

3. Cichoż-Lach, H. Genetic polymorphism of alcohol-metabolizing enzyme and alcohol dependence in Polish men / H. Cichoż-Lach, K. Celiński, J. Wojciorowski, et al. // *Braz J Med Biol Res.* – 2010. – Vol. 43. – P. 257-261.

4. Федоренко, О.Ю. Особенности метаболизма иммунокомпетентных клеток периферической крови у больных алкоголизмом в процессе купирования абстинентного синдрома / О.Ю. Федоренко, С.А. Иванова., Н.А. Боханидр // *Вопросы наркологии.* – 2005. – № 3. – С. 46-51.

5. Holownia, A. Acetaldehyde cytotoxicity in cultured rat astrocytes / A. Holownia, M. Ledig, J. J. Braszko et. al. // *Brain Research.* – 1999. – Vol. 833. – P. 202-208.

6. Sajid, M. Immunomodulatory effects of ethanol in broilers. / M. Sajid, I.A. Khan, S. Ali. et al. // *Pl. Sci.* – 2007. – V. 17. – P. 1-2.

7. Saad, A.J. Flow cytometric and immunohistochemical evaluation of ethanol-induced changes in splenic and thymic lymphoid cell populations / A.J. Saad, T.R. Jerrells // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* – 1991. – V. 15. – № 5. – P. 796-803.

8. Lee, J. Translational control of inducible nitric oxide synthase expression by arginine can explain the arginine paradox. / J. Lee, H. Ryu, R.J. Ferrante [et al.] // *ProcNatlAcadSci USA.* – 2003. – Vol. 100. – P. 4843-4848.

КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ГЛИКИРОВАНИЯ И ФЕРМЕНТЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА У КРЫС

Пароник В.А., Шевцова А.И.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

Невзирая на значительные успехи, достигнутые в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), частота этой патологии продолжает занимать лидирующие позиции в структуре смертности и инвалидизации населения. Среди множества факторов, провоцирующих развитие ИБС, особую роль играют активные формы кислорода (АФК), запускающие процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) и химическую модификацию белков с образованием конечных продуктов гликирования (КПГ). Активация ПОЛ приводит к нарушению проницаемости мембран кардиомиоцитов [1], степень повреждения которых зависит от активности ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ). Дисбаланс между оксидантной и антиоксидантной системами обуславливает нарушение сигнальных путей и метаболических процессов, что приводит к патологии, в том числе и ИБС [2, 3].

В последнее время уделяют большое внимание изучению роли конечных продуктов гликирования (КПГ) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено их влияние на функциональное состояние коллагена, а также на процессы ревазуляции и постинфарктного ремоделирования сердечной мышцы [4]. Однако связь между процессами неферментативного гликирования белков и активностью АОЗ при ИБС изучена слабо.

Целью работы – исследование показателей антиоксидантной защиты и уровня конечных продуктов гликирования при экспериментальной ишемии миокарда у крыс на фоне применения кардиопротекторных препаратов.

Исследование проводили на крысах линии Вистар, у которых моделировали состояние ИБС путем комбинированного введения изадрина и питуитрина [5]. Все крысы были разделены на группы (n=10): 1 группа – контроль, 2 группа – крысы с изадрин-индуцированной ишемией миокарда (ИИМ); 3 группа получала корвитин после индукции ИИМ; 4 группа получала инспру (эплеренон) после ИИМ. Животных содержали в стандартных условиях вивария, контролируя периоды светового дня, вес и поведенческие реакции. Выводили крыс из эксперимента путем эвтаназии согласно требованиям Международной конвенции по правилам гуманного поведения с лабораторными животными, используя тиопентал натрия в дозе 60 мкг/кг. Ишемию подтверждали гистологически и по данным электрокардиографии. Для анализа использовали плазму, эритроциты и растворимую фракцию белков сердечной мышцы. В исследуемых образцах определяли количество ТБК-активных продуктов, активность каталазы, супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР). Показатель конечных продуктов гликирования определяли путем измерения аутофлуоресценции с помощью флуориметра HoeferDQ 200 (США). Статистическую обработку проводили с помощью Excel и программного продукта Statistica.

Из представленных в таблице данных видно, что при ИИМ нарушается баланс в системе АОЗ: повышается количество ТБК-активных продуктов и ГП на фоне снижения СОД, ГР и плазменной каталазы.

Таблица – Показатели оксидантно-антиоксидантной системы у экспериментальных животных

Показатели	Группы животных			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Каталаза в плазме [мкмоль/с*л]	7,256±0,8	1,381±0,67* **	5,021±0,58* §§§	5,611 ±0,89 *§§§
Каталаза в гомогенате сердца [мкмоль/с*л/мг белка] раств. фракция	0,305±0,02	0,52±0,06 **	0,287±0,03§ §§	0,261±0,02 §§§
Глутатионпероксидаза [МЕ/г /Hb] в гемолизате эритроцитов	83,42±7,16	123,29±7,9* **§§§	143,6±2,24 ***§	124,16 ±8,67 ***
Глутатионредуктаза [МЕ/л*мин/Hb] в гемолизате эритроцитов	2,36±0,68	1,69±0,23	1,87±0,16	1,74 ±0,25
Супероксиддисмутаза [нг/мл/Hb] в гемолизате эритроцитов	9,47±0,43	8,86±1,31	5,95±0,76 ***	3,82±0,54 ***§§§

Показатели	Группы животных			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
ТБК в плазме [г/л]	6,82±0,85	19,1±0,8 ***	9,67±0,8 *§§§	7,022±0,7 §§§
ТБК в раств. фракции сердца [г/л белка]	1,3±0,2	1,97±0,44	2,55±0,56*	1,42±0,13

Достоверность разницы по сравнению с контрольной группой: * – $p \leq 0,05$; *** – $p \leq 0,001$; по отношению к группе ИИМ: §- $p \leq 0,05$; §§- $p \leq 0,01$; §§§- $p \leq 0,001$.

Применение корвитина и инспры приводило к нормализации активности большей части исследуемых показателей. Исключение составили ГП, активность которой несколько повышалась под действием этих препаратов, и СОД, содержание которой снижалось до значений, которые были достоверно ниже нормы.

Исследование флуоресцирующих КПП показало, что их уровень существенно повышается при ИИМ, составляя, в среднем, 454 ± 18 условных единиц (у.е.). В контрольной группе этот показатель составил 336 ± 9 уе. При применении корвитина, уровень КПП существенно снизился до $407,8 \pm 10$ у.е., но не достиг контрольных значений. Подобный эффект может быть связан со способностью этого флавоноида к флуоресценции [6]. В 4-й группе, где использовалась в качестве лечебного препарата инспра, уровень КПП опустился ниже нормы до среднего значения $277,8 \pm 16$ у.е. Полученные данные позволяют предположить, что одним из механизмов терапевтического эффекта этого препарата является его способность ингибировать реакции гликации белков и тем самым способствовать сохранению их функциональной активности.

Таким образом, при изадрин-индуцированной ишемии миокарда у крыс наблюдаются существенные изменения уровня КПП и активности ферментов АОЗ. Наши пилотные исследования позволяют предположить ассоциацию процессов ПОЛ и неферментативной гликации, которые приводят к развитию ИБС. Терапевтический эффект корвитина и инспры может быть частично обусловлен стабилизацией указанных процессов под действием этих препаратов.

Литература:

1. Nagai R., Detection of AGEs as markers for carbohydrate metabolism and protein denaturation/ R. Nagai, J. Shirakawa, Y. Fujiwara, R. Ohno, N. Moroishi, N. Sakata, M. Nagai // ClinBiochemNutr. – 2014. – № 55(1). – P. 1-6.
2. Aggarwal N.T. Redox control of cardiac excitability / N.T. Aggarwal, J.C. Makielski // Antioxid Redox Signal. – 2013. – 18, № 4. – P. 432-468.
3. Jain A. An assessment of norepinephrine mediated hypertrophy to apoptosis transition in cardiac cells: a signal for cell death / A. Jain, N. Atale, S. Kohli, S. Bhattacharya, M. Sharma, V. Rani // Chem. Biol. Interact. – 2015. – № 225. – P. 54-62.

4. Han J. Betanin reduces the accumulation and cross-links of collagen in high-fructose-fed rats through inhibiting non-enzymatic glycation / J. Han, C. Tan, Y. Wang, et al. // Chem.Biol.Interact. – 2015. – № 5. – P. 37-44.

5. Беленичев И.Ф. Фармакологическая коррекция нарушений в сопряженных системах NO-свободные тиолы при экспериментальном инфаркте миокарда с помощью метаболитотропного кардиопротектора «лизиний» / И.Ф. Беленичев, Л.И. Кучеренко и др. // Экспериментальная и клиническая физиология и биохимия. – 2012. – № 2. – С. 7-11.

6. Barnes P.W. Rapid modulation of ultraviolet shielding in plants is influenced by solar ultraviolet radiation and linked to alteration in flavonoids / P.W. Barnes, M.A. Tobler, K. Keefover-Ring, S.D. Flint, A.E. Barkley, R.J. Ryel, R.L. Lindroth // Plant Cell Environ. – 2015. – № 10. – P. 12609-12615.

НАРУШЕНИЕ ПАРАЦЕТАМОЛОМ ФУНКЦИИ И ПРОЦЕССОВ МЕТАБОЛИЗМА ПЕЧЕНИ У КРЫС

Пашко А.Ю., Шитц П.А., Федкевич М.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Применение парацетамола ассоциируется с высоким риском развития гепатотоксичности у пациентов. Это обусловлено его метаболической активацией цитохромом P450 2E1 с образованием электрофильного метаболита N-ацетил-p-бензохинона. Последний образует нетоксичные конъюгаты с восстановленным глутатионом в реакции, катализируемой глутатион-S-трансферазой. При истощении пула восстановленного глутатиона в гепатоцитах неконъюгированный метаболит парацетамола ковалентно связывается с сульфгидрильными группами белков. Следствием этих событий является гибель гепатоцитов с развитием центрлобулярного некроза печени [4].

Материалы и методы исследования. Опыты проведены на 50 беспородных крысах-самцах массой 200–250 г. Моделировали преимущественно функциональные нарушения печени с минимальными структурными повреждениями органа. С этой целью крысам вводили в желудок парацетамол (1,5 г/кг) через 1 день в течение 10 дней (5 доз), отдельно и в комбинации с субстанциями тауцина-5, тауцина-10, тауцина-20. Их вводили в желудок (250 мг/кг/день, ежедневно – 10 доз). Контрольным крысам – слизь крахмала в желудок.

О характере и степени парацетамоловой гепатопатии судили по данным морфологических исследований гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином. Первую часть образцов печени фиксировали в жидкости Карнуа, заключали в парафин и окрашивали на выявление РНП (рибонуклеопротеины) [1]. Вторую часть кусочков печени замораживали в жидком азоте и изготавливали криостатные срезы на выявление активности СДГ (сукцинатдегидрогеназа), ЛДГ (лактатдегидроге-