижается степень агрегации и предел текучести крови, указанный реологический эффект донора оксида азота реализуется по цГМФ-независимому механизму.

В присутствии инсулина зафиксирован значительный рост деформируемости эритроцитов и, как следствие, снижение высокосдвиговой вязкости крови. Показано участие цГМФ в реализации положительного реологического эффекта инсулина. Под действием простаглицина отмечены выраженный рост степени агрегации эритроцитов, значительное повыше-

ние предельного напряжения сдвига и низкосдвиговой вязкости крови. Подтверждено предположение о функциональном сопряжении рецепторов к простаглицлину и ФДЭ<sub>3</sub> в эритроцитах и участие цАМФ и ФДЭ<sub>3</sub> в изменении агрегатных свойств крови под влиянием этого простаглицлина.

Высвобождение АТФ эритроцитами в ответ на снижение напряжения кислорода требует активации G<sub>i</sub> белка, мастопаран 7 напрямую (минуя рецепторы) активирует G<sub>i</sub> белок, стимулируя продукцию цАМФ и высвобождение АТФ эритроцитами человека. Инкубация эритроцитов с мастопараном 7 привела к выраженному снижению содержания АТФ, увеличению степени агрегации (неблагоприятный эффект) эритроцитов и росту их деформируемости (положительный эффект). Использование селективных блокаторов фосфодиэстеразной активности продемонстрировало вовлеченность фосфодиэстераз 3 и 4 в регуляцию изменений агрегации и деформационных свойств эритроцитов при активации G<sub>i</sub> белка мастопараном 7.

*Исследование выполнено за счет средств гранта РФФИ, проект № 14-04-01703.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Adderley S. P., Stephenson A. H., Hanson M. S. Regulation of cAMP by phosphodiesterases in erythrocytes // *Pharmacological Reports*. – 2010. – Vol. 62. – P. 475-482.
2. Jung J., Lee B-K., Shin S. Yield shear stress and disaggregating shear stress of human blood // *Korea-Australia Rheology Journal*. – 2014. – Vol. 26, № 2. – P. 191-198.
3. Shin S. et al. Validation and application of a microfluidic ektacytometer (RheoScan-D) in measuring erythrocyte deformability // *Clinical. Hemorheology & Microcirculation*. – 2007. – Vol. 37. – P. 319-328.
4. Shin S. et al. A transient, microfluidic approach to the investigation of erythrocyte aggregation: The threshold shear-stress for erythrocyte disaggregation // *Clinical. Hemorheology & Microcirculation*. – 2009. – Vol. 42. – P. 117-125.

### СОДЕРЖАНИЕ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА В ГЕПАТОПАНКРЕАСЕ ЛЕГОЧНЫХ МОЛЛЮСКОВ ПРИ РАЗВИТИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

**Толкачева Т.А., Балаева-Тихомирова О.М.**

Витебский государственный университет им. П.М. Машерова, Витебск  
*olgabal.tih@gmail.com*

Легочные пресноводные моллюски *Lymnaea stagnalis*, *Planorbis corneus* с разными переносчиками кислорода представляют собой тест-организмы для фармакодинамических и биоэкологических исследований

путем изучения химических компонентов среды обитания, а также структурно-молекулярных показателей использования энергии гладкими мышцами. При кратковременном действии стрессов умеренной интенсивности происходит усиление функционирования органов и мобилизация организма. Активации систем стресса и реализации повреждающих эффектов препятствуют стресс-лимитирующие системы. Одним из возможных компонентов быстрой реакции на стресс является активация перекисного окисления липидов [1].

Цель – определить содержание малонового диальдегида в гепатопанкреасе легочных моллюсков при развитии окислительного стресса, вызванного солями тяжелых металлов.

В работе использовались два представителя легочных моллюсков – большой прудовик (*Lymnaea stagnalis*) и катушка роговая (*Planorbis corneus*). Моллюски были собраны в озере д. Ляды Дубровенского района в сентябре-октябре 2014 года. Перед проведением эксперимента для акклиматизации моллюсков выдерживали в емкостях с отстоянной водопроводной водой в течение 2-х суток, плотность посадки моллюсков – 3 экз/л, температура воды – 20-22°C. Животных подкармливали листьями одуванчика, тонкими пластинами моркови и белокочанной капусты. Затем в воду добавляли токсиканты. В качестве токсикантов использовали сульфат меди  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  в концентрации 0,01; 0,1 и 1 мг/л и сернокислое железо  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  в концентрациях 0,3, 3 и 5 мг/л. Продолжительность острого эксперимента 24 часа. Контролем служили особи, содержащиеся в отстоянной водопроводной воде. Содержание малонового диальдегида в гепатопанкреасе определяли спектрофотометрическим методом при длинах волн  $\lambda=535$  нм и  $\lambda=570$  нм, коэффициент молярной экстинкции равен  $156 \text{ mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$ . В основе метода лежит реакция взаимодействия гомогената гепатопанкреаса (1:30) с 1,4% ортофосфорной кислоты и 0,5% водного раствора тиобарбитуровой кислоты на кипящей водяной бане в течение 45 минут и последующем добавлением изобутанола [2].

Математическую обработку полученных результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2003, STATISTICA 6.0.

Результаты, представленные в табл. 1, показывают, что добавление сульфата меди в раствор с пресноводными моллюсками даже в концентрации, не превышающей ПДК, приводит к активации процессов перекисного окисления липидов, что доказывается увеличением содержания малонового диальдегида во всех экспериментальных группах. При концентрации сульфата меди 0,01 мг/л содержание МДА в гепатопанкреасе прудовика увеличивается в 1,7 раза, 0,1 мг/л – в 3,2 раза, 1,0 мг/л –

в 3,4 раза. Аналогичная дозозависимая реакция обнаружена у катушки роговой: содержание МДА при концентрациях 0,01 мг/л, 0,1 мг/л и 1,0 мг/л увеличилось в 1,5 раза, 2,2 раза и 2,9 раза, соответственно.

Таблица 1. – Влияние сульфата меди на содержание малонового диальдегида (мкмоль/г) в гепатопанкреасе легочных моллюсков *Lymnaea stagnalis* и *Planorbis corneus* (M±σ) (n=6)

Группы	<i>Lymnaea stagnalis</i>		<i>Planorbis corneus</i>	
Контроль	8,8±1,34		13,1±2,63	
CuSO <sub>4</sub> , 0,01 мг/л	15,2±0,48	P <0,005	20,2±6,54	P <0,05
CuSO <sub>4</sub> , 0,1 мг/л	27,8±1,70	P <0,0005	28,3±5,63	P <0,0005
CuSO <sub>4</sub> , 1,0 мг/л	29,8±4,06	P <0,01	38,0±5,92	P <0,0005

При концентрации сульфата железа (II) в концентрации 0,3 мг/л содержание малонового диальдегида в гепатопанкреасе не отличалось от аналогичного показателя в контрольной группе, при концентрации 3,0 мг/л – увеличилось в 1,8 раза, а при концентрации 5,0 мг/л – в 2,6 раза (табл. 2).

Таблица 2. – Влияние сульфата железа (II) на содержание малонового диальдегида (мкмоль/г) в гепатопанкреасе легочных моллюсков *Planorbis corneus* (M±σ)

Группы	<i>Planorbis corneus</i>	P
Контроль	15,6±7,38	-
FeSO <sub>4</sub> , 0,3 мг/л	18,9±5,84	>0,05
FeSO <sub>4</sub> , 3,0 мг/л	28,0±7,72	<0,02
FeSO <sub>4</sub> , 5,0 мг/л	40,1±3,99	<0,0005

Ионы меди в концентрации 0,01–1,0 мг/л дозозависимо увеличивают содержание малонового диальдегида в гепатопанкреасе большого прудовика (*Lymnaea stagnalis*) и катушки роговой (*Planorbarius corneus*), а ионы железа – в гепатопанкреасе катушки роговой.

Таким образом, моделирование водных систем, содержащих разные концентрации солей тяжелых металлов, позволили определить концентрации ионов меди и железа, которые вызывают нарушение метаболизма в гепатопанкреасе легочных моллюсков. Концентрации ионов меди ниже значения ПДК для объектов бытового пользования (менее 1,0 мг/л), но выше значения ПДК для объектов рыбохозяйственного назначения (выше 0,001 мг/л) вызывают изменения метаболизма, проявляющиеся активацией процессов свободно-радикального окисления и снижением активности антиоксидантной системы защиты. Ионы железа оказывают меньшее токсическое действие по сравнению с ионами меди. Более устойчивой к токсическому действию солей тяжелых металлов оказалась катушка роговая.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Осипов А. Н., Азизова О. А., Владимиров Ю. А. Активированные формы кислорода и их роль в организме // Успехи биол. химии. – 1990. – Т. 31. – С. 180-208.
2. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test // Analit. Biochem. – 1978. – Vol. 86. – P. 271-278.

## УЧАСТИЕ КАРОТИДНЫХ ХЕМОРЕЦЕПТОРОВ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ГИПОКСИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

Торшин В.И., Северин А.Е., Старшинов Ю.П., Свешников Д.С.

Российский университет дружбы народов, Москва

*vtorshin@mail.ru*

Гипоксия является универсальным фактором, который сопровождает как большинство патологических состояний, так и целый ряд нормальных физиологических процессов, связанных с физическими нагрузками, беременностью, гипокинезией, являясь в этом случае приспособительной реакцией организма. К настоящему времени выявлены многочисленные положительные эффекты адаптации к гипоксии [1]. В исследованиях, которые в течение многих лет проводились на кафедре нормальной физиологии Российского университета дружбы народов, было установлено, что эффективность адаптации к гипоксии в значительной степени зависит от индивидуальной устойчивости организма к гипоксии. Было показано, что адаптация оказывает максимальный эффект на низкоустойчивых к гипоксии особей, меньший на среднеустойчивых и почти не влияет на высокоустойчивых животных. Известно, что индивидуальная устойчивость к гипоксии определяется его генетическими и фенотипическими свойствами, совершенством его метаболических процессов и адекватностью механизмов регуляции функциональных систем направленных на поддержание кислородного гомеостаза. Одним из важнейших компонентов функциональных систем являются рецепторы, триггерные свойства которых точно приспособлены к физическим и химическим параметрам конечного приспособительного эффекта.

*Целью* данной работы было изучение роли каротидных хеморецепторов в определении индивидуальной устойчивости организма к гипоксии и их способности адаптироваться к гипоксии.

Известно, что периферические хеморецепторы отслеживают изменения содержания кислорода в артериальной крови и запускают рефлексы, которые поддерживают кислородный гомеостаз [4,5]. Каротидные тела расположены в области бифуркации общей сонной артерии, поэтому

они определяют состав крови еще до того, как она достигнет мозга [3]. Физиологическое значение каротидных хеморецепторов сводится в итоге к оптимальному обеспечению тканевого дыхания, что достигается в первую очередь за счет рефлекторных реакций со стороны кардиореспираторной системы. Вместе с тем усиление активности каротидных рецепторов влияет и на другие системы органов, оно сопровождается изменениями водно-солевого обмена, повышением секреции адреналина, инсулина, глюкокортикоидных гормонов. В здоровом организме такие реакции являются защитными и направлены на ликвидацию состояния, вызвавшего нарушение гомеостаза. В наших исследованиях было установлено, что после удаления каротидных тел у крыс достоверно снижается устойчивость к острому воздействию гипоксии. Определение числа эритроцитов, концентрации гемоглобина и гематокрита у этих животных показало, что удаление каротидных тел вызывает снижение этих показателей у всех экспериментальных животных, однако достоверных значений эти изменения достигали только у низкоустойчивых к гипоксии особей. Особенно выраженными были изменения концентрации гемоглобина, показателя гематокрита и средней концентрации гемоглобина в эритроците. Таким образом, было показано, что явления анемизации после гломэктомии были характерны именно для низкоустойчивых к гипоксии животных. Исследования, проведенные в условиях высокогорья, позволили установить, что у равнинных видов животных устойчивость к острой гипоксии значительно ниже, чем у высокогорных (сусликов и сурков), а билатеральная каротидная гломэктомия снижает устойчивость к гипоксии у равнинных видов животных в большей степени, чем у горных видов. Возможно, что адаптация к жизни в условиях сниженного парциального давления кислорода приводит к уменьшению реактивности хеморецепторов каротидных тел. Сравнение динамики кардиореспираторных показателей при воздействии нарастающей гипоксии выявляет общую для равнинных и горных видов животных закономерность – у гломэктомированных животных изменение частоты сердечных сокращений выражено в большей степени, чем частоты дыхания по сравнению с ложноперирированными животными. Обнаружено, что удаление каротидных тел приводит к достоверному снижению температуры как у равнинных, так и у горных видов животных. Этот факт может быть свидетельством участия хеморецепторов синокаротидной рефлексогенной зоны в регуляции температурного гомеостаза. Кроме того, нами было выявлено, что гломэктомия приводит к снижению устойчивости крыс к острой гипоксии, но в то же время увеличивает их резистентность к судорогам, вызываемым инъекцией коразола. После удаления каротидных гломусов у крыс, кроме анемии (снижение количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и показателя гематокрита), возникают нарушения газообме-

на (снижение дыхательного коэффициента), а также повышается уровень глюкозы в крови. Такие изменения не наступают, если животные после операции по удалению каротидных тел ежедневно в течение двух недель по 4 часа находились в гипоксической среде (в барокамере, где создавалось разрежение воздуха, соответствующее высоте 5000 м). Воздействие гипоксии после гломэктомии приводит к более выраженным изменениям у гломэктомированных животных (по сравнению с ложнооперированными): усиление эритропоэза (увеличение количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и показателя гематокрита) при недостоверных различиях в уровне гликемии и показателях газообмена [1].

Результаты этих исследований дают основание для применения периодического воздействия гипоксии с целью коррекции функциональных изменений, возникающих при снижении хеморецепторной функции каротидных тел.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н. А., Елфимов А. И. *Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии*. – М.: Медицина, 1986. – 272 с.
2. Агаджанян Н. А., Торшин В. И., Шевченко Л. В., Елфимов А. И. Влияние каротидной гломэктомии на развитие коразоловых судорог // *Бюлл. эксперим. биол и мед.* – 1998. – № 9. – С. 263-265.
3. Елфимов А. И. Методика гломусэктомии у белых крыс // *Актуальные вопросы космической биологии и медицины*. – М. – 1971. – С. 109-110.
4. Allen A. M. Angiotensin AT1 receptor-mediated excitation of rat carotid body chemoreceptor afferent activity // *J. Physiol.* – 1998. – Vol. 510, № 3. – P. 773-781.
5. Belmonte C., Gonzalez C. Mechanisms of chemoreception in the carotid body: possible models // *Physiology of the Perypheral Arterial Chemoreceptors*. Ed. Acker H., O' Regan R.G. Elsevier Science Publishers B.V. – 1983. – P. 197-220.

### СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА И ИНДЕКС ТРАНСФОРМАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ В ДИНАМИКЕ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

**Федотова А.Ю., Долгова Д.Р., Михеенко А.А.**

Ульяновский государственный университет, Ульяновск

*tonechkatuzeeva@mail.ru*

Глутатионовая система участвует в метаболических реакциях, направленных на поддержание клеточного гомеостаза и защиту от окислительного стресса [3]. Глутатион участвует в поддержании структурной целостности эритроцитов и защите гемоглобина от действия окислителей [7]. Эритроциты реагируют на активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) вначале увеличением деформируемости, а затем, по мере накопления продуктов ПОЛ и истощения антиоксидантной защиты (АОЗ)

отмечается увеличение жесткости эритроцитарной мембраны и агрегационной активности, что, соответственно, ведет к изменению вязкости крови [4, 6].

*Цель исследования* – изучить систему глутатиона и оценить индекс трансформации эритроцитов в динамике канцерогенеза

Эксперимент проведен на белых беспородных крысах массой 180-200 г с перевиваемой асцитной опухолью яичников (АОЯ). Для морфологического анализа была отобрана периферическая кровь на 8-10 сутки (стационарная стадия) и на 13-17 сутки (терминальная стадия). Для оценки ферментативного звена антиоксидантной системы изучали активность глутатионредуктазы (ГР), глутатион-S-трансферазы (ГТ), глутатионпероксидазы (ГПО) по методу Карпищенко А.И., 1999. Исследование эритроцитов проводилось под световым микроскопом Nikon Eclipse E200, где оценивали форму эритроцитов, окрашенных по Романовскому-Гимзе. Для оценки достоверности различий использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (Statistica 6.0). Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$  от уровня контрольной серии.

Малоновый диальдегид (МДА) – вторичный продукт ПОЛ, увеличение которого провоцирует синдром интоксикации [5]. Установлено, что в динамике роста АОЯ наблюдается значимое возрастание МДА в эритроцитах крыс в стационарной и терминальной фазах ( $6,696 \pm 0,611$  мкмоль/г $\times$ Нб и  $7,197 \pm 0,501$  мкмоль/г $\times$ Нб, соответственно, против  $4,379 \pm 0,801$  мкмоль/г $\times$ Нб в контроле). Повышение уровня МДА указывает на усиление ПОЛ, это вызывает глубокие изменения в функциях мембраны клетки, а также структурной дезорганизации ДНК клетки [1].

Нами установлено статистически значимое увеличение уровня ГТ в эритроцитах по сравнению с аналогичным показателем у интактных животных в стационарную и терминальную фазы развития опухоли. Но отмечена низкая функциональная активность ГПО и ГР, что вызывает гемолиз эритроцитов и способствует повреждению клеток из-за скопления пероксидов в клетке [2] (табл. 1). Выявлено значительное повышение индекса трансформации (ИТ), индекс обратимой трансформации (ИОТ) и индекс необратимой трансформации (ИНОТ) относительно изменений в системе «эхиноцит – стоматоцит» (табл. 2).

Таблица 1. – Система глутатиона в эритроцитах в канцерогенезе

Ферменты АОС	Контроль n=22	Стац. фаза n=20	Терм. фаза n=20
ГПО мкмоль/мин/грНб	0,584 $\pm$ 0,057	0,617 $\pm$ 0,051	0,367 $\pm$ 0,045*
ГР, мкмоль/мин/грНб	0,089 $\pm$ 0,026	0,045 $\pm$ 0,010*	0,069 $\pm$ 0,015
ГТ, мкмоль/мин/грНб	0,063 $\pm$ 0,003	0,087 $\pm$ 0,005*	0,076 $\pm$ 0,007*

Примечание – \* –  $p \leq 0,05$ ; данные, значимо отличающиеся от контроля

Таблица 2. – Индексы трансформации эритроцитов крыс в канцерогенезе

Группа	ИТ, %	ИОТ, %	ИНОТ, %
Контроль, n=22	0,108	0,097	0,011
Стационарная фаза АОЯ, n=20	7,308*	3,635*	3,673*
Терминальная фаза АОЯ, n=20	6,938*	3,538*	3,400*

Примечание – \* –  $p \leq 0,05$ ; данные, значимо отличающиеся от контроля

Морфофункциональное состояние эритроцитов изменяется в динамике экспериментального РЯ. При этом имеет место возрастание уровня МДА на фоне истощения системы глутатиона. Морфометрический сравнительный анализ показателя изменчивости эритроцитов и индекса трансформации эритроцитов показал их высокую информативность относительно изменений в системе «эхиноцит – стоматоцит».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Горожанская Э. Г., Ларионова В. Б., Зубрихина Г. Н и др. Роль глутатион-зависимых пероксидаз в регуляции утилизации липопероксидов в злокачественных опухолях // Биохимия. – 2001. – № 2. – С. 273-278.
2. Зинчук В. В, Ходосовский М. Н., Дремза И.К. Кислородтранспортная функция крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние при реперфузии печени // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2002. – № 4. – С. 8-11.
3. Калинина Е. В., Чернов Н. Н., Новичкова М. Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов // Успехи биологической химии. – 2014. – Т. 54. – С. 299-348
4. Крыжановский Г. Н. Дизрегуляционная патология. – М.: Медицина, 2002. – 632 с.
5. Тарасов Н. И., Тепляков А. Т., Малахович Е. В. и др. Состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты крови у больных инфарктом миокарда, отягощенным недостаточностью кровообращения // Тер. архив. – 2002. – № 12. – С. 12-15.
6. Тузеева А. Ю., Долгова Д. Р., Абакумова Т. В., Сенина Д. Н. Изучение про- и антиоксидантного статуса эритроцитов при прогрессировании экспериментального рака яичников // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 12. – С. 145-149.
7. Forman H. J., Zhang H., Rinna A. Glutathione: Overview of its protective roles, measurement, and biosynthesis // Mol. Aspects Med. – 2009. – Vol. 30, № 1-2. – P. 1-12.

## РОЛЬ СЕРОВОДОРОДА И МОНООКСИД АЗОТА В РЕГУЛЯЦИИ КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ

Фираго М.Э.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно  
*rainbow@grodno.net*

Сероводород ( $H_2S$ ) и монооксид азота (NO) являются внутриклеточными сигнальными молекулами, которые играют важную роль в регуляции различных физиологических и патологических процессов [4]. NO оказывает выраженный эффект на сердечно-сосудистую систему, обладает иммуномодуляторным, цитотоксическим и нейромедиаторным действием [2].  $H_2S$  обладает защитными свойствами при артериальной гипертензии, ишемии/реперфузии миокарда, колите, асептическом воспалении, бактериальном сепсисе и травмах мозга [3]. Известно, что NO и  $H_2S$  опосредуют повреждающие токсические эффекты окислительного стресса [1]. Однако влияние данных молекул на изменение кислородтранспортной функции крови в условиях окислительного стресса (ОС), индуцированного многократным введением липополисахарида (ЛПС), не изучено, что и вызывает интерес к данной проблеме.

*Цель исследования* – изучение роли сероводорода и монооксида азота в регуляции кислородсвязывающих свойств крови при окислительном стрессе.

Эксперименты проводились на лабораторных крысах-самцах ( $n=81$ ) массой 200-250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Все животные случайным образом были разделены на 8 групп. Животным контрольной группы вводили 1,0 мл стерильного 0,9% раствора NaCl. ОС моделировали путем введения ЛПС *Escherichia coli* (Serotype O111:B4) в дозе 5 мг/кг. Коррекцию L-аргинин-NO системы проводили с помощью инъекции исходного субстрата синтеза оксида азота L-аргинина в дозе 100 мг/кг. Изменение содержания  $H_2S$  в организме осуществляли путем введения как донора сероводорода (NaHS) в дозе 5 мг/кг, так и ингибитора цистотионин- $\gamma$ -лиазы D, L-пропаргилглицин (PAG) в дозе 50 мг/кг. Инъекция данных модулирующих соединений проводилась интраперитонеально болюсно (в объеме 1 мл) через 15 мин. после введения ЛПС с интервалом 24 ч в течение трех суток. В условиях адекватной анальгезии через 12 ч после последней инъекции ЛПС осуществляли забор крови из правого предсердия.

Оценку показателей кислородтранспортной функции крови и кислотно-основного состояния в исследуемых образцах крови проводили при температуре 37°C на микрогазоанализаторе Syntesis-15. По показателю  $p50$  ( $pO_2$  крови при 50% насыщении ее кислородом) спектрофотомет-

рическим методом определяли сродство гемоглобина к кислороду при температуре 37°C, pH 7.4,  $p\text{CO}_2$  40 мм рт. ст. ( $p50_{\text{станд}}$ ), а затем по формуле Severinghaus J.W. рассчитывали  $p50$  при реальных условиях этих показателей ( $p50_{\text{реал}}$ ). Полученные результаты обрабатывали с применением пакетов прикладных программ MS Excel и «Statistica». Различия считали достоверными при уровне значимости ( $p < 0,05$ ).

ОС, индуцированный трехкратным введением ЛПС, сопровождается изменениями со стороны кислотно-основного состояния крови: уменьшением  $\text{HCO}_3^-$  на 15,1% ( $p < 0,05$ ),  $\text{TCO}_2$  на 14,5% ( $p < 0,05$ ), АВЕ на 56,8% ( $p < 0,05$ ) и SBE на 60,7% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой животных. Применение NaHS и L-аргинина после инъекции эндотоксина приводит к увеличению данных показателей. При этом введение РАГ характеризуется развитием метаболического ацидоза, уменьшением pH на 0,066 ед. ( $p < 0,05$ ), а также снижением значения АВЕ с 3,2 (1,4-3,2) до -1,2 (-6,1-2,3) ммоль/л ( $p < 0,05$ ), SBE с 3,3 (1,3-3,1) до -0,9 (-5,8-3,1) ммоль/л ( $p < 0,05$ ) и SBC с 28,4 (26,5-29,6) до 24,2 (22,7-26,4) ммоль/л ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой, где животные получали только один эндотоксин.

Введение ЛПС характеризуется изменением кислородсвязывающих свойств крови: снижением показателя  $\text{SO}_2$  на 12,8% ( $p < 0,05$ ). Коррекция ОС путем инъекции NaHS и L-аргинина приводит к повышению  $\text{SO}_2$  на 11,7% ( $p < 0,05$ ) и 6% ( $p < 0,05$ ), соответственно, по сравнению с группой, получавшей только эндотоксин. Наблюдается снижение  $p\text{O}_2$  крови на 15% и 12,1% по сравнению с контрольной группой. При совместной инъекции доноров  $\text{H}_2\text{S}$  и NO наблюдаются близкие изменения, как и при их изолированном введении.

Развитие ОС сопровождается изменением сродства гемоглобина к кислороду. Так, наблюдается снижение показателя  $p50_{\text{стан}}$  до 35,9 (35-36,4) мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) и  $p50_{\text{реал}}$  до 37,9 (37,4-38,0) мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) по сравнению с животными контрольной группы ( $p50_{\text{стан}}$  36,5 (34,5-37,6) мм рт. ст.,  $p50_{\text{реал}}$  39,5 (39,2-39,0) мм рт. ст.), что характеризует смещение кривой диссоциации оксигемоглобина влево. В условиях ОС введение NaHS сопровождается уменьшением параметра  $p50_{\text{стан}}$  на 10% ( $p < 0,05$ ) и  $p50_{\text{реал}}$  на 11,3% ( $p < 0,05$ ), а инъекция L-аргинина на 11,4% ( $p < 0,05$ ) и 12,7% ( $p < 0,05$ ), соответственно, в сравнении с группой, в которой животные получали один ЛПС. Сочетанное введение донора  $\text{H}_2\text{S}$  и NO снижает показатель  $p50_{\text{стан}}$  на 12% ( $p < 0,05$ ), а  $p50_{\text{реал}}$  на 10,8% ( $p < 0,05$ ). Инъекция РАГ приводит к наибольшему сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина влево: уменьшению параметров  $p50_{\text{стан}}$  на 33,4% ( $p < 0,05$ ) и  $p50_{\text{реал}}$  на 26,6% ( $p < 0,05$ ), по сравнению с группой, получавшей один эндотоксин.

Таким образом, в результате нашего исследования установлено, что введение донора сероводорода (NaHS) и исходного субстрата синтеза оксида азота L-аргинина приводит к изменению кислородсвязывающих свойств крови: увеличение степени насыщения крови кислородом, сродства гемоглобина к кислороду.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Булаева Н. И., Голухова Е. З. Эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс: роль в развитии сердечно-сосудистой патологии // Креативная кардиология. – 2013. – № 1. – С. 14-22.
2. Ремизова М. И., Гербут К. А. Роль оксид азота в развитии централизации кровообращения при геморрагическом шоке в эксперименте // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157, № 1. – С. 27-29.
3. Яковлева А. В., Ситдикова Г. Ф. Физиологическая роль сероводорода в нервной системе // Гены & Клетки. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 34-40.
4. Kolluru Gopi K, Shen Xinggui, Kevi Christopher G. A tale of two gases: NO and H<sub>2</sub>S? Foes on friends for life? // Redox Biol. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 313-318.

### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МЕТОДОМ ЛДФ-МЕТРИИ ДЛЯ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ИБС

**Халепо О.В., Молотков О.В.**

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск

*halepo71@mail.ru*

Многочисленные данные литературы и результаты наших исследований свидетельствуют о том, что изучение состояния периферического кровообращения является важнейшим и необходимым методом оценки степени тяжести течения ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. В целом полученные данные отражают определенную динамику изменений микроциркуляции в разные сроки, в первую очередь в ранний период развития инфаркта миокарда (ИМ) [3]. Вместе с тем представлялось необходимым оценить, насколько выявленные различия в системе микроциркуляции могут сказываться на дальнейшем течении этой патологии.

*Цель работы* – выявить особенности микроциркуляции и эндотелиальной активности в острый и постинфарктный период у пациентов с положительной и отрицательной динамикой течения патологии.

Обследовано 17 мужчин в возрасте 45-60 лет, перенесших трансмуральный ИМ. Всем пациентам проведено УЗИ сердца в остром периоде и через 2 года после ИМ, на основании чего пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу (n= 11) вошли лица с увеличением фракции вы-

броса (ФВ) через 2 года после ИМ по сравнению с острым периодом, что свидетельствует об определенной стабилизации макрогемодинамики (благоприятное течение патологии). Вторую группу составили пациенты ( $n=6$ ), у которых ФВ через 2 года оказалась меньше, чем в остром периоде, что можно расценивать как неблагоприятный диагностический критерий. В контрольную группу были включены здоровые мужчины того же возраста ( $n=23$ ). Состояние микроциркуляции изучали на 10-е сутки и через 2 года после ИМ методом лазерной доплеровской флоуметрии. Для анализа компенсаторных возможностей эндотелия изучали микросудистые реакции в ответ на введение раствора натрия нитропрусида, вызывающего эндотелийнезависимую вазодилатацию (ЭНВД), и раствора ацетилхолина, активирующего эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) [1]. Все результаты обработаны статистически с помощью программы Statistica 6.0.

Полученные данные свидетельствуют, что показатели перфузии существенно не различались у пациентов с позитивной и негативной динамикой как в остром периоде ИМ (10 сутки), так и спустя 2 года, однако механизмы регуляции микрогемодинамики у них существенно различались. Показатель максимальной амплитуды дыхательных колебаний ( $A_{\text{дых}}$ ) у пациентов 2-й группы (негативная динамика) был меньше, чем у пациентов 1-й группы (положительная динамика) на 10-е сутки в 1,3 раза, а через 2 года после перенесенного ИМ – в 1,5 раза ( $p<0,05$  в обоих случаях). Подчеркнем, что, если в остром периоде величина этого показателя у пациентов с положительной динамикой соответствовала значениям у здоровых лиц, через 2 года величина  $A_{\text{дых}}$  оказалась выше контрольных значений в 1,68 раза ( $p<0,05$ ), что может быть связано с активизацией компенсаторных механизмов.

Выявлено, что на 10-е сутки развития ИМ у пациентов с негативной динамикой величина нейрогенного тонуса (НТ) и миогенного тонуса (МТ) была больше в 1,3 раза, чем у пациентов 1-й группы ( $p<0,05$ ), что может свидетельствовать о максимальном вовлечении компенсаторных резервов микроциркуляторного русла. Через 2 года после перенесенного ИМ показатели активных механизмов регуляции в этих группах не различались.

Способность сосудов к ЭНВД на 10-е сутки у пациентов 1-й и 2-й групп существенно не различалась, хотя уже в эти сроки имели место различия в механизмах регуляции –  $A_{\text{дых}}$  при ЭНВД была больше у пациентов с положительной динамикой в 1,97 раза ( $p<0,05$ ). Через 2 года после ИМ у пациентов с негативной динамикой способность микрососудов к ЭНВД оказалась существенно снижена (в 3,5 раза по сравнению с 1-й группой,  $p<0,05$ ). Подчеркнем, что оптимизация процесса ЭНВД у пациентов с положительной динамикой происходила за счет увеличения

$A_{\text{дых}}$  и эндотелиально-зависимого компонента тонуса (ЭЗКТ) микрососудов: их величина оказалась больше в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Способность микрососудов к ЭЗВД на 10-е сутки ИМ не различалась у пациентов с положительной и негативной динамикой, однако уже в этот срок исследования у пациентов 1-й группы выявлено увеличение  $A_{\text{дых}}$  в 2,6 раза и ЭЗКТ в 2,8 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению со 2-й группой. Через 2 года после ИМ способность микрососудов пациентов с негативной динамикой к ЭЗВД была меньше, чем в 1-й группе, в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Более высокий уровень ЭЗВД у пациентов с положительной динамикой можно объяснить нарастанием  $A_{\text{дых}}$  и сердечных колебаний. Эти показатели оказались больше у пациентов 1-й группы в 1,5 раза и 1,4 раза по сравнению со 2-й группой ( $p < 0,05$  в обоих случаях).

Обобщая полученные результаты, можно заключить, что наиболее информативным для прогноза течения патологии как в острый период, так и через 2 года после ИМ является показатель  $A_{\text{дых}}$ . Результаты нагрузочных проб на ЭНВД и ЭЗВД оказались более информативными через 2 года после ИМ. Вместе с тем уже в ранние сроки в механизмах регуляции микрогемодинамики выявляется целый ряд изменений. Подчеркнем, что компенсация возникших нарушений как при ЭНВД, так и при ЭЗВД у пациентов с положительной динамикой происходила прежде всего за счет нарастания  $A_{\text{дых}}$ . Результаты проведенной работы позволяют предложить использование нагрузочных тестов на ЭНВД и ЭЗВД для прогнозирования особенностей течения патологии в постинфарктный период.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность (руководство для врачей). – М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2013. – 496 с.
2. Микроциркуляция и функция эндотелия: теоретические основы, принципы диагностики нарушений, значение для клинической практики: научно-методическое пособие / под ред. О. В. Молоткова, О. В. Халепо. – Смоленск, 2015. – 111 с.
3. Халепо О. В., Молотков О. В., Ешкина С. Л. Особенности периферического кровообращения в кожных покровах и механизмы его регуляции в динамике развития первичного трансмурального инфаркта миокарда // Патофизиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 4. – С. 11-15.

## КОРРИГИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ЛАЗЕРНОЙ ГЕМОТЕРАПИИ НА КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Харлан А.В., Пашковская И.Д.

Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,  
Минск  
*ninh@mail.ru*

Артериальная гипертензия и атеросклероз – основные причины цереброваскулярной патологии, в основе патогенеза которой лежит ишемия [1]. Основными причинами гибели нейронов при ишемическом повреждении мозга считается генерация активных форм кислорода и нарушение механизмов антирадикальной защиты. Известно, что низкоинтенсивное лазерное излучение, в частности внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК), используют для лечения расстройств, обусловленных гипоксией. При этом в организме происходит улучшение энергетического обмена, активация ферментативной антиоксидантной системы, повышается утилизация кислорода тканями [4].

*Цель* – исследовать показатели про-, антиоксидантного состояния крови, метаболиты углеводного обмена у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) до и после лечения с применением ВЛОК.

Обследованы 64 пациента с ХИМ на 1-е и 13-е сутки стационарного лечения в неврологических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии (34 пациента с 1-й стадией дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) и 30 – со 2-й стадией ДЭ). Средний возраст пациентов составил  $68,0 \pm 6,3$  лет (мужчин – 15 (23,4%), женщин – 49 (76,6%)).

Полученные результаты сравнивали с данными 28 практически здоровых лиц, средний возраст которых составил  $58,6 \pm 9,6$  лет (мужчин – 12 (43%), женщин – 16 (57%)).

Все пациенты получали базисную терапию (БТ), включающую антиагреганты: кардиомагнил или полокард по 75 мг внутрь ежедневно; антиоксидант – 5% раствор мексибела по 4 мл внутривенно/ внутримышечно; нейропротектор: 20% раствор пирацетама по 5–10 мл внутримышечно, ежедневно в течение 10 дней; при необходимости: гипотензивные, седативные средства.

В контрольную группу пациентов, получавших только БТ, вошли 22 чел. Пациенты основной группы (n=42) дополнительно к БТ получали курс ВЛОК, который проводили с помощью лазерного аппарата «Люзар-МП» с длиной волны 0,67 мкм, мощностью на выходе световода 2,5–3 мВт. Процедуру осуществляли в течение 20 мин, ежедневно. Курс лечения составлял 7–8 процедур.

Количественную оценку выраженности клинических симптомов ХИМ проводили с помощью разработанной балльной шкалы [2].

Исследовали содержание лактата, пирувата, рассчитывали соотношение лактат/пируват, определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) и концентрацию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П), по ранее описанным методикам [3].

Применение курса ВЛОК на фоне БТ у пациентов основной группы привело к существенному увеличению активности СОД с 85,5 (36,2-271,8) Е/мл до 99,8 (54,7-276,8) Е/мл ( $p < 0,05$ ) и на момент выписки из стационара данный показатель приблизился к таковому у здоровых лиц 98,5 (76,7-161,9) Е/мл. Сохранялось повышенное содержание ТБК-П в крови пациентов основной группы относительно здоровых лиц. Выявлено достоверное ( $p = 0,014$ ) уменьшение соотношения лактат/пируват с 15,8(6,6-29,7) до 13,8 (8,8-22,2) по сравнению с исходными данными. Анализ полученных результатов у пациентов основной группы после лечения выявил позитивный вклад ВЛОК на фоне БТ в динамику показателей антиоксидантного состояния крови и коррекцию углеводно-энергетических нарушений.

После курса БТ у пациентов контрольной группы изученные биохимические показатели достоверно не отличались от исходных значений.

Неврологический статус пациентов с ХИМ в основной и контрольной группах после проведенного лечения статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) улучшался с преобладанием положительного клинического эффекта в основной группе пациентов ( $p < 0,00001$ ), получавших комплексное лечение с включением ВЛОК.

Таким образом, ВЛОК в составе комплексной терапии способствует улучшению баланса показателей про-, антиоксидантной системы, повышая антиоксидантный потенциал крови, корригирует углеводно-энергетические нарушения, что подтверждается выявленным положительным клиническим эффектом в основной группе пациентов и позволяет считать лазерную гемотерапию патогенетически обоснованным методом лечения ХИМ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Губарев Ю. Д., Шеремет А. О. Роль иммунной системы в патогенезе острых и хронических ишемических повреждений головного мозга // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2009. – Т. 59, № 7. – С. 47-52.
2. Лихачев С. А., Верес А. И., Нечипуренко Н.И. и др. Шкала количественной оценки выраженности хронической цереброваскулярной недостаточности // Медицинские новости. – 2009. – № 12. – С. 78-82.
3. Нечипуренко Н. И., Пашковская И. Д., Василевская Л. А., Верес А. И. Дисфункциональные проявления и их коррекция у пациентов с диабетической полиневропатией и нейропатическим болевым синдромом // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2014. – № 2. – С. 13-21.
4. Нечипуренко Н. И., Степанова Ю. И., Василевская Л. А., Пашковская И. Д. Лазерная гемотерапия при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (экспериментальные и клинические аспекты). – Минск, 2010. – 192 с.

## ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ АНАЛИЗ В ОЦЕНКЕ СТРУКТУРНЫХ МОДИФИКАЦИЙ БЕЛКОВ МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ГИПОТЕРМИИ

Хизриева С.И., Халилов Р.А., Абдуллаев В.Р., Джафарова А.М.

Дагестанский государственный университет

*albina19764@mail.ru*

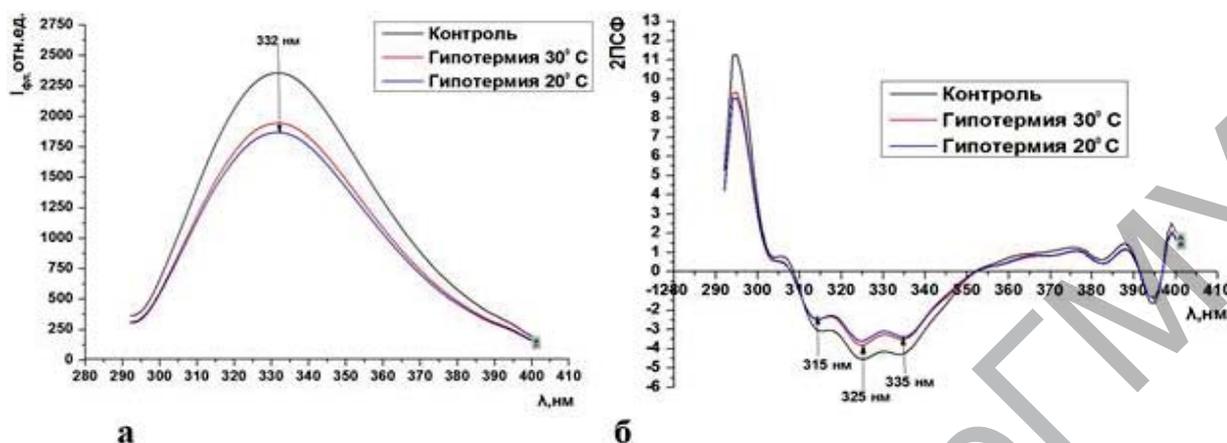
В последние годы все чаще в медицинской практике в качестве одного из эффективных способов защиты мозга от ишемического поражения при нарушениях мозгового кровообращения используется гипотермия. Защита, обусловленная гипотермией, является результатом снижения скорости метаболических процессов и уменьшения потребности тканей в кислороде и глюкозе [4]. Однако на начальных этапах гипотермия сопровождается возбуждением симпатической нервной системы, провоцируя дрожь, гипертонию, тахикардию, тахипноэ и сужение сосудов [1]. Изменения микроциркуляции могут привести к снижению доступности кислорода в тканях, накоплению восстановительных эквивалентов в митохондриальных цепях переноса электронов, увеличению производства активных форм кислорода, нарушению прооксидантно-антиоксидантного баланса и развитию окислительного стресса, главная роль в формировании которого принадлежит митохондриям [2, 3]. Образующиеся в результате окислительного стресса свободные радикалы могут вызвать модификацию митохондриальных белков, что отразится на интенсивности и спектрах их флуоресценции. В связи с этим нами было предпринято исследование собственной (суммарной и триптофановой) флуоресценции белков митохондрий печени крыс при умеренной (30°C) и глубокой (20°C) гипотермии.

Опыты проведены на белых лабораторных крысах-самцах линии Вистар. Гипотермию вызывали в камерах из плексигласа, в рубашке которой циркулировала холодная вода. Митохондрии печени выделяли методом дифференциального центрифугирования. Интенсивность флуоресценцию белков при  $\lambda_{\text{возб}}=280$  нм (суммарная флуоресценция) и  $\lambda_{\text{возб}}=295$  нм (флуоресценция триптофана) исследовали на флуориметре Hitachi F-7000 и выражали в условных единицах. Обработку спектров производили в программе Origin 8.6.

Исследована общебелковая (при  $\lambda_{\text{возб}}=280$  нм) и триптофановая ( $\lambda_{\text{возб}}=295$  нм) флуоресценция митохондрий в норме, гипотермии 20°C и 30°C. Результаты исследований представлены на графиках 1-2, отражающих интенсивность общей и триптофановой флуоресценции в диапазоне эмиссии от 290 до 450 нм.

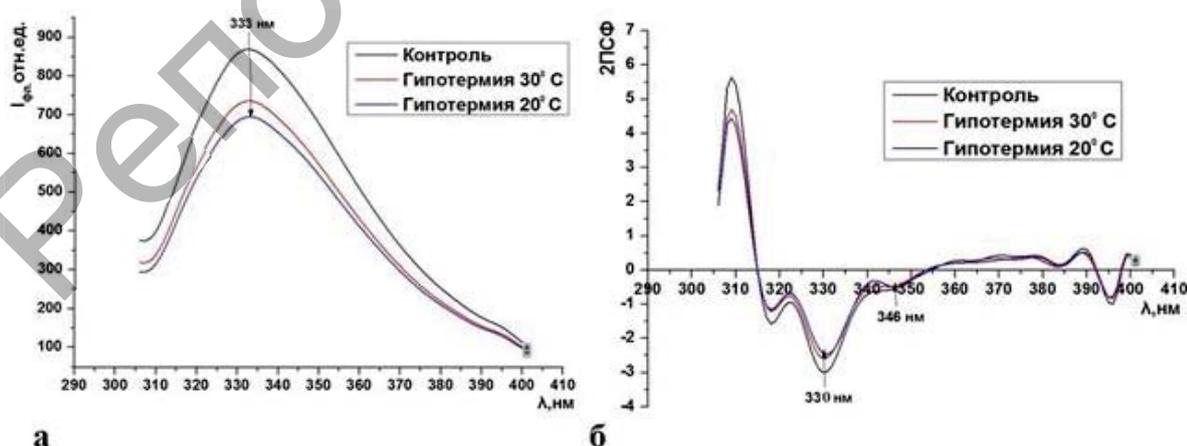
Обнаружено, что интенсивность суммарной и триптофановой флуоресценции митохондриальных белков при гипотермии достоверно

снижается. Причем основной вклад в снижении интенсивности флуоресценции вносит умеренная гипотермия. Это указывает на то, что окисление остатков триптофанов происходит главным образом именно при кратковременной (30°C) гипотермии.



**Рисунок 1. – Спектры суммарной флуоресценции (а) белков митохондрий печени крыс в контроле и при гипотермии 30°C и 20°C, их вторые производные (б)**

Ни умеренная, ни глубокая гипотермия не меняет основных характеристик спектра флуоресценции митохондриальных белков: все исследуемые образцы имеют аналогичную форму спектра с максимумами при 332, 333 нм, соответственно, что характерно для хромофорных аминокислотных остатков белков (в основном триптофана). При этом достоверных изменений во вторых производных спектров суммарной флуоресценции митохондриальных белков не происходит. Вторые производные спектров триптофановой флуоресценции митохондриальных белков содержат один основной отрицательный пик на 330 нм и менее выраженный на 346 нм. Интересно то, что отрицательный пик 346 нм становится тем отчетливей, чем длительней гипотермическое состояние и ниже температура тела животного.



**Рисунок 2. – Спектры триптофановой флуоресценции (а) белков митохондрий печени крыс в контроле и при гипотермии 30°C и 20°C, их вторые производные (б)**

Таким образом, данные суммарной и триптофановой флуоресценции указывают, что гипотермия сопровождается достоверным разрушением поверхностных гидрофильных слоев митохондриальных белков без затрагивания ядра глобулы, которое выражается в формировании отчетливого крыла отрицательного пика в длинноволновой области спектра на 346 нм и четкой полосы на 330 нм.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Джабер Маяхи М. Т., Кличханов Н. К. Влияние даларгина на содержание гормонов гипофизарно-надпочечникового и гипофизарно-тиреоидного эндокринного комплексов в крови крыс при гипотермии // Известия Самарского науч. центра РАН. – 2012. – Т. 14, № 5. – С. 273-277.
2. Эмирбеков Э. З., Кличханов Н. К. Свободно-радикальные процессы и состояние мембран при гипотермии // Ростов-на-Дону: ЮФУ, 2011. – 200 с.
3. Alva N., Palomeque J., Carbonell T. Oxidative Stress and Antioxidant Activity in Hypothermia and Rewarming: Can RONS Modulate the Beneficial Effects of Therapeutic Hypothermia? // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-10
4. Polderman K. H., Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods // Crit. Care. Med. – 2009. – Vol. 37. – P. 1101-1120.

### ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ ПЕЧЕНИ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

**Ходосовский М.Н.**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно  
*hodosowsky@grsmu.by*

Окислительный стресс является ведущим патогенетическим механизмом реперфузионных/постишемических повреждений печени, возникающих при резекциях и трансплантации органа [1]. Среди факторов, способствующих его развитию в печени после ишемии, выделяют нарушения работы митохондрий и увеличение «утечки электронов», накопление восстановленных переносчиков и относительный избыток кислорода, накопление гипоксантина и активация ксантиноксидазы, миграция лейкоцитов и «респираторный взрыв», истощение системы глутатиона и ряда структурных антиоксидантов, рост активности индуцибельной NO-синтазы, нарушение работы гемоксигеназы-1 и др. [1-3].

Ишемическое preconditioning (ИП) – активно разрабатываемый в последнее время метод коррекции реперфузионных повреждений органов, который считают достаточно эффективным при ишемии-реперфузии сердца, почек, головного мозга и др. Однако данные о влия-

нии ИП на печень противоречивы. Так, показано, что ИП способно снижать уровень окислительных повреждений в печени при реперфузии [2]. Вместе с тем ряд авторов считают данный метод неэффективным [4].

*Цель работы* – изучить влияние ИП на показатели прооксидантно-антиоксидантного баланса у кроликов в условиях моделирования синдрома ишемии-реперфузии печени.

Работа выполнена на взрослых кроликах-самцах весом 3,5-4,5 кг, предварительно выдержанных в стандартных условиях. Под комбинированным внутривенным наркозом вводили катетеры: один – в *v.hepatica* для забора печёночной венозной крови, а другой – в правое предсердие для получения смешанной венозной крови. Ишемию печени в течение 30 мин вызывали маневром Прингла – наложением сосудистого зажима на печеночно-двенадцатиперстную связку (*Pringle maneuver*). После снятия зажима реперфузионный период длился 120 мин. Забор образцов крови для оценки параметров прооксидантно-антиоксидантного баланса.

Животных рандомизированно разделили на две экспериментальные группы: в 1-й группе (n=11) моделировали ишемию-реперфузию печени, а во 2-й группе (n=8) перед началом основного 30-минутного периода ишемии индуцировали 10-минутный период ишемии с 10-минутным интервалом последующей реперфузии, затем моделировали ишемию-реперфузию печени как в 1-й группе. Степень повреждения гепатоцитов оценивали по активности аланин- и аспартатаминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) кинетическим методом с помощью стандартного набора реактивов фирмы «Согмау» (Польша). Изучали следующие показатели прооксидантно-антиоксидантного состояния: продукты ПОЛ (концентрация диеновых конъюгатов (ДК) и оснований Шиффа (ОШ)), факторы антиоксидантной системы (уровень  $\alpha$ -токоферола и активность каталазы). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента или U-теста, в зависимости от нормальности распределения выборок. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

Установлено, что у кроликов 1-й группы в плазме печеночной венозной крови содержание ДК в конце реперфузионного периода увеличилось по отношению к исходному уровню в 4,2 раза ( $p < 0,001$ ), а ОШ – на 55,2% ( $p < 0,001$ ). Концентрация  $\alpha$ -токоферола в плазме печеночной крови к концу реперфузии понизилась по отношению к таковой до ишемии на 20,3% ( $p < 0,001$ ), активность каталазы эритроцитов крови – на 69,5% ( $p < 0,001$ ). Накопление продуктов ПОЛ и истощение факторов антиоксидантной защиты у животных 1-й группы сопровождалось повышением активности АлАТ в печеночной и смешанной венозной крови вырос к концу реперфузии по отношению к исходному в 11,6 ( $p < 0,001$ ) и 12,1 ( $p < 0,001$ ) раза, соответственно. Одновременно активность АсАТ

в конце реперфузии в данных образцах крови по отношению к исходной повышалась в 9,7 ( $p < 0,001$ ) и 10,7 ( $p < 0,001$ ) раза, соответственно.

Применение ИП способствовало улучшению прооксидантно-антиоксидантного баланса. Так, уровень ДК печеночной и смешанной венозной крови в конце 120 мин. реперфузии во 2-й группе был ниже на 66,7% ( $p < 0,001$ ) и 63,6% ( $p < 0,001$ ), а ОШ – на 22,3% ( $p < 0,01$ ) и 23,9% ( $p < 0,01$ ), чем у кроликов 1-й группы, соответственно. Содержание  $\alpha$ -токоферола в плазме печеночной и смешанной венозной крови в конце реперфузии во 2-й группе было выше, чем у кроликов 1-й группы, на 11,0% ( $p < 0,01$ ) и 10,3% ( $p < 0,01$ ) соответственно. В конце реперфузионного периода во 2-й группе в эритроцитах обоих образцов крови ИП приводило к нормализации активности каталазы.

Полученные данные свидетельствуют о том, что применение ИП уменьшало степень реперфузионного повреждения печени. Понижение содержания продуктов ПОЛ во 2-й группе животных указывает на коррекцию окислительного стресса под влиянием ИП и согласуется с данными других исследователей [2]. Важно отметить, что при этом уровень параметров антиоксидантной защиты в печени в конце реперфузии у животных 2-й группы полностью восстанавливался. Улучшение прооксидантно-антиоксидантного состояния может быть следствием более сбалансированной работы митохондрий гепатоцитов, что препятствует «утечке электронов» и окислительному стрессу [3].

ИП является эффективным методом коррекции окислительного стресса при реперфузии печени. Механизм данного эффекта может быть опосредован повышением активности каталазы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Granger D. N., Kvietys P. R. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept // *Redox Biol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 524-551.
2. Montalvo-Javé E. E., García-Puig M. A., Escalante-Tattersfield T. et al. Biochemical analysis and lipid peroxidation in liver ischemic preconditioning // *Cir. Cir.* – 2011. – Vol. 79, № 2. – P. 132-140.
3. Rolo A. P., Teodoro J. S., Peralta C. et al. Prevention of I/R injury in fatty livers by ischemic preconditioning is associated with increased mitochondrial tolerance // *Transpl. Int.* – 2009. – Vol. 22, № 11. – P. 1081-1090.
4. Tártaro R. D., Jorge G. D., Leonardi M. I. et al. No protective function found in Wistar rats submitted to long ischemia time and reperfusion after intermittent clamping of the total hepatic pedicle // *Transplant. Proc.* – 2015. – Vol. 47, № 4. – P. 1038-1041.

## ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ В ПЕЧЕНИ МОЛЛЮСКА *LYMNAEA STAGNALIS* ПРИ ЗАКИСЛЕНИИ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ

Шахрани М., Сидоров А.В.

Белорусский государственный университет, Минск  
*sidorov@bsu.by*

Концентрация водородных ионов играет важную роль в жизни пресноводных организмов. С учетом практически полного отсутствия буферной емкости у воды понятно, что даже незначительные сдвиги баланса  $H^+$  и  $OH^-$ , вызываемые внешними факторами, способны оказать решающее влияние на состояние пресных вод. Для моллюсков, так же как для других беспозвоночных и ряда позвоночных (рыбы, амфибии), характерны значительные колебания рН внутренней среды [6]: гемолимфы или крови, в том числе опосредуемые сдвигом кислотно-основного равновесия во внешней среде. Очевидно, что изменение ионного состава интерстиция незамедлительно сказывается на скорости протекания ферментативных реакций, что приводит к установлению нового, относительно стабильного функционального уровня [1]. Глутатионпероксидаза (ГП) играет основную роль в инактивации внутриклеточной перекиси водорода, используя в качестве доноров водорода восстановленный глутатион (Г-SH). Сведения о взаимосвязи между состоянием системы антиокислительной защиты в тканях пресноводных легочных моллюсков и рН водной среды крайне разрознены и скудны, что и предопределило проведение данной работы.

Работа выполнена на представителе пресноводных легочных моллюсков – прудовике обыкновенном (*Lymnaea stagnalis*). В лаборатории животные содержались в аквариумах объемом 4 л (по 5 особей в каждом), при температуре воды 24-26°C и свободном доступе к пище. Для оценки влияния рН на показатели антиокислительной защиты в печени моллюсков животных на 7 суток помещали в аквариумы с рН воды 6,5 (опыт) или 7,5 (контроль). В качестве буфера использовали НЕРЕС: N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этан-сульфоновая кислота (10 мМ), рН доводили 0,1 н HCl. По окончании инкубации выделяли печень индивидуально от каждого моллюска, пробы замораживали и хранили при -70°C, используя по мере необходимости. Гомогенаты готовили на основе холодного (4 °C) раствора Рингера для *Lymnaea* (в ммольях): NaCl – 44; KCl – 1,7; CaCl<sub>2</sub> – 4; MgCl<sub>2</sub> × 6 H<sub>2</sub>O – 1,5; НЕРЕС – 10, рН 7,5. Исследование выполнено с использованием спектрофотометра Cary 50 (Variant Inc., Австралия). Уровень восстановленного глутатиона определяли по реакции с 5,5'-дителиобис-нитробензойной кислотой (ДТНБ, реактив Элмана),

на основании коэффициента молярной экстинкции ( $13600 \text{ M}^{-1} \times \text{см}^{-1}$  при 412 нм), согласно [4]. Активность Se-зависимой глутатионпероксидазы (КФ 1.11.1.9) определяли по [3], используя в качестве инициатора реакции трет-бутил перекись. Определение количества белка проводили по методу Бредфорд.

Данные по влиянию рН воды на глутатионпероксидазную активность в печени *Lymnaea* представлены в таблице.

Таблица – Влияние рН аквариумной воды на уровень восстановленного глутатиона и активность глутатионпероксидазы в печени моллюска

Биохимический показатель	Экспериментальная группа	
	контроль, рН=7,5 (n=52)	опыт, рН=6,5 (n=9)
Восстановленный глутатион (Г-SH), нМ/мг белка	10,3±0,8	5,3±0,5*
Глутатионпероксидаза, нМ Г-SH /мг белка/мин	3,13±0,29	2,28±0,34*

\* – достоверно,  $P < 0,05$  (*t*-критерий) по сравнению с контрольной группой

Установлено, что длительное (7 суток) закисление аквариумной воды приводит к падению активности ГП (в 1,4 раза) по сравнению с контрольными условиями. При этом также отмечается почти 2-кратное снижение уровня восстановленного глутатиона в ткани печени.

Антиокислительная система защиты является ведущим образованием в процессе детоксикации и биотрансформации ксенобиотиков, а, следовательно, ее состояние может коррелировать с наличием загрязнителей в окружающей среде. В некоторых случаях наиболее чувствительным к действию ксенобиотиков оказываются глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза, что приводит к выраженному (до 80%) снижению уровня восстановленного глутатиона, как это отмечено для пресноводного двустворчатого моллюска *Unio tumidus* [2]. Исследование особенностей распределения ферментов антиоксидантной защиты в тканях мидии *Perna viridis* показало, что их активность зависит прежде всего от вида ткани и места обитания животного [5].

Результаты нашей работы указывают на тот факт, что нарушения кислотно-основного равновесия пресных вод можно рассматривать в качестве фактора, оказывающего существенное влияние на показатели системы антиокислительной защиты моллюсков, выражающееся в развитии окислительного стресса. При этом создаются условия для потенцирования действия различных органических и неорганических загрязнителей по отношению к водным гидробионтам.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Проссер К. Л. Дыхательные функции крови // Сравнительная физиология животных. В 3 т. – М.: Мир, 1977. – Т. 2. – С. 5-83.

2. Cossu C., Doyotte A., Jacquin M.C. et al. Glutathione reductase, selenium-dependent glutathione peroxidase, glutathione levels, and lipid peroxidation in freshwater bivalves, *Unio tumidus*, as biomarkers of aquatic contamination in field studies // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* – 1997. – Vol. 38. – P. 122-131.

3. Flohe L., Cuzler W. A. Assays of glutathione peroxidase // *Methods Enzymol.* – 1984. – Vol. 105. – P. 114-126.

4. Habeeb A. F. Reaction of protein sulfhydryl groups with Ellman's reagent // *Methods Enzymol.* – 1972. – Vol. 25. – P. 457-464.

5. Lau P. S., Wong H. L. Effect of size, tissue parts and location on six biochemical markers in the green-lipped mussel, *Perna viridis* // *Mar. Pollut. Bull.* – 2003. – Vol. 46. – P. 1563-31572.

6. Sidorov A. V., Polyamina I. P. Acid-base balance modulates respiratory and alimentary behaviour of the mollusc *Lymnaea stagnalis* // *J. Evol. Biochem. Physiol.* – 2003. – Vol. 39, № 5. – P. 555-561.

## ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАТИВНО-КАРБОНИЛЬНОГО СТРЕССА У КРЫС С ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА

**Шевцова А.И., Пароник В.А.**

Днепропетровская медицинская академия, Днепропетровск  
*shevtsova-a@mail.ru*

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) относится к числу наиболее серьезных проблем современной медицины и во всем мире занимает ведущее место в структуре заболеваний и смертности населения. Несмотря на значительные успехи в профилактике и лечении этого заболевания, частота ИБС и последующих неблагоприятных кардиоваскулярных событий остаются высокими. Одним из ведущих патогенетических механизмов развития ИБС считается оксидативный стресс (ОС), который в соответствии с современным определением обозначают как острое или хроническое повышение уровня активных форм кислорода (АФК), приводящее к нарушению метаболизма и повреждению клеточных структур. Как оказалось, повышение уровня АФК – далеко не единственная причина развития ИБС, параллельно развивается так называемый карбонильный стресс, пусковым фактором которого является накопление активных карбонильных соединений (АКС), образующихся в ходе метаболизма редуцирующих сахаров, таких как глюкоза и фруктоза. В отличие от свободнорадикальных форм кислорода, АКС могут длительно циркулировать в крови и вызывать образование перекрестных сшивок между аминокислотами в составе белков, липидов и нуклеиновых кислот, что в свою очередь приводит к нарушению структуры и функций этих биомолекул. Долгое время повышение АКС связывали только с гипергликемией при

сахарном диабете и неферментативным гликированием белков, однако в работах последних лет спектр болезней, сопровождающихся гликацией и образованием конечных продуктов гликирования (КПГ), значительно расширился. В настоящее время в литературе широко обсуждается вопрос о роли карбонильного стресса в развитии ИБС [3,4], но противоречия в полученных результатах не дают ясного представления о взаимодействии систем, препятствующих повреждающему действию АФК и АКС.

С учетом вышеизложенного целью нашей работы было исследование основных показателей оксидативно-карбонильного стресса при моделировании ишемии миокарда у крыс.

В работе использованы две модели острой ишемии миокарда: адреналиновая [1] и изадрин-питуитриновая [2]. В каждой модели исследовали 3 группы экспериментальных животных: 1 – контроль (интактные крысы), 2-я группа – моделирование ишемии, 3-я – введение антиоксиданта корвитина после развития ишемии в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. В каждой группе было по 8-10 крыс; электрофизиологические исследования и выведение крыс из эксперимента осуществляли с соблюдением всех условий гуманной работы с экспериментальными животными. В плазме и ткани сердца крыс определяли количество ТБК-активных продуктов, активность ферментов антиоксидантной защиты: глутатионпероксидазы (ГП), глутатиоредуктазы (ГР), каталазы (К) и супероксиддисмутазы (СОД). Уровень КПГ исследовали с помощью флуоресцентной спектроскопии и методом иммуноферментного анализа, что позволяло оценивать разные варианты – фКПГ и СМЛ-КПГ.

Как и следовало ожидать, уровень ТБК-активных продуктов достоверно повышался в крови ишемизированных крыс, причем в большей степени это повышение было выражено у крыс с изадрин-питуитриновой моделью. Вместе с ТБК-активными продуктами повышалась также и активность ГП; остальные ферменты антиоксидантной системы изменялись мало, за исключением каталазы, активность которой снижалась в обеих группах. Полученные данные свидетельствуют о дисбалансе оксидантно-антиоксидантных показателей независимо от фактора, вызывающего ишемию.

Введение корвитина, основным действующим веществом которого является биофлавоноид кверцетин, в целом приводило к восстановлению большинства показателей практически до нормы, кроме СОД, активность которой падала до значений ниже контрольных. Исходя из того, что кверцетин является скавенджером свободных радикалов, можно предположить, что снижение СОД связано с уменьшением количества супероксид-аниона, инициирующего процесс образования АФК.

Более четкие закономерности обнаружены при исследовании уровня КПГ. Установлено, что при ишемии миокарда наблюдается повышение

уровня как фКПГ, так и СМЛ-КПГ, которое снижалось под влиянием кор-витаина. Следует отметить сильную позитивную корреляцию ( $r=0.76$ ) между ТБК-продуктами и фКПГ, в то время как с остальными показателями связь была слабой. Очевидно, формирование АФК и АКС при ишемии происходит параллельно, но системы «реагирования» работают с разной скоростью, зависящей от степени и длительности ишемии, а также от провоцирующего фактора. В перспективе предполагается исследование КПГ и показателей ОС при различных сердечно-сосудистых заболеваниях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Хидирова Л. Д. Изменение баланса между активностью перекисного окисления липидов, антиоксидантной защитой и содержанием железа у крыс при экспериментальном инфаркте миокарда. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 216-219.
2. Чекман И. С., Беленичев И. Ф., Мазур И. А. и др. Некоторые аспекты кардиопротективного действия потенциального антиангинального препарата «МТ» при моделировании острой ишемии миокарда // Запорож. мед. журн. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 198-202.
3. Hegab Z., Gibbons S., Neyses L. et al. Role of advanced glycation end-products in cardiovascular disease // World J. Cardiol. – 2012. – Vol. 26, № 4. – P. 90-102.
4. Stirban A., Gawlowski T., Roden M. Vascular effects of advanced glycation end-products: Clinical effects and molecular mechanisms // Mol Metab. – 2014. – Vol. 3, № 2. – P. 94-108.

### СРОДСТВО ГЕМОГЛОБИНА К КИСЛОРОДУ ПРИ РАЗНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

**Шейфер Ю.А.**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно  
*jura-med@mail.ru*

Туберкулез является одной из самых актуальных проблем в мире. По данным ВОЗ, около трети населения планеты, 2 млрд человек, инфицированы *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ). Ежегодно примерно у 9 млн человек развивается активный туберкулез и около 2 млн умирают от этой патологии [2]. Предполагается, что туберкулез останется одним из десяти самых тяжелых заболеваний в мире до 2020 года [4].

Многие патогенетические звенья формирования туберкулеза легких изучены недостаточно, в частности сродство гемоглобина к кислороду (СГК). В организме СГК в значительной степени определяет диффузию кислорода из альвеолярного воздуха в кровь, а затем на уровне капилля-

ров – в ткань. Свойство гемоглобина обратимо связывать кислород является частным случаем общей закономерности взаимодействия протеинов с лигандами. S-образная конфигурация кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО) имеет определенный физиологический смысл, заключающийся в том, что оксигенация крови в легких сохраняется на высоком уровне даже при относительно низком альвеолярном  $pO_2$ , а её деоксигенация существенно изменяется даже при небольшом изменении капиллярно-тканевого градиента  $pO_2$ .

*Цель работы* – изучение показателей кислород-транспортной функции крови при разных клинических формах туберкулеза легких.

Под нашим наблюдением находился 101 пациент с разными клиническими формами туберкулеза легких, в возрасте от 20 до 55 лет, которые составили основную группу. Мужчин было 82 (81,1%), женщин – 19 (18,9%). У 60 (59,4%) пациентов туберкулез легких был установлен впервые, у 41 (40,6%) – повторно. При обследовании у пациентов диагностированы следующие клинические формы туберкулеза легких: кавернозный – у 11 (10,9%) пациентов, инфильтративный – у 55 (54,4%), очаговый – у 11 (10,9%), туберкулема – у 10 (9,9%), диссеминированный – у 14 (13,9%). Деструкция легочной ткани выявлена у 47 (46,5%) пациентов. При исследовании мокроты на наличие МБТ бактериовыделение выявлено у 82 чел. (81,2%), при этом у 68 (67,3%) пациентов установлена множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ.

По показателю  $p50$  ( $pO_2$  крови при 50% насыщении ее кислородом) определяли СГК на микрогазоанализаторе «Syntesis-15» при температуре  $37^\circ C$ ,  $pH=7.4$ ,  $pCO_2=40$  мм рт. ст. ( $p50_{\text{станд}}$ ), а затем рассчитывали  $p50$  при реальных условиях этих параметров по формулам Severinghaus J.W. ( $p50_{\text{реал}}$ ). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета обработки данных Statistica for Windows, версия 6,0, и офисного приложения Excel.

Увеличение  $p50_{\text{реал}}$  отмечается при очаговом туберкулезе легких на 5,6%, при инфильтративном – на 10%, при кавернозном – на 5,2%, при диссеминированном – на 10,4%, при туберкулеме – на 10,3%.  $p50_{\text{станд}}$  изменяется следующим образом: уменьшается при диссеминированном – на 0,7%, увеличивается при очаговом туберкулезе легких на 0,7%, при инфильтративном – на 6%.

Увеличение показателя  $p50_{\text{реал}}$  отражает сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина при реальных условиях циркуляции вправо и является типичной реакцией на гипоксию в тканях, возникшую из-за недостаточности функции внешнего дыхания. Уменьшение СГК, т. е. сдвиг КДО вправо повышает отдачу кровью кислорода тканям на уровне капилляров большого круга кровообращения. Ее горизонтальная часть обеспечивает оксигенацию крови даже при значительном изменении  $pO_2$ , ее верти-

кальная часть обеспечивает оксигенацию тканей даже при незначительном изменении  $pO_2$ . Пребывание добровольцев в условиях, подобных Эвересту ( $pO_2 - 282$  мм рт. ст.) в течение 42 суток увеличивает значение  $p50_{\text{станд}}$  с 28,2 до 33,1 мм рт. ст., что приводит к уменьшению  $SO_2$  в артериальной и венозной крови на 8,4 и 17,4%, соответственно, но увеличивает экстракцию  $O_2$  на 7,9% [5]. Характер изменения кислородсвязывающих свойств крови при разных клинических формах туберкулеза легких является приспособительным. Процесс адаптации к гипоксии, направленный на поддержание кислородного гомеостаза организма, реализуется за счет сложнейшей системы межклеточных сигнальных взаимодействий, последовательно вовлекающихся на разных стадиях процесса [3].

Снижение СГК у пациентов с туберкулезом легких следует расценивать как компенсаторную реакцию на гипоксию в тканях, возникшую из-за недостаточности функционирования механизмов, обеспечивающих поддержание постоянства альвеолярного воздуха. Сдвиг КДО вправо (снижение СГК) способствует лучшей деоксигенации крови и, очевидно, оптимизации кислородного режима тканей [1], отражает снижение нагрузки на системы кровообращения и дыхания.

Таким образом, у пациентов с разными клиническими формами туберкулеза легких изменения СГК отражают их участие в формировании кислородного снабжения организма, которые направлены на улучшение оксигенации тканей. В результате проводимой терапии отмечается сдвиг КДО вправо, что обеспечивает снижение гипоксических проявлений данной патологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зинчук В. В., Глуткина Н. В. Кислородсвязывающие свойства крови и монооксид азота // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2013. – Т. 99, № 5. – С. 537-554.
2. Лечение туберкулеза: рекомендации для национальных программ / Женева: ВОЗ, 2003. – 128 с.
3. Лукьянова Л. Д. и др. Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции // Патогенез. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 4-14.
4. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / под ред. Ю. Н. Левашева, Ю. М. Репина. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ – СПб, 2006. – 516 с.
5. Wagner P. D., Wagner H. E., Groves B. M. et al. Hemoglobin P50 during a simulated ascent of Mt. Everest, Operation Everest II // High. Alt. Med. Biol. – 2007. – Vol. 8, № 1. – P. 32-42.

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИСТОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ СОСТОЯНИЯ КАРДИО-РЕСПИРАТОРНОГО АППАРАТА

Эйсмонт К.А., Станько Э.П., Герасимчик Е.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

*mne@grsmu.by*

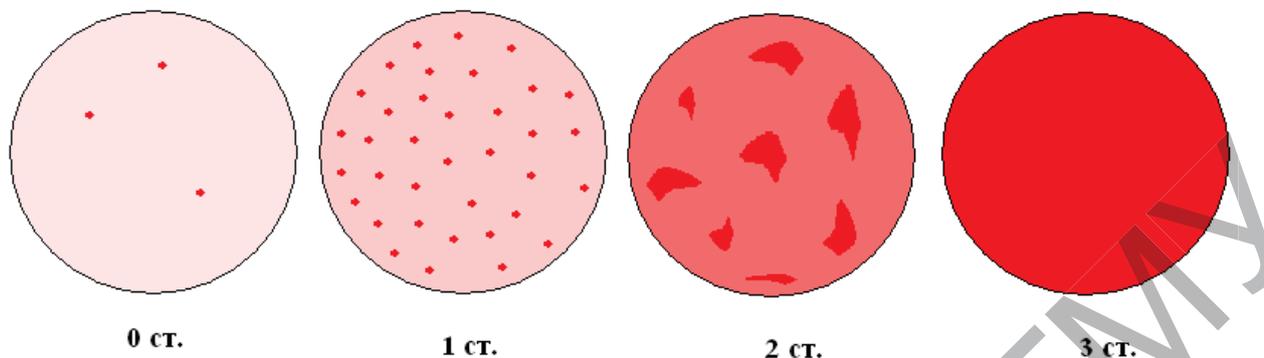
Гистогематический барьер (ГГБ) – это совокупность структур, обеспечивающих обмен веществ между кровью и тканями. ГГБ представлен стенкой сосудов микроциркуляторного русла. Наибольшую роль в функционировании ГГБ имеют капилляры [4]. Пути внутриорганного кровотока могут быть транскапиллярными (нутритивными) и юкстакапиллярными (шунтирующими). Транскапиллярный кровоток обслуживает метаболические процессы, шунтирующий – поддерживает постоянство движения крови через орган. Микроциркуляторное русло представляет собой не механическую сумму анатомически различных сосудистых элементов, а сложный функциональный комплекс [1, 3].

*Цель работы:* оценить состояние ГГБ у здоровых молодых людей, у пациентов с сепсисом и синдромом алкогольной зависимости.

Исследования проведены на кафедрах нормальной физиологии, патофизиологии, совместно с кафедрами хирургических болезней № 1, психиатрии и наркологии. Изучалось состояние ГГБ у формально здоровых молодых людей (студентов II и III курсов Гродненского государственного медицинского университета), а также у пациентов с сепсисом и синдромом алкогольной зависимости (САЗом). ГГБ изучался путем постановки общеизвестной пробы А.И. Нестерова (рис.) [2]. Результаты систематизировались и обрабатывались статистически. Исследования на студентах проведены: группа А – 91 человек (25 мужчин и 65 женщин) в весенний период (март-май); группа Б – 58 человек (16 мужчин и 42 женщины) в осенний период (сентябрь-ноябрь). Состояние ГГБ у пациентов с сепсисом – 25 человек (15 мужчин и 10 женщин) – исследовалось в отделении интенсивной терапии УЗ «Гродненская областная клиническая больница» до и после лечения. Состояние ГГБ исследовалось у 46 пациентов с САЗ-м (42 мужчины и 4 женщины) на базе УЗ «Гродненский областной клинический центр «Психиатрия-наркология».

Установлено повышение проницаемости и снижение резистентности микрососудов (2 и 3 ст. пробы) у 59,4% мужчин и 9,2% женщин ( $p < 0,001$ ) в группе А и у 39,4% мужчин и 17,3% женщин ( $p < 0,001$ ) в группе Б. Более частые нарушения ГГБ у мужчин по сравнению с женщинами могут быть обусловлены разным гормональным статусом молодых людей. Следует обратить внимание на факт большей «ранимости» мужчин весной, женщин – осенью. Получены довольно убедительные ре-

зультаты по коррекции нарушенного ГГБ аскорутинном. Из 29 лиц, принимавших витаминотерапию, у 20 отмечена полная нормализация ГГБ, у 3-х – частичная. У 6 человек существенного улучшения не наступило.



Примечание: 0 – 1 степени свидетельствуют о нормальной проницаемости и резистентности микрососудов; 2 – 3 степени – о повышенной проницаемости и снижении их резистентности

#### Рисунок – Оценка пробы А.И. Нестерова

У всех пациентов с сепсисом проба оценивалась не ниже 2 и 3 ст., значит, ГГБ у них был существенно нарушен. Среди 15 мужчин с сепсисом отмечено 4 летальных случая, а среди 10 женщин – 2 случая. Во всех 6 отмеченных случаях летальных исходов в процессе лечения не было положительной динамики в состоянии ГГБ. И, наоборот, в случаях выздоровления наблюдалась нормализация функции ГГБ. Прослежена коррелятивная зависимость между состоянием ГГБ и реактивностью организма в целом. Состояние организма тяжелых пациентов оценивается интегративным показателем Apache II (сознание, температура тела, дыхание, показатели гемодинамики, рН крови и др.). В наших исследованиях при 1 ст. пробы Нестерова (норма) данный показатель составлял в среднем 9,5 единицы, при 2 и 3 ст. – 12 и 33 единицы, соответственно.

Состояние ГГБ по результатам пробы Нестерова у пациентов с САЗ-м при поступлении в стационар выглядело следующим образом: 0 ст. – у 2 (4,3%), 1 ст. – у 5 (8,7%), 2 ст. – у 33 (71,7%) и 3 ст. – у 6 (13%) пациентов. При выписке эти показатели имели совершенно другой характер: 0 ст. – у 9 (19,6%), 1 ст. – у 21 (45,6%), 2 ст. – у 14 (30,4%) и 3 ст. – у 2 (4,3%) пациентов. Следовательно, при поступлении ГГБ был нарушен в 85% случаев, а при выписке – только у 35% пациентов.

Таким образом, выявлен факт более частого нарушения ГГБ у молодых мужчин по сравнению с женщинами. Получен хороший эффект по нормализации дисфункции ГГБ аскорутинном у молодых людей. По нашим данным, при сепсисе ГГБ нарушается в 100% случаев. Нарушение ГГБ у пациентов с САЗ-м в 85% случаев – свидетельство того, сколь серьезную патологию представляет этот синдром для человека.

Определяя состояние ГГБ простой баночной пробой, можно оценивать степень тяжести патологического процесса и динамику эффективности проводимой терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев В. Г. Структура и функция гисто-гематических барьеров. – М.: Наука, 1971. – С. 101-105.
2. Алейников С. О., Александров Т. Н., Афанасьев В. Е. и др. Методы исследования массопереноса в системе микроциркуляции. – Новосибирск, 1992. – 217 с.
3. Караганов Я. Л., Миронов А. А., Миронов В. А. Сканирующая электронная микроскопия нативных препаратов сосудистого эндотелия // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1986. - № 1. – С. 93-105.
4. Куприянов В. В., Бобрик И. И., Караганов Я. Л. Сосудистый эндотелий. – Киев, 1986. – 248 с.

### ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАПУЛО-ПУСТУЛЕЗНОЙ ФОРМЫ РОЗАЦЕА

**Ярмолик Е.С., Хворик Д.Ф., Зинчук В.В., Гуляй И.Э.**

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

*yarmolikes@mail.ru*

Розацеа – хроническое воспалительное рецидивирующее заболевание фациальной локализации со стойким косметическим дефектом на коже лица, которое характеризуется стадийным течением, полиэтиологической природой, клинически проявляется транзиторной или персистирующей эритемой, телеангиэктазиями, папулами, пустулами, редко – гиперплазией сальных желез и соединительной ткани [1]. В последнее время в патогенезе розацеа и прогрессировании заболевания до папуло-пустулезной формы все чаще обсуждается комплексное воздействие факторов, способствующих окислительному стрессу, воспалению, вазодилатации и неоангиогенезу [2].

*Цель:* оценить динамику показателей системы «прооксиданты-антиоксиданты» на фоне комплексной терапии у пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа.

Нами обследованы 128 пациентов с папуло-пустулезной формой розацеа (РПП) в возрасте от 18 до 68 лет (средний возраст  $40,1 \pm 0,99$  г.), разделенных на 3 группы: 1 группа – с легкой ( $n=42$ ), 2 группа – со средней ( $n=49$ ), 3 группа – с тяжелой ( $n=37$ ) формами заболевания. Каждая из групп была разделена на две подгруппы: подгруппа А включала женщин,

получавших стандартное лечение, подгруппа Б – комплексное лечение, включающее использование фототерапии, азелаиновой кислоты и антибиотика по оригинальной схеме. Для лабораторного изучения эффективности разработанного метода лечения у всех обследуемых до и через месяц после лечения проводилось определение показателей прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза: ДК, МДА, суммарных нитрат/нитритов церулоплазмина, ретинола,  $\alpha$ -токоферола, восстановленного глутатиона, каталазы и СОД спектрофотометрическим методом. Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 6.0, Microsoft Office Excel.

У всех пациентов с РПП до лечения выявлены нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса, проявляющиеся в активации процессов ПОЛ и изменении ряда параметров антиоксидантной защиты, характер которых зависит от степени тяжести данной патологии: при легкой установлено увеличение концентрации суммарных нитрат/нитритов на фоне уменьшения активности СОД и концентрации церулоплазмина; при средней – повышение концентрации ДК, МДА, суммарных нитрат/нитритов, липорастворимых антиоксидантов (ретинола,  $\alpha$ -токоферола) на фоне снижения активности СОД, каталазы, уровня церулоплазмина; при тяжелой – увеличение концентрации ДК, МДА, суммарных нитрат/нитритов на фоне снижения активности СОД, каталазы, концентрации церулоплазмина по сравнению с пациентами контрольной группы.

У пациентов 1Б подгруппы, в качестве лечения получающих фототерапию, состояние окислительного стресса улучшалось за счет достоверного снижения концентрации ДК и МДА в эритроцитарной массе. Установлено достоверное повышение концентрации и активности основных компонентов антиоксидантной защиты (церулоплазмин, СОД), наметилась тенденция к повышению уровня каталазы и восстановленного глутатиона. При проведении дифференцированной терапии достоверно снижался уровень суммарных нитрат/нитритов, хотя показатели липорастворимых антиоксидантов до и после лечения не различались в обеих подгруппах. Применение разработанного метода лечения у пациентов 2Б подгруппы привело к улучшению состояния возникшего ранее окислительного стресса за счет снижения концентрации как первичных (ДК), так и вторичных (МДА) продуктов перекисидации липидов в эритроцитарной массе. При этом отмечалось достоверное повышение концентрации компонентов антиоксидантной защиты (СОД, каталаза, церулоплазмин). Кроме того, уровень суммарных нитрат/нитритов достоверно снизился и достиг нормальных значений. Однако значения липорастворимых антиоксидантов до и после лечения достоверно не различались в обеих подгруппах. У пациентов 3Б подгруппы, получающих оптимизированное лечение, состояние окислительного стресса улучшалось за счет досто-

верного снижения концентрации ДК в плазме крови по сравнению с результатами до лечения. Под влиянием оптимизированной терапии отмечалось достоверное повышение концентрации церулоплазмينا и снижение уровня суммарных нитрат/нитритов. Значения липорастворимых антиоксидантов до и после лечения достоверно не различались в обеих подгруппах пациентов с тяжелой степенью тяжести РПП. Стандартная терапия не оказывала влияния на показатели прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза у пациентов с разной степенью тяжести РПП.

*Выводы:*

1. У пациентов с РПП выявлены нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса, проявляющиеся в активации процессов ПОЛ и изменении ряда параметров антиоксидантной защиты, характер которых зависит от тяжести данной патологии.

2. В связи с тем, что использование стандартной терапии не приводит к нормализации лабораторных показателей в системе прооксиданты-антиоксиданты, лечение пациентов должно проводиться только с учетом степени тяжести заболевания.

3. Применение разработанного метода комбинированной терапии позволяет повысить эффективность лечения, оказывает антиоксидантное действие и является патогенетически обоснованным.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич, В. П. Акне вульгарные и розовые. – М.: Медицинская книга, 2005. – 160 с.
2. Jones D. Reactive oxygen species and rosacea // *Cutis*. – 2004. Vol. 74. – P. 17-20.

### ПРОДУКЦИЯ ОКСИДА АЗОТА И СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА

**Яфарова Г.Г.<sup>1,2,3</sup>, Ягудин Р.Х.<sup>2</sup>, Шайхутдинов И.И.<sup>2</sup>,  
Анрианов В.В.<sup>1,3</sup>, Июдин В.С.<sup>3</sup>, Гайнутдинов Х.Л.<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет,

<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница МЗ РТ,

<sup>3</sup>Казанский физико-технический институт КазНЦ РАН, Казань, Россия

*gusadila@mail.ru*

Травматическая болезнь спинного мозга (СМ) остается одной из актуальных медико-социальных проблем, т. к. ведет к глубокой инвалидизации пострадавших [1]. Высокая частота позвоночно-спинальной травмы сочетается со сложностью патогенеза, а отсутствие в настоящее

время адекватных методов лечения и реабилитации пациентов с последствиями тяжелых повреждений СМ выносят эту проблему за рамки чисто медицинских аспектов [2]. Большой интерес привлекает участие в механизмах развития различных патологических состояний организма свободнорадикального соединения – оксида азота (NO) [3]. Активируя растворимую гемсодержащую гуанилатциклазу и ADP-рибозилтрансферазу, NO участвует в регуляции внутриклеточной концентрации ионов  $Ca^{2+}$ , вовлекается в регулирование pH на фоне церебральной ишемии. В настоящее время нет единого мнения о роли оксида азота при повреждениях нервной системы. Помимо вазодилатирующих, нейротрансмиттерных и стресслимитирующих свойств, показано участие NO в реакциях оксидантного стресса, глутамат-кальциевого каскада и воспаления. Считается, что гиперпродукция NO может инициировать отсроченное повреждение клеток СМ по пути апоптоза, кроме того, NO и пероксинитрит могут непосредственно повреждать ДНК [4]. В то же время есть и противоположная точка зрения, согласно которой избыток NO служит компенсаторным фактором [3]. Таким образом, исследование динамики содержания (уровня) NO при травматической болезни СМ представляется актуальной задачей, что позволит определить, на каких этапах патогенеза какие фармакологические препараты можно применять для предотвращения/коррекции морфологических и функциональных нарушений, связанных с изменением продукции оксида азота при данной патологии.

Наш коллектив изучал содержание NO в тканях крыс в разные периоды травматической болезни спинного мозга методом ЭПР спектроскопии с применением методики спиновых ловушек. Стандартную открытую позвоночно-спинномозговую травму наносили на уровне первого поясничного позвонка (L1) по модифицированной методике A. Allenaе. В качестве спиновой ловушки был применен комплекс  $Fe^{2+}$  с диэтилдитиокарбаматом  $(ДЕТК)_2-Fe^{2+}-NO$ . Этот комплекс характеризуется легко распознаваемым спектром ЭПР с триплетной сверхтонкой структурой. Регистрация приготовленных образцов проводилась на спектрометрах ЭПР ER 200E SRC и ЭПР EMX/plus X-диапазона фирмы "Брукер". Было показано, что уже через 5 часов после травмы спинного мозга наблюдается снижение продукции NO в поврежденном участке мозга, которое сохраняется спустя 1 сутки, а через 3-е суток после повреждения уровень продукции NO в спинном мозге возрастает в 2,5 раза. Показано, что в остром периоде травматической болезни аналогичная динамика интенсивности продукции NO наблюдается также в тканях сердца и печени крыс. Найдено, что повышенная интенсивность образования NO в спинном мозге сохраняется и в хроническом периоде (3 месяца после повреждения).

Известно, что основным повреждающим фактором при развитии процессов апоптоза является пероксинитрит ( $ONOO^-$ ), который образует-

ся при взаимодействии оксида азота с супероксидом ( $O_2^{\cdot-}$ ). Дисмутирование супероксида с помощью цитозольного фермента Cu/Zn-COD (супероксиддисмутаза) является первичной и основной защитой от процессов свободнорадикального окисления, однако образующийся при избыточной продукции NO пероксинитрит сам может инактивировать фермент COD и ускорять процессы свободнорадикального окисления. При моделировании спинномозговой травмы мы изучали не только продукцию оксида азота в тканях спинного мозга, а также определяли содержание меди, которое является показателем активности COD. Применен метод ЭПР спектроскопии с оценкой соотношения комплексов  $(D\dot{E}TK)_2-Cu$  и  $(D\dot{E}TK)_2-Fe^{2+}-NO$  (NO/Cu). Соотношение NO/Cu в тканях спинного мозга интактных крыс составляло в среднем 1:80, что, видимо, способствует предотвращению образования пероксинитрита. Было найдено, что через 3-е суток после травмы, когда уровень продукции NO в тканях спинного мозга в среднем в 2,5 раза был больше, чем у интактных животных, также возрастает концентрация  $(D\dot{E}TK)_2-Cu$ ; в итоге соотношение NO/Cu в раннем посттравматическом периоде составило в среднем 1:50. В хроническом периоде уровень продукции NO в спинном мозге оставался выше значений у интактных животных в среднем в 2 раза; при этом уровень  $(D\dot{E}TK)_2-Cu$  оказался значительно ниже контрольного уровня; соотношение NO/Cu составило всего 1:3. Мы считаем, что изменение данного коэффициента демонстрирует ухудшение состояния антиоксидантной защиты спинного мозга в хроническом посттравматическом периоде.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Шевелев И. Н., Басков А. В., Яриков Д. Е. и др. Восстановление функции спинного мозга: современные возможности и перспективы исследования // Вопросы нейрохирургии. – 2000. – № 3. [Электронный ресурс].
2. Kundi S., Bicknel R., Ahmeda Z. The role of angiogenic and wound-healing factors after spinal cord injury in mammals // Neurosci. Res. – 2013. – Vol. 76. – P. 1-9.
3. Реутов В. П., Охотин В. Е., Шуклин А. В. и др. Оксид азота и цикл в миокарде: молекулярные, биохимические и физиологические аспекты // Успехи физиол. наук. – 2007. – Т. 38. – № 4. – С. 39-58.
4. Pacher P., Beckman J. S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // Physiol. Rev. – 2007. – Vol. 87. – P. 315-427.

## СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИИ МИОКАРДА МЕТОДОМ ВЛОК СОПРОВОЖДАЕТСЯ ЭРИПТОЗОМ И ПРОЛИФЕРАЦИЕЙ ЛИМФОЦИТОВ Акулич Н.В., Воропаева Д.И., Марочков А.В., Сорока А.В., Тарасова Е.А., Сяхович В.Э., Беляев С.А. ....	4
ИЗМЕНЕНИЕ ПРОДУКЦИИ ОКСИДА АЗОТА В СЕРДЦЕ КРЫС ПРИ НАРАСТАЮЩЕЙ ГИПОКИНЕЗИИ И ПОСЛЕДУЮЩЕМ ВОССТАНОВЛЕНИИ: ЭПР ИССЛЕДОВАНИЕ Андрианов В.В., Зарипова Р.И., Яфарова Г.Г., Хабибрахманов И.И., Ильясов А.В., Июдин В.С., Юртаева С.В., Ситдиков Ф.Г., Зефиоров Т.Л., Гайнутдинов Х.Л. ....	6
ПАРАМЕТРЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ОКСИ-ТЕСТА У СТУДЕНТОВ С РАЗНЫМ ХРОНОТИПОМ Балбатун О.А., Емельянчик Ю.М. ....	8
АНТИОКСИДАНТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЁ С <sub>23</sub> -ГОМОЛОГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ У КРЫС Белоновская Е.Б. ....	10
ИНТЕНСИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПОЛОВОЗРЕЛОГО ПОТОМСТВА КРЫС, БЕРЕМЕННОСТЬ КОТОРЫХ ПРОТЕКАЛА В НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ УСЛОВИЯХ Беляева Л.Е., Федченко А.Н., Куликов В.А. ....	12
ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ Бердовская А.Н., Шалесная С.Я., Алещик А.Ю. ....	15
МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕВРАЛГИЕЙ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА Василевская Л.А., Нечипуренко А.Л., Танин А.Л., Змачинская О.Л. ....	17
МОНООКСИД АЗОТА И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В МЕХАНИЗМЕ АНТИПИРЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МОЧЕВИНЫ В УСЛОВИЯХ ЭНДОТОКСИНОВОЙ ЛИХОРАДКИ Висмонт А.Ф., Висмонт Ф.И. ....	19
ОБ УЧАСТИИ МОНООКСИДА АЗОТА В ПРОЦЕССАХ ДЕТОКСИКАЦИИ, ФОРМИРОВАНИЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СОСТОЯНИЯ И ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА У КРЫС В УСЛОВИЯХ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ Висмонт Ф.И., Зенькович В.В., Глебов А.Н. ....	21
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ МОНООКСИДА АЗОТА В ТКАНЯХ ГИППОКАМПА КРЫС В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГЕМОРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА Гайнутдинов Х.Л., Досина М.О., Андрианов В.В., Пашкевич С.Г., Яфарова Г.Г., Стукач Ю.П., Июдин В.С., Arman Nama-Murad, Кульчицкий В.А. ....	24

ВЛИЯНИЕ ЭМОКСИПИНА НА УРОВЕНЬ НИТРАТ/НИТРИТОВ ПРИ ТЕРМИЧЕСКИХ ОЖОГАХ КОЖИ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ Глуткин А.В.....	26
ГАЗОТРАНСМИТТЕРЫ И МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА КРОВЬЮ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА Глуткина Н.В., Пырочкин В.М.....	28
ЭФФЕКТЫ ФЛАВОНОИДОВ КЛЮКВЫ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ КРЫС Головач Н.Г. ....	31
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРВАЛЬНЫХ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СТРЕССОРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ МИОКАРДА Гончар О.А., Розова Е.В., Маньковская И.Н.....	33
ВЛИЯНИЕ ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В СЛЮНЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ КАРИОЗНОГО ПРОЦЕССА ПРИ СТРЕССЕ Городецкая И.В., Масюк Н.Ю. ....	35
ВЛИЯНИЕ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В ПЕЧЕНИ И КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА Гусакова Е.А., Городецкая И.В. ....	38
ПРЕКРАЩЕНИЕ КРОВОТОКА В ОДНОЙ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ УМЕНЬШАЕТ ВКЛАД КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ В NO-ИНДУЦИРОВАННОЕ РАССЛАБЛЕНИЕ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ Давыдова М.П., Марков М.А.....	40
ИНДУЦИРОВАННЫЙ СИГАРЕТНЫМ ДЫМОМ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГАХ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПРИРОДНЫМИ АНТИОКСИДАНТАМИ Девина Е.А., Таганович А.Д. ....	42
КИСЛОРОДТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ Добродей М.А. ....	45
РЕАКЦИЯ АСТРОГЛИИ ПРИ ИШЕМИИ СЕРДЦА Довбань Е.А., Ушакова Г.А. ....	47
УЧАСТИЕ СРОДСТВА ГЕМОГЛОБИНА К КИСЛОРОДУ В КОРРЕКЦИИ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ Дорохина Л.В., Глуткин С.В., Орехов С.Д.....	49
ИССЛЕДОВАНИЕ nIF-ЗАВИСИМЫХ ПРОЦЕССОВ В КУЛЬТУРЕ ИЗОЛИРОВАННЫХ НЕОНАТАЛЬНЫХ КАРДИОМИОЦИТОВ КРЫС Древицкая Т.И., Линник О.А., Досенко В.Е., Маньковская И.Н. ....	52
ЙОДСОДЕРЖАЩИЕ ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ ПОВЫШАЮТ АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА ЗА СЧЕТ СТИМУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ РАННИХ ГЕНОВ Евдокимова О.В., Городецкая И.В.....	54

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ И ГЕНОТИПОВ ПОЛИМОРФИЗМА T786C ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА У МУЖЧИН Жадько Д.Д., Степура Т.Л., Бардин А.Р. ....	57
СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С НОРМАЛЬНОЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ И ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ Жив А.Ю., Буланова К.Я., Лобанок Л.М. ....	59
РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПОЛИФЕНОЛЫ КАК РЕГУЛЯТОРЫ БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ КЛЕТОК: ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ Заводник И.Б., Чещевик В.Т., Лапшина Е.А., Дремза И.К., Головач Н.Г., Лучиц Т.В., Коваленя Т.А., Кравчук Р.И., Курбат М.Н. ....	61
РОЛЬ КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИХ СВОЙСТВ КРОВИ И ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ В РАЗВИТИИ ОКСИДАТИВНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ Зинчук В.В. ....	63
ПОКАЗАТЕЛИ БАЛАНСА ПРО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА ПРИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРFUЗИОННОЙ ТРАВМЕ Зыблев С.Л., Петренко Т.С., Новикова И.А., Величко А.В., Дундаров З.А., Зыблева С.В. ....	66
МЕЛАТОНИН АКТИВИРУЕТ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ У МЫШЕЙ Ибрахим М.А., Казакевич В.Б. ....	68
ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СПИРОМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ Карпович Ю.И., Буэль А.И. ....	70
АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПОЛИ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В 12-ПЕРСТНОЙ КИШКЕ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОБТУРАЦИОННОМ ПОДПЕЧЕНОЧНОМ ХОЛЕСТАЗЕ Кизюкевич Л.С., Дричиц О.А., Амбрушкевич Ю.Г., Левэ О.И., Кизюкевич И.Л., Кизюкевич Д.Л., Кулеша К.В., Аверук П.Ю. ....	72
АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТОЦИАНОВ КАПУСТЫ КРАСНОКОЧАННОЙ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ, ИНДУЦИРОВАННОМ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВЫМ ДИАБЕТОМ У КРЫС Кирко С.Н., Кузьмицкая И.А., Жук О.Н., Канюка О.П., Буко В.У. ....	74
ТЕЛЕМЕТРИЧЕСКАЯ АНАЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ АЭРОБНОГО ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО МЕТАБОЛИЗМА Кисляков Ю.Я., Кислякова Л.П., Гуляев В.И. ....	76
РОЛЬ БРАДИКИНИНА В ОБЕСПЕЧЕНИИ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМЫХ ВАЗОДИЛАТАТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ В УСЛОВИЯХ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ДЕФИЦИТА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО NO Козловский В.И. ....	78
ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЕ СОСТОЯНИЕ НА ФОНЕ СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ Конюх Е.А., Гуляй И.Э. ....	81

ИЗОБРЕТЕНИЯ СОТРУДНИКОВ ГРОДНЕНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В ОБЛАСТИ ИЗУЧЕНИЯ СИСТЕМНЫХ МЕХАНИЗМОВ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА Королёв П.М.....	83
ОТРАЖЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В ПАТЕНТАХ ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ Королёв П.М.....	85
КОМПЛЕКСЫ ПОЛИФЕНОЛОВ С ИОНАМИ МЕТАЛЛОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЙ Костюк В.А., Потапович А.И., Полухович Г.С., Костюк Т.В., Будько А.К.....	88
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ЛЕГКИХ, ВЫЗВАННОГО ГИПЕРОКСИЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ Котович И.Л. ....	90
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА Кузнецов В. И., Белявский Н. Н., Солкин А. А. ....	92
ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В РАЗВИТИИ РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Колесникова Т.А., Величко М.Г.....	95
ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Величко М.Г. ....	97
АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ТИАМИНА. ТИАМИН – ЭФФЕКТИВНАЯ ЛОВУШКА СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА Лабор С.А., Смирнов В.Ю., Степура В.И., Степура И.И. ....	99
ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНЫЕ СИСТЕМЫ В ПЛАЗМЕ И ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ПРЕРЫВИСТОЙ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ Лелевич В.В., Виницкая А.Г., Зинчук В.В., Гуляй И.Э. ....	102
ЭФФЕКТ ДОНОРА СЕРОВОДОРОДА НА МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА Лепеев В.О.....	104
МОНООКСИД АЗОТА И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ КАК ФАКТОРЫ РЕАЛИЗАЦИИ ВЛИЯНИЯ ТРИЙОДТИРОНИНА НА ПРОЦЕССЫ ДЕТОКСИКАЦИИ У КРЫС Лобанова В.В., Висмонт Ф.И.....	107
ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ ТРАНЗИТОРНОЙ ГИПОКСИИ НА СЕНСОРНУЮ РЕЦЕПЦИЮ СТИМУЛОВ Люзина К.М., Альфер И.Ю., Чумак А.Г.....	109

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У ДЕТЕЙ С ЛАБИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ Максимович Н.А. ....	111
РАЗВИТИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ Мацюк Т.В. ....	114
CORTICOSTEROIDS OR ANTIOXIDANTS COMBINED WITH SURFACTANT REPLACEMENT AFFECT OXIDATIVE STATUS IN EXPERIMENTAL MECONIUM ASPIRATION Mikolka P, Kopincova J, Kosutova P, Calkovska A, Mokra D .....	116
НОВЫЙ ПОДХОД В КОРРИГИРОВАНИИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОК, ПЕРЕНЕСШИХ ОВАРИЭКТОМИЮ Милош Т.С., Зверко В.Л. ....	118
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОК С ХИРУРГИЧЕСКОЙ МЕНОПАУЗОЙ Милош Т.С. ....	121
ХАРАКТЕРИСТИКА ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ РЕФЛЕКСОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ У КРЫС Миронова Г.П., Пашкевич С.Г. ....	123
АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА: РЕГУЛЯТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ, МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ КЛЕТОК ПРИ СТРЕССЕ Надольник Л.И., Шуриберко А.В., Валентюкевич О.И., Горева Д.А., Марчик А. И., Лупачик С.В., Личик Е.О., Чумаченко С.С. ....	126
РОЛЬ НАРУШЕНИЙ КИСЛОРОДЗАВИСИМЫХ ПРОЦЕССОВ В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И ОЦЕНКА КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕВРАЛГИИ ТРОЙНИЧНОГО НЕРВА Нечипуренко Н.И., Пашковская И.Д., Алексеевец В.В. ....	129
ПОКАЗАТЕЛИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И РЕДОКС-СТАТУСА ЭРИТРОЦИТОВ АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС ПРИ СЕКВЕСТИРОВАНИИ КЛЕТОЧНОГО ФОНДА КОФЕРМЕНТА А Омельянчик С.Н., Бородина Т.А., Семенович Д.С., Лукиенко Е.П., Шляхтун А.Г., Сатановская В.И., Кондыба Н.И., Иванова А.И., Гуринович В.А., Пронько П.С., Мойсеёнок А.Г. ....	131
РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАКСИМАЛЬНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ КИСЛОРОДА ПРИ САНАТОРНО-КУРОРТНОМ ЛЕЧЕНИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГРЯЗЕРАЗВОДНЫХ ВАНН Пирогова Л.А., Болбатовский Г.Н., Тюненкова Е.В. ....	133
АДАПТИВНЫЙ ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ Полуян И.А., Королева Е.Г. ....	136
ОСОБЕННОСТИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРИ ПЕРВИЧНОМ ЧРЕСКОЖНОМ	

<b>КОРОНАРНОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ</b> Пронько Т.П., Мирончик Ю.А., Снежицкая Е.А., Лискович Т.Г., Ускова И.В., Масевич П.Д. ....	139
<b>К ПРОБЛЕМЕ РЕГУЛЯЦИИ КРОВотоКА В СИСТЕМЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ. МУЛЬТИФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ПРИРОДА СЕРДЦА</b> Родионов Ю.Я. ....	141
<b>ФОРМИРОВАНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЧЕТОЧНИКОВ КРЫС В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ</b> Руткевич С.А., Михновец А.В., Чумак А.Г. ....	144
<b>ВОЗДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА АНТИ/ПРООКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ В ГОМОГЕНАТАХ ПОЧЕК КРЫС</b> Свергун В.Т., Коваль А.Н., Гришук А.И. ....	146
<b>ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГИПОКСИЧЕСКОГО И ГИПЕРКАПНИЧЕСКОГО СТИМУЛОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ АПНОЭ</b> Семёник Т.А. ....	148
<b>ДЕЙСТВИЕ МОДУЛЯТОРОВ БИОСИНТЕЗА КОФЕРМЕНТА А НА АКТИВНОСТЬ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ</b> Семенович Д.С., Солонец К.В., Омелянчик С.Н., Канунникова Н.П., Башун Н.З. ....	150
<b>ИНТЕРВАЛЬНАЯ ГИПОКСИЯ КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДИАБЕТА: РОЛЬ КИСЛОРОДЗАВИСИМЫХ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ</b> Серебровская Т.В., Шатило В.Б., Портниченко А.Г., Древицкая Т.И., Егоров Е., Портниченко В.И. ....	152
<b>КИСЛОТНАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ</b> Серебрякова Е.Н., Волосников Д.К. ....	157
<b>СОСТОЯНИЕ МИКРОГЕМОДИНАМИКИ У КРЫС ПРИ РАЗВИТИИ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ</b> Сидоряк Н. Г., Вьюницкий В. П., Рыжова А. В. ....	160
<b>МЕХАНИЗМЫ МОДИФИКАЦИИ РЕОЛОГИЧЕСКИХ И КИСЛОРОДТРАНСПОРТНЫХ СВОЙСТВ КРОВИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ</b> Тихомирова И.А., Петроченко Е.П., Малышева Ю.В. ....	162
<b>СОДЕРЖАНИЕ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА В ГЕПАТОПАНКРЕАСЕ ЛЕГОЧНЫХ МОЛЛЮСКОВ ПРИ РАЗВИТИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА</b> Толкачева Т.А., Балаева-Тихомирова О.М. ....	164
<b>УЧАСТИЕ КАРОТИДНЫХ ХЕМОРЕЦЕПТОРОВ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ГИПОКСИЧЕСКОЙ УСТОЙЧИВОСТИ</b> Торшин В.И., Северин А.Е., Старшинов Ю.П., Свешников Д.С. ....	167

СИСТЕМА ГЛУТАТИОНА И ИНДЕКС ТРАНСФОРМАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ В ДИНАМИКЕ КАНЦЕРОГЕНЕЗА Федотова А.Ю., Долгова Д.Р., Михеенко А.А. ....	169
РОЛЬ СЕРОВОДОРОДА И МОНООКСИД АЗОТА В РЕГУЛЯЦИИ КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИХ СВОЙСТВ КРОВИ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ Фираго М.Э. ....	172
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МЕТОДОМ ЛДФ-МЕТРИИ ДЛЯ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ИБС Халепо О.В., Молотков О.В. ....	174
КОРРИГИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ЛАЗЕРНОЙ ГЕМОТЕРАПИИ НА КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА Харлан А.В., Пашковская И.Д. ....	177
ФЛУОРЕСЦЕНТНЫЙ АНАЛИЗ В ОЦЕНКЕ СТРУКТУРНЫХ МОДИФИКАЦИЙ БЕЛКОВ МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ГИПОТЕРМИИ Хизриева С.И., Халилов Р.А., Абдуллаев В.Р., Джафарова А.М. ....	179
ИШЕМИЧЕСКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ ПЕЧЕНИ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС Ходосовский М.Н. ....	181
ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ В ПЕЧЕНИ МОЛЛЮСКА <i>Lymnaea stagnalis</i> ПРИ ЗАКИСЛЕНИИ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ Шахрани М., Сидоров А.В. ....	184
ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАТИВНО-КАРБОНИЛЬНОГО СТРЕССА У КРЫС С ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА Шевцова А.И., Пароник В.А. ....	186
СРОДСТВО ГЕМОГЛОБИНА К КИСЛОРОДУ ПРИ РАЗНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ Шейфер Ю.А. ....	188
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИСТОГЕМАТИЧЕСКОГО БАРЬЕРА КАК ПОКАЗАТЕЛЬ СОСТОЯНИЯ КАРДИО-РЕСПИРАТОРНОГО АППАРАТА Эйсмонт К.А., Станько Э.П., Герасимчик Е.В. ....	191
ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАПУЛО-ПУСТУЛЕЗНОЙ ФОРМЫ РОЗАЦЕА Ярмолик Е.С., Хворик Д.Ф., Зинчук В.В., Гуляй И.Э. ....	193
ПРОДУКЦИЯ ОКСИДА АЗОТА И СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СПИННОГО МОЗГА Яфарова Г.Г., Ягудин Р.Х., Шайхутдинов И.И., Андрианов В.В., Июдин В.С., Гайнутдинов Х.Л. ....	195



**Главное, БУДЬ ЗДОРОВ!**

**БУДЬ ЗДОРОВ**  
С МЯКОТЬЮ  
Без консервантов

**Active**

**Premium**  
Содержит природную клетчатку!  
Без ГМО

50 ккал/100 мл

**БУДЬ ЗДОРОВ**  
С МЯКОТЬЮ  
Без консервантов

**Active**

**Premium**  
Содержит природную клетчатку!  
Без ГМО

**БУДЬ ЗДОРОВ**  
С МЯКОТЬЮ  
Без консервантов

**Active**

**Premium**  
Содержит природную клетчатку!  
Без ГМО

**ABC**

**Главное, БУДЬ ЗДОРОВ**

Научное издание

КИСЛОРОД И СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ

Сборник материалов  
Международной научно-практической конференции

Ответственный редактор В. В. Зинчук

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Компьютерная верстка М. Я. Милевской  
Корректор Л. С. Засельская

Подписано в печать 16.05.2016.  
Тираж 60 экз. Заказ 133.

Издатель и полиграфическое исполнение  
учреждение образования  
«Гродненский государственный медицинский университет».  
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.  
Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.