

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОХИМИИ

*Сборник материалов
научно-практической конференции
с международным участием*

Гродно
ГрГМУ
2021

УДК 577.1:005.745(06)

ББК 28.072я431

А 43

Рекомендовано Редакционно-издательским советом ГрГМУ
(протокол № 7 от 27.04.2021 г.).

Редакционная коллегия:

зав. каф. биологической химии, д-р мед. наук, проф.

В. В. Лелевич (*ответственный редактор*);

доц. каф. биологической химии, канд. биол. наук

А. Г. Виницкая;

доц. каф. биологической химии, канд. биол. наук

И. О. Леднева.

Рецензенты: зав. каф. нормальной физиологии, д-р мед. наук,

проф. В. В. Зинчук;

зав. каф. общей гигиены и экологии, д-р мед. наук,

проф. И. А. Наумов.

Актуальные проблемы биохимии : сборник
А 43 материалов научно-практической конференции с
международным участием [Электронный ресурс] /
В. В. Лелевич (отв. ред.), А. Г. Виницкая, И. О. Леднева. –
Электрон. текстовые дан. и прогр. (объем Мб). –
Гродно : ГрГМУ, 2021. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
ISBN 978-985-595-583-3.

В сборнике материалов научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы биохимии» представлены научные работы ученых Беларуси, ближнего и дальнего зарубежья, посвященные актуальным проблемам биохимии по следующим направлениям: фундаментальная, клиническая биохимия, биоорганическая химия, методологические аспекты преподавания биохимии в вузах.

Содержащаяся в сборнике информация будет полезна широкому кругу читателей: научных сотрудников, аспирантов, преподавателей вузов медицинского и биологического профиля, работников практического здравоохранения, интересующихся вопросами биохимии.

УДК 577.1:005.745(06)

ББК 28.072я431

ISBN 978-985-595-583-3

© ГрГМУ, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

Секция 1. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ПРЕПОДАВАНИЯ БИОХИМИИ В ВУЗАХ

ЭВОЛЮЦИЯ ОРГАНИЗАЦИИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА НА КАФЕДРЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ ГрГМУ (ГГМИ) <i>Лелевич В.В.</i>	13
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ВЕБ-РЕСУРСА В УЧЕБНОМ ПРОЦЕССЕ ПРИ ИЗУЧЕНИИ БИОХИМИИ <i>Архутич К.В.</i>	16
ОСОБЕННОСТИ ИЗУЧЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БАКТЕРИЙ НА МЕДИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ <i>Горецкая М.В.</i>	18
ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ В ВЫСШЕЙ ШКОЛЕ <i>Гутько А.Г.</i>	21
ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРЕПОДАВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ <i>Коневалова Н.Ю., Фомченко Г.Н., Марцинкевич А.Ф., Головко Е.С., Козловская С.П., Орлова Л.Г., Куликов В.А., Тепенева Е.Ю., Буянова С.В., Гребенников И.Н., Тихон Т.В., Яцкевич В.В.</i>	24
ОРГАНИЗАЦИЯ ИЗУЧЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ «БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ» В ФОРМАТЕ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ <i>Коневалова Н.Ю., Фомченко Г.Н., Марцинкевич А.Ф., Козловская С.П., Орлова Л.Г., Куликов В.А., Тепенева Е.Ю., Головко Е.С., Тихон Т.В., Буянова С.В., Гребенников И.Н., Яцкевич В.В.</i>	27
РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ ПОДАЧИ ЛЕКЦИОННОГО МАТЕРИАЛА ПРИ ИЗУЧЕНИИ ДИСЦИПЛИНЫ «БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ» <i>Коневалова Н.Ю., Фомченко Г.Н., Марцинкевич А.Ф., Тихон Т.В., Тепенева Е.Ю., Головко Е.С., Козловская С.П., Куликов В.А., Орлова Л.Г., Буянова С.В., Гребенников И.Н., Яцкевич В.В.</i>	30
КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ МЕЖДУНАРОДНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ БЕЛОРУССКИХ УЧЁНЫХ ПО АКТУАЛЬНЫМ ПРОБЛЕМАМ БИОХИМИИ <i>Королёв П.М.</i>	33

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРИИ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ В СТАЦИОНАРЕ <i>Кузнецов О.Е., Горчакова О.В.</i>	36
БИОХИМИЯ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ДИСТАНЦИОННОГО ОБРАЗОВАНИЯ <i>Лебедева Е.Н., Амелина Л.В., Афонина С.Н., Глушихина Е.И., Зобкова Н.В., Карнаухова И.В., Гирина Л.В., Мачнева И.В., Павлова М.М.</i>	39
АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ЗАНЯТИЯ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ» <i>Леднёва И.О.</i>	43
РЕЙТИНГОВАЯ СИСТЕМА КАК ФОРМА КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ <i>Леднёва И.О.</i>	46
ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ НА КАФЕДРЕ БИОХИМИИ УО «ГрГМУ» <i>Леднёва И.О., Лелевич В.В., Петушок Н.Э., Виницкая А.Г., Маглыш С.С.</i>	49
ФОРМИРОВАНИЕ АКАДЕМИЧЕСКИХ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ <i>Леднёва И.О., Петушок Н.Э., Лелевич В.В.</i>	52
ЭЛЕКТРОННЫЙ УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС КАК СРЕДСТВО ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА <i>Леднёва И.О., Петушок Н.Э.</i>	56
ТЕСТИРОВАНИЕ - КАК ФОРМА КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ НА КАФЕДРЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ ГрГМУ <i>Лелевич В.В., Леднёва И.О.</i>	59
ПОДГОТОВКА ТИПОВЫХ УЧЕБНЫХ ПРОГРАММ ПО ПРЕДМЕТУ НА КАФЕДРЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ ГрГМУ <i>Лелевич В.В.</i>	62
МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕПОДАВАНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ «БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ» НА МЕДИКО- ПСИХОЛОГИЧЕСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ <i>Маглыш С.С.</i>	65

О НЕКОТОРЫХ ВОЗМОЖНЫХ ПОДХОДАХ К ПОВЫШЕНИЮ КАЧЕСТВА ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ	
<i>Масловская А.А.</i>	69

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНФОРМАЦИОННО- КОММУНИКАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В УСЛОВИЯХ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ	
<i>Наумов А.В., Петушок Н.Э.</i>	72

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ПРЕПОДАВАНИЮ ОХРАНЫ ТРУДА В МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ	
<i>Наумов И.А.</i>	75

МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕПОДАВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИНОСТРАННЫМ СТУДЕНТАМ	
<i>Петушок Н.Э.</i>	78

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЧЕБНЫХ И УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИНОСТРАННЫМИ СТУДЕНТАМИ	
<i>Петушок Н.Э., Виницкая А.Г.</i>	81

ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ ДИСЦИПЛИН УВО СТУДЕНТАМ ВТОРОЙ СТУПЕНИ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ	
<i>Чиркин А.А., Данченко Е.О.</i>	84

РОЛЬ ЭЛЕКТРОННОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО РЕСУРСА В ПРЕПОДАВАНИИ БИОХИМИИ	
<i>Щикно С.А, Хайминова И.К.</i>	87

ЭЛЕКТРОННЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ РЕСУРС «ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕРМЕНТОВ»	
<i>Язаммедова Г., Резяпкин В.И.</i>	89

Секция 2. ФУНДАМЕНТАЛЬНЫ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ БИОХИМИИ

ИЗМЕНЕНИЕ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ОЗОНА В ГИПОКАПНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ	
<i>Билецкая Е.С., Зинчук В.В.</i>	92

ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОЛОГИИ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА
КРЫС ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ПРИ
ВВЕДЕНИИ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ
КИСЛОТ

Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Малыхина А.В. 95

АКТИВНОСТЬ РЯДА ФЕРМЕНТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПО
ИЗУЧЕНИЮ ТОКСИЧНОСТИ СМЕСИ ДЛЯ
ПРИОСТАНОВЛЕНИЯ КАРИЕСА ЗУБОВ

**Бутвиловский А.В., Терехова Т.Н., Юркевич Е.С., Колб А.В.,
Бутвиловский В.Э.**..... 98

ИЗМЕНЕНИЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В
ГИПОТАЛАМУСЕ И МОЗЖЕЧКЕ КРЫС ПРИ ОТМЕНЕ
СОВМЕСТНОГО ВВЕДЕНИЯ ЭТАНОЛА И МОРФИНА

Величко И.М...... 100

СОДЕРЖАНИЕ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНЫХ АМИНОКИСЛОТ В
ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ МОРФИНОВО-АЛКОГОЛЬНОЙ
АБСТИНЕНЦИИ

Величко И.М...... 103

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ И АКТИВНОСТЬ
ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ЗА ПРЕДЕЛАМИ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Виницкая А.Г...... 106

ХАРАКТЕРИСТИКА ПУЛА НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ
АМИНОКИСЛОТ В ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ
ПРЕРЫВИСТОЙ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И
ВВЕДЕНИИ АМИНОКИСЛОТНОЙ КОМПОЗИЦИИ

Виницкая А.Г., Лелевич В.В., Глива И.В...... 109

КИСЛОРОДНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ
НОШЕНИЯ МАСКИ

Грищенко А.Н., Меленец М.А...... 113

ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ
ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК У КРЫС С ПЕРИТОНИТОМ В
УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ L-АРГИНИНА

Гусаковская Э.В., Максимович Н.Е., Рыбаков Р.В., Трусова И.С..... 116

ПУЛ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ СЕРДЦА КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ <i>Дорошенко Е.М.</i>	119
СОСТОЯНИЕ ПУЛА СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА <i>Дорошенко Е.М.</i>	122
ИНДУЦИРОВАННОЕ ИОНАМИ Ca^{2+} ФОРМИРОВАНИЕ ПОР ВЫСОКОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ В МИТОХОНДРИЯХ СЕРДЦА КРЫС <i>Коваленя Т.А.</i>	126
КВЕРЦЕТИН И ЕГО КОМПЛЕКС С 2-ГИДРОКСИПРОПИЛ- β - ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ В РЕГУЛЯЦИИ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ КРЫС <i>Коваленя Т.А., Ильич Т.В., Савко А.И., Заводник И.Б.</i>	129
РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЯ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ КОЖИ У КРЫС <i>Ковальчук-Болбатун Т.В.</i>	133
ИНГИБИТОРЫ КСАНТИНОКСИДАЗЫ НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ИЗОКСАЗОЛИНОВ <i>Ковганко Н.Н., Ковганко В.Н., Принькова Т.Ю.</i>	136
ГИПОПРОТЕИНЕМИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ С СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ <i>Козич А.А., Синица Л.Н.</i>	138
РИСК РЕЦИДИВА МИОМЫ МАТКИ ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА D <i>Кухарчик Ю.В., Кухарчик И.В., Кузьмич И.И.</i>	141
ВЛИЯНИЕ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ <i>Лагунова А.В., Наумов А.В.</i>	144
ГРЕЛИН ГРУДНОГО МОЛОКА <i>Лебедева Е.Н., Мачнева И.В., Афонина С.Н., Карнаухова И.В.</i>	146

ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ЭРИТРОЦИТОВ КРЫС ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ОТМЕНЕ АЛКОГОЛЯ <i>Лелевич А.В.</i>	149
МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ АЛКОГОЛИЗМА В ГРОДНЕНСКОЙ БИОХИМИЧЕСКОЙ ШКОЛЕ <i>Лелевич В.В.</i>	152
ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ПРЕДПОЧТЕНИЕМ К ЭТАНОЛУ <i>Лелевич В.В.</i>	155
ПУЛ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ПРЕРЫВИСТОМ ВВЕДЕНИИ МОРФИНА И НА ФОНЕ НАЗНАЧЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНОЙ КОМПОЗИЦИИ <i>Лелевич В.В., Виницкая А.Г.</i>	158
КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ КОМПОЗИЦИЯМИ АМИНОКИСЛОТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ <i>Лелевич В.В., Леднёва И.О., Скибицкая Д.Д.</i>	162
ПАТОХИМИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ <i>Лелевич С.В.</i>	165
ОЦЕНКА ГЕМОСОВМЕСТИМОСТИ ИММОБИЛИЗОВАННЫХ НАНОАЛМАЗОВ ДЕТОНАЦИОННОГО СИНТЕЗА IN VITRO <i>Макаревич Д.А., Рябцева Т.В., Ковганко Н.Н., Принькова Т.Ю., Штемплук Р.Г.</i>	168
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ И СРЕДНЕГО МОЗГА КРЫС ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА ФОНЕ ГИПОДИНАМИИ <i>Мамедова А.Е., Лелевич В.В.</i>	171
МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ N-АРАХИДОНОИЛАМИНОФЕНОЛА И БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ <i>Марцинкевич А.Ф., Коневалова Н.Ю., Фомченко Г.Н., Козловская С.П., Теленнева Е.Ю., Куликов В.А., Орлова Л.Г., Буянова С.В., Гребенников И.Н.</i>	174

АРОМАТИЧЕСКИЕ АМИНОКИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ВОЗМОЖНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ <i>Мотылевич Ж.В.</i>	178
НОВЫЕ ФУНКЦИИ ГЛИЦИН N-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ. <i>Наумов А.В.</i>	182
СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ У ЖЕНЩИН С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ <i>Наумов А.В., Колбасова Е.А.</i>	185
ВЗАИМОСВЯЗЬ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА И АМИНОКИСЛОТНОГО ФОНДА ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МЕТРОНИДАЗОЛА <i>Николаева И.В., Смирнов В.Ю., Шейбак Л.Н., Шейбак В.М.</i>	198
АЗОТ-СОДЕРЖАЩИЕ КОМПОНЕНТЫ МИКРОБНО- ТКАНЕВОГО КОМПЛЕКСА (МТК) ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНО- МИКРОЭЛЕМЕНТНЫХ КОМПОЗИЦИЙ <i>Николаева И.В., Шейбак В.М., Жмакин А.И.</i>	191
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ КРЫС ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ТИОАЦЕТАМИДА <i>Новгородская Я.И.</i>	194
РОЛЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ 2-ОКСОГЛУТАРАТДЕГИДРОГЕНАЗНОГО КОМПЛЕКСА В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА <i>Островцова С.А.</i>	198
СВОБОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ ТИМУСА И ПЕЙРОВЫХ БЛЯШЕК ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ЭТАНОЛА КРЫСАМ <i>Павлюковец А.Ю., Смирнов В.Ю., Шейбак В.М.</i>	201
ОЦЕНКА УРОВНЕЙ ГОМОЦИСТЕИНА И ЦИСТЕИНИЛГЛИЦИНА У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИЕЙ АУТОВЕНОЗНЫХ ШУНТОВ <i>Панасюк О.В., Наумов А.В.</i>	204

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ПАЦИЕНТОВ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПАЗИЕЙ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛОМ <i>Парамонова Н.С., Сеница Л.Н., Пальцева А.И., Шулика В.Р.</i>	207
РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА СРЕДИ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ ОБОЕГО ПОЛА С РАЗНЫМ ОТНОШЕНИЕМ К УПОТРЕБЛЕНИЮ АЛКОГОЛЯ <i>Переверзев В.А., Блажко А.С., Сикорский А.В., Евсеев А.В.², Никитина О.С., Юрени Е.В., Еремейчик С.М., Разводовский Ю.Е., Переверзева Е.В.</i>	210
ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ В ЦИТОПЛАЗМЕ ПЕРВИЧНЫХ СПЕРМАТОЦИТОВ СЕМЕННИКОВ КРЫС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА <i>S.</i> <i>marcescens</i> <i>Поплавская Е.А., Хильманович Е.Н., Поплавский Д.Ю., Данилюк В.В.</i>	214
ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭТИЛГЛЮКУРОНИДА В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРА РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ АЛКОГОЛИЗАЦИИ <i>Разводовский Ю.Е., Переверзев В.А., Семененя И.Н.</i>	217
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ОЛИГОПЕПТИДОВ С ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЦИТОКИНАМИ <i>IN VITRO</i> <i>Рябцева Т.В., Таганович А.Д.</i>	220
ИЗМЕНЕНИЕ ПУЛА СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ В ПЕЧЕНИ И МИОКАРДЕ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИЯ ЭТАНОЛА С РАЗЛИЧНЫМИ ИНТЕРВАЛАМИ. <i>Семенчук А.К., Лелевич В.В.</i>	223
БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОСТКОВИДНОЙ ПАРОСМИИ <i>Сидорович Е.А., Тежик А.В., Кепурко Я.И.</i>	226
ВЛИЯНИЕ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА СПЕКТР АМИНОКИСЛОТ И РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГИППОКАМПА И КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ <i>Смирнов В.Ю., Разводовский Ю.Е., Дорошенко Е.М., Бонь Е.И., Максимович Н.Е.</i>	229

ПРИЯТНОЕ ПРИКОСНОВЕНИЕ ПРИВОДИТ К УВЕЛИЧЕНИЮ АНТИОКСИДАНТНОГО ПОТЕНЦИАЛА СЛЮНЫ <i>Соколова С.В., Портнова Г.В., Проскурнина Е.В.</i>	232
БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЛАРИНГОТРАХЕИТОМ <i>Сорокопыт З.В., Гаевская Е.А., Сидоренко Н.С., Семёнов С.А.</i>	235
АНДРОГЕННЫЙ ПРОФИЛЬ У ЖЕНЩИН С АКНЕ НА ФОНЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ <i>Сюсюка В.Г., Сергиенко М.Ю., Макурина Г.И., Еришова Е.А.</i>	237
ОЦЕНКА БАЛАНСА КОРТИЗОЛ/ИНСУЛИН У БЕРЕМЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА <i>Сюсюка В.Г., Колокот Н.Г., Абрамов А.В., Беленичев И.Ф.</i>	241
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОМПЛЕКСА ХЕМОКИНА CXCL5 И ЕГО РЕЦЕПТОРА CXCR2 В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЛЕГКОГО <i>Таганович А.Д., Ковганко Н.Н., Прохорова В.И., Державец Л.А., Колб А.В., Мурашко Д.И.</i>	244
АКТИВНОСТЬ ТКАНЕВЫХ МИКРОСОМАЛЬНЫХ РЕДУКТАЗ ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ <i>Федорова М.В., Созарукова М.М., Вознесенский В.И., Харченко А.А., Проскурнина Е.В.</i>	247
СОЧЕТАНИЕ КУРЕНИЯ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ CCL5 И ESR1 В ОЦЕНКЕ РИСКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ <i>Хотько Е.А., Таганович А.Д., Харлап А.Ю.</i>	249
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕГОЧНЫХ ПРЕСНОВОДНЫХ МОЛЛЮСКОВ В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗМОВ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРОТЕОЛИЗА И ЕГО РЕГУЛЯЦИИ <i>Чиркин А.А., Балаева-Тихомирова О.М., Долматова В.В., Семенов И.О.</i>	252
АМИНОКИСЛОТНЫЙ БАЛАНС В ПЕЙЕРОВЫХ БЛЯШКАХ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МЕТРОНИДАЗОЛА <i>Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю., Смирнов В.Ю.</i>	255

ЦИНК: ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ, ПОТРЕБНОСТЬ, ДЕФИЦИТ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ <i>Шейбак В.М., Павлюковец, А.Ю., Николаева И.В.</i>	258
ТРИПТОФАН И ЕГО КАТАБОЛИЗМ В КИШЕЧНИКЕ: ВКЛАД МИКРОБИОТЫ В МОДУЛЯЦИЮ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПУТЕЙ ХОЗЯИНА <i>Шейбак В.М., Жмакин А.И., Николаева И.В., Иванова А.Д.</i>	262
НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЛАКТОЗЫ: ПРИЧИНЫ, ТЕРМИНЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ <i>Шейбак Л.Н.</i>	265
НО СИСТЕМЫ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЕГКИХ <i>Шейфер Ю.А.</i>	268
О ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОТЕСТА ЭУКАРИОТА-ГИДАТОФИТА ДЛЯ ОЦЕНКИ ИЗМЕНЕНИЯ СКОРОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ПАРАМЕТРОВ СРЕДЫ <i>Шеламкова Г.В., Меньков С.А., Мазур А.С., Бондарев П.А.</i>	271
THE ACTIVITIES OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN THE BLOOD OF MICE WITH SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME <i>Natalia Kurhaluk, Halyna Tkachenko</i>	275

Секция 1.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ПРЕПОДАВАНИЯ БИОХИМИИ В ВУЗАХ

ЭВОЛЮЦИЯ ОРГАНИЗАЦИИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА НА КАФЕДРЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ ГрГМУ (ГГМИ)

Лелевич В. В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Биологическая химия – наука о структуре химических веществ, входящих в состав живой материи, их превращении и метаболических процессах, лежащих в основе жизнедеятельности. Биохимия является частью биологии, охватывая те её области, которые требуют для изучения процессов жизнедеятельности физико-химических и химических подходов, приёмов и методов. Особенно бурный процесс развития биохимии произошел по второй половине 20 века. Этому способствовало в первую очередь прогрессирующее применение в биохимических исследованиях новых физико-химических методов. Исключительную роль в расширении возможностей научного поиска в биохимии сыграло внедрение в практику биохимических исследований рентгеноструктурного анализа, электронной микроскопии, различных видов хроматографии, метода меченных атомов, инфракрасной и ультрафиолетовой спектрофотометрии, флуоресцентного и полярографического анализа, электрофореза, метода молекулярных сит, масс-спектрометрии и др. Введение новых методических приемов поднимает биохимическую науку на более высокую ступень познания закономерностей жизнедеятельности организмов, открывало новые знания устройства сложных биологических структур.

Высокий динамизм накопления биохимических фактов логично должен быть сопряжён с определённой трансформацией преподавания предмета в медицинском ВУЗе. В данной статье будет дана общая характеристика изменений в организации и методическом обеспечении учебного процесса на кафедре биохимии ГрГМУ за 60-летний период существования.

Начало учебного процесса на кафедре биологической химии Гродненского государственного медицинского института (ГГМИ) (сентябрь 1959г.) естественно было сопряжён с определёнными организационными и кадровыми трудностями. Однако благодаря многостороннему таланту молодого заведующего кафедрой Ю.М. Островского эти проблемы решались быстро и эффективно. Инициативный и умелый организатор Ю.М. Островский и руководимый

им коллектив в короткие сроки подготовил и оснастил кафедру необходимым современным учебным и научным оборудованием, приборами и реактивами. Полноценное обучение студентов на кафедре началось уже в 1959/60 учебном году.

Преподавание биохимии всё время проводилось на 2 курсе в течение 3 и 4 семестров. Учебный план предусматривал в недельном цикле 1 лекцию и 1 практическое занятие. В тот период типовые учебные программы, учебники и другая учебная литература создавались в Москве и распространялись на все вузы Советского Союза. Базовым учебником являлось издание Б.И. Збарского, И.И. Иванова и С.Р. Мардашева «Биологическая химия» - Москва, МедГиз – 1954г. Оно было допущено Министерством высшего образования СССР в качестве учебника для студентов медицинских вузов и выдержало 5 изданий. Протоколы лабораторных работ студенты вели в общих тетрадях, переписывая базовую информацию из официально издаваемых руководств к практическим занятиям по биологической химии.

В феврале 1975г. кафедра переведена в главный корпус, где значительно увеличила площадь для учебного процесса. Было оборудовано 5 практикумов, в каждом из которых имелись вытяжной шкаф, газовая плита, центрифуга, термостат, фотоэлектроколориметр. Это позволило унифицировать проведение учебного процесса и обеспечить проведение лабораторных работ на высоком методическом уровне.

В 1982г. издан новый учебник для студентов медицинских вузов – Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин «Биологическая химия» - Москва, Медицина, который использовался в учебном процессе и на нашей кафедре. В дальнейшем этот учебник несколько раз перерабатывался и дополнялся. В настоящее время в учебном процессе на разных факультетах используются его 2-е (1990г) и 3-е (1998г) издания.

По мере накопления учебно-педагогического опыта преподавателями кафедры начали издаваться методические материалы. Одним из первых в этом ряду были «Методические рекомендации по биологической химии для студентов лечебного и педиатрического факультетов» (Гродно, 1984, Н.К. Лукашик и др.). С открытием в составе вуза педиатрического факультета возникла необходимость методического обеспечения профилизации преподавания предмета на разных факультетах. В этой связи было издано учебное пособие «Биохимические особенности детского организма» (В.В. Лелевич и др., 1988). В дальнейшем были подготовлены и утверждены типовые учебные программы по биохимии для студентов медико-психологического факультета и факультета медицинских сестёр с высшим образованием (1999г), педиатрического факультета (2000г).

Внедрение в учебный процесс элементов компьютерного контроля знаний студентов поставило задачу подготовки и издания сборников компьютерных тестовых заданий.

Такие сборники стали издаваться для каждого из функционирующих факультетов, начиная с 2001 года. Это привело к расширению методов оценки знаний студентов в дополнение к давно используемым устному и письменному контролю.

Для удобства студентов начиная с 2001г. коллективом преподавателей кафедры были подготовлены и изданы «Методические рекомендации по биологической химии» для соответствующих факультетов, что позволило избавить их от переписывания вопросов и заданий к каждому занятию. Следующим важным шагом в совершенствовании методического обеспечения учебного процесса на кафедре стало ежегодное издание «Руководство для выполнения лабораторных работ» для разных факультетов начиная с 2003 года. Это позволило повысить эффективность подготовки и проведения лабораторной части практических занятий, акцентировать их практико-ориентированный характер. В дальнейшем эти руководства перерабатывались, дополнялись, меняли своё название – «Тетрадь для выполнения лабораторных работ», «Практикум для студентов соответствующего факультета», но заняли важное место в учебном процессе.

Ключевым моментом в расширении дидактических средств обучения явилось создание электронных учебно-методических комплексов (ЭУМК) по дисциплине. Создание ЭУМК приобретает особую актуальность в связи с реформированием образования, так как является необходимым компонентом системно-методического обеспечения процесса обучения в высшей школе. В 2015г. были подготовлены и прошли государственную регистрацию ЭУМК для всех 5 факультетов. Структура ЭУМК отражает взаимосвязь основных элементов – цели, содержания, дидактических процессов, организационных форм, что придаёт ему целостность. В ЭУМК включены тестовые задания и экзаменационные вопросы, что позволяет осуществлять самоконтроль знаний студентов по всем разделам дисциплины. ЭУМК размещены на WEB- странице кафедры, что делает возможным реализовывать элементы дистанционного обучения. В дополнение к русскоязычному варианту создана англоязычная версия ЭУМК для студентов факультета иностранных учащихся.

Необходимым элементом методического обеспечения учебного процесса является подготовка учебников, учебных пособий с грифом министерства образования и УМО. Сотрудники кафедры активно и плодотворно участвуют в этом процессе. Профессор В.В. Лелевич с группой авторов подготовили учебник «Биологическая химия» (2013 г), ряд учебных пособий с грифом МО : «Биохимические особенности детского организма» (2001 г), «Нейрохимия» (2008 г.), «Основы биохимии» (2010 г.), «Биологическая химия» (2015 г.), «Обмен веществ в детском организме» (2019 г), «Биологическая химия. Сборник задач и заданий» (2019 г.), «Нейрохимия» (2020 г.).

В последнее время важным моментом функционирования университета, а значит и кафедры, является преподавание на английском языке для студентов факультета иностранных учащихся. Это подразумевает подготовку и изучение всего блока методических материалов на английском языке. С начала 2010-х годов такая работа эффективного выполнения и на кафедре биохимии. В 2012 г. были подготовлены методические рекомендации для этой части студентов, практикум для лабораторных занятий, а в 2014 г. издано пособие «Biochemistry» на английском языке. Получен гриф УМО на учебное пособие «Basics of Biochemistry» (2020 г.).

Таким образом, на кафедре биохимии ГрГМУ организация и методическое обеспечение учебного процесса соответствует динамическому развитию биохимической науки и тенденциям образовательного процесса в высшей школе. Это способствует эффективной подготовке специалистов нового типа, способных к максимальной реализации своего интеллектуального и креативного потенциала.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ВЕБ-РЕСУРСА В УЧЕБНОМ ПРОЦЕССЕ ПРИ ИЗУЧЕНИИ БИОХИМИИ

Архутич К. В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Под влиянием информатизации общества происходят существенные изменения в механизме функционирования и реализации системы образования, как среднего, так и высшего [1]. Сегодня невозможно представить университет без собственного образовательного веб-ресурса, под которым следует понимать совокупность данных, расположенных в электронном виде, имеющих обучающе-контролирующую направленность, выступающих в качестве учебно-методического сопровождения образовательного процесса и призванных сформировать у студентов навыки работы в информационном обществе [2, 3].

Так, информатизация инициирует следующие процессы:

1. совершенствование механизмов управления системой образования на основе использования автоматизированных банков данных научно-педагогической информации, информационно-методических материалов, коммуникационных сетей;
2. создание методических систем обучения, ориентированных на развитие интеллектуального потенциала обучаемого, на формирование умений самостоятельно приобретать знания, осуществлять информационно-учебную, экспериментально-исследовательскую

деятельность, разнообразные виды совместной деятельности по обработке информации;

3. создание и использование компьютерных методик контроля и оценки уровня знаний обучаемых [4].

В Гродненском государственном медицинском университете на кафедре биологической химии, студенты активно используют при обучении Moodle. Весь набор образовательно-информационных ресурсов в учебном процессе можно разделить на следующие группы:

- программно-нормативный раздел (учебная программа, календарно-тематический план лекций и занятий, расписание занятий и график консультаций и отработок);

- лекционный раздел;
- теоретический раздел (учебные пособия и практикумы);
- практический раздел (методические рекомендации к занятиям);
- раздел контроля знаний (тесты, сборник задач);
- вспомогательный раздел (интернет-ресурсы).

Преподаватель применяет веб-сайт как учебно-методическое сопровождение по дисциплине, для организации самостоятельной работы студентов, для закрепления усвоенных знаний в процессе контроля полученных знаний. Контрольные тестовые задания позволяют быстро и эффективно осуществлять контроль и оценивать знания студентов.

Одной из наиболее важных характеристик образовательного сайта является простота и удобство в использовании. Размещение материалов в Moodle дает возможность постоянно обновлять первоначальную информацию, размещать новые данные, мобильность, динамичность, простота обновления.

Основными задачами образовательного портала являются:

- общедоступность. Обеспечение доступа учащихся к образовательным продуктам, расположенным на портале.

- наглядность. Данная технология имеет огромные возможности. Образовательный портал хранит как текстовые материалы, так и презентации, что является огромным плюсом в усвоении материала учащимися.

- территориальная независимость. Поскольку образовательный сайт является общим сетевым ресурсом, доступ к нему может производиться в любое время дня и ночи в любой точке мира.

Качественный образовательный сайт и его использование при обучении открывает огромные возможности и разнообразные направления для самостоятельной деятельности и саморазвития в едином информационном образовательном пространстве [5].

Таким образом, Moodle является неотъемлемой частью процесса обучения и основан на определенной конфигурации. Конфигурация образовательного портала базируется на порталовой технологии, состоящей из шести блоков (программно-нормативный раздел,

лекционный раздел, теоретический раздел, практический раздел, раздел контроля знаний и вспомогательный раздел).

ЛИТЕРАТУРА

1. Информационные технологии в образовании : учеб. пособие для студ. высш. педагог. учеб. Заведений / И. Г. Захарова. – М. : Академия, 2005. – 192 с.
2. Волкоморов, В. А. Практика использования мобильных мультимедийных технологий в обучении студентов-журналистов/ В. А. Волкоморов // Известия Уральского федерального университета. Сер. 1: Проблемы образования, науки и культуры. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 87–91.
3. Падерин, А. В. Использование образовательного веб-ресурса в учебном процессе вуза / А. В. Падерин // Вестник Челябинского государственного педагогического университета. – 2016. – № 6. – С. 93-101.
4. Полат, Е. С. Современные педагогические и информационные технологии в системе образования : учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / Е. С. Полат, М. Ю. Бухаркина. – М. : Академия, 2007. – 368 с.
5. Мицель, А. А. Дистанционное образование как составляющая процесса формирования единого образовательного пространства / А. А. Мицель, Е. В. Молнина // Открытое образование. – 2006. – № 2. – С. 59-65.

ОСОБЕННОСТИ ИЗУЧЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БАКТЕРИЙ НА МЕДИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ

Горецкая М. В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

На кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии ГрГМУ биохимические свойства бактерий изучаются на лечебном, педиатрическом, медико-психологическом, медико-диагностическом факультетах, а также на факультете иностранных учащихся.

Практически на всех факультетах изучение особенностей биохимических свойств бактерий носит демонстративный характер (для студентов медико-психологического факультета – ознакомительный вариант, для студентов других факультетов – детальный разбор). На медико-диагностическом факультете каждый студент имеет еще возможность отработать проведение основных методик.

Для решения практических задач на занятии, при проведении диагностики, студент выявляет определенные свойства бактерий, чтобы определить их род и/или вид.

Известно, что наличие определенных ферментов является таксономическим признаком, характерным для конкретного рода микроорганизмов, или же вида, или варианта (биовара), поскольку это достаточно стабильный признак. В связи с этим изучение биохимических свойств широко используется при идентификации бактерий [1].

На первом этапе студенты медико-диагностического факультета засевают патологический материал (например, при изучении энтеробактерий) на дифференциально-диагностические среды. В состав этих сред, наряду с питательным агаром, входит лактоза и индикатор. Если бактерии способны ферментировать лактозу, pH среды смещается в кислую сторону и индикатор окрашивает колонию в соответствующий цвет. В Беларуси наиболее распространены среды Эндо, Левина и Плоскирева. Среда Эндо (*Endo Agar*) содержит индикатор основной фуксин, обесцвеченный сульфитом натрия. Лактозопозитивные колонии на среде Эндо – красные, а лактозонегативные колонии – бесцветные. Среда Левина (*Eosin Methylene Blue Agar, Levine*) содержит K_2HPO_4 , метиленовый синий и эозин. Лактозопозитивные колонии на среде Левина – насыщенного синего цвета. Лактозонегативные – бесцветные. Среда Плоскирева (аналог – *MacConkey Agar*) содержит, кроме лактозы и индикатора (нейтрального красного), еще и бриллиантовый зеленый, соли желчных кислот, минеральные соли. Лактозопозитивные колонии на среде Плоскирева – красные, а лактозонегативные колонии – бесцветные [1, 2, 3].

На втором этапе изучения биохимических свойств бактерий, отобранную для дальнейшей работы колонию, студенты засевают на среды накопления и первичной дифференциации. Эти среды содержат несколько субстратов, по отношению к которым определяется ферментативная активность изучаемой бактериальной культуры, кроме того, эти среды формируются в пробирки так, чтобы получился участок со столбиком и участок скошенного агара. Студенты засевают исследуемую колонию в столбик уколом, а на скошенную часть среды – плотным штрихом. Среда Рессела содержит глюкозу и лактозу. Если культура ферментирует только глюкозу, не ферментируя лактозу, то студенты регистрируют изменения цвета только столбика, без изменения цвета скошенной части. Бактерии, сбраживающие глюкозу и лактозу, вызывают подкисление среды во всей пробирке (изменяется цвет и в столбике, и в скошенной части) [2]. Если бактерии при ферментации углеводов образуют газ (например, H_2 , CO_2), то студенты смогут увидеть разрывы среды или скопление газа на дне пробирки, приподнимающее весь столбик агара.

Среда Клингера содержит не только глюкозу и лактозу, но и ингредиенты, позволяющие определить наличие сероводорода [2]. В анаэробных условиях, в кислой среде под действием фермента бактерий тиосульфат восстанавливается в сульфит с выделением значительного количества сероводорода, представляющего собой бесцветный газ. Для его обнаружения в среду в качестве индикатора добавляют соли железа,

которые вступают в реакцию с сероводородом, образуя сульфит железа [1]. Студенты регистрируют нерастворимый преципитат черного цвета.

Среда Олькеницкого по составу аналогична среде Клигера, но в нее вводится еще и мочевины (с индикатором щелочения, так как при ферментации мочевины образуется аммиак). Студенты засевают исследуемую культуру среду уколом в столбик и штрихом по скошенной части. При ферментации бактериями мочевины среда приобретает насыщенно малиновый цвет [1, 3].

На третьем этапе студенты изучают сахаролитические свойства выделенной культуры, используя малый или большой пестрый ряд Гисса. В малый ряд Гисса входят глюкоза, лактоза, маннит, мальтоза и сахароза. В большой пестрый ряд Гисса входят еще и другие углеводы, и спирты, например, арабиноза, рамноза, сорбит, дульцит и т.д. Исследуемую культуру берут на кончике петли в очень небольшом количестве и засевают уколом, не касаясь дна пробирки. О наличии карбогидраз, расщепляющих углеводы до кислоты, свидетельствует изменение pH среды в кислую сторону и изменение цвета питательной среды. [2, 3].

При изучении протеолитических свойств бактериальной культуры, студенты засевают ее на среды с белковыми субстратами (желатин, пептон и др.). Если бактерии обладают протеолитической активностью, они будут разжижать столбик желатина. Следует отметить, что при идентификации некоторых видов значение имеет, как именно разжижается желатин (послойно, перевернутой елочной, воронкой и т.п.). Бактерии, не обладающие протеолитической активностью, желатин не разжижают.

У микроорганизмов, обладающих протеолитической активностью, при утилизации белкового субстрата может образовываться индол. Студенты засевают культуру в мясопептонный бульон или пептонную воду с добавлением триптофана. Бактерии, синтезирующие триптофаназу, расщепляют триптофан образуя индол, пировиноградную кислоту и аммиак. Под пробку данной пробирки помещают фильтровальную бумагу, пропитанную щавелевой кислотой. Если бактериальная культура продуцирует индол, то студенты регистрируют покраснение нижней части бумаги. Если индол не продуцируется – бумага остается бесцветной. Помимо этого, существует еще способ Эрлиха. Столбик агара студенты засевают уколом, после появления роста поверхность среды заливается реактивом Эрлиха. При наличии индола реактив изменяет окраску (взаимодействуя с диметиламинобензальдегидом, образуется соединение красного цвета). В отрицательной пробе – остается бесцветным [1, 2].

У бактерий, обладающих протеолитической активностью, при утилизации белкового субстрата может образовываться аммиак. Для его выявления под пробку пробирки с засеянной питательной средой студентам необходимо поместить лакмусовую бумагу так, чтобы она не касалась поверхности среды. При образовании аммиака студенты регистрируют посинение лакмусовой бумаги.

Для идентификации выделенной бактериальной культуры необходимо определить, продуцирует ли она конкретные ферменты. Например, для определения каталазной активности студенты вносят культуру в каплю перекиси водорода на предметном стекле. Каталаза, продуцируемая бактериями, разлагает перекись водорода на воду и кислород. Студенты регистрируют появление пузырьков. Если у бактерий каталаза отсутствует, то пузырьки не образуются.

Таким образом, благодаря детальному разбору биохимических свойств бактерий, с возможностью проведения ряда методик на практике мы повышаем уровень подготовки студентов, будущих врачей диагностов. В этом отношении существенно возрастает необходимость в базовых знаниях биохимических реакций, которые студенты изучают на кафедре биологической химии. В частности, эффект Л. Пастера, который входит в перечень необходимых знаний при изучении углеводного обмена, широко цитируется в курсе микробиологии. Очевидно, что существует необходимость синхронизации определенных методических подходов и, возможно, выпуск сотрудниками двух кафедр соответствующих методических пособий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медицинская микробиология. Практикум: учебное пособие для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1-79 01 04 «Медико-диагностическое дело». Гриф МО/ А.И. Жмакин, М.В. Горецкая. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – 174с.

2. Микробиология: учебное пособие для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1-79 01 04 «Медико-диагностическое дело». Гриф УМО / А.И. Жмакин, М.В. Горецкая. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – 468 с.

3. Микробиология: рабочая тетрадь для студентов, обучающихся по специальности 1-79 01 04 «Медико-диагностическое дело» / А.И. Жмакин, М.В. Горецкая. – Гродно : ГрГМУ, 2019. – 126 с.

ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ В ВЫСШЕЙ ШКОЛЕ

Гутько А. Г.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Подготовка высокоспециализированных кадров в вузах направлена, с одной стороны, на повышение уровня профессиональных качеств, культуры мышления, а с другой стороны, на развитие личностных качеств и ряда определенных способностей, которые могут быть полноценно и эффективно сформированы в результате сочетания различных видов обучения [1].

Интенсивное развитие таких дисциплин, как биологическая химия, молекулярная биология, а также внедрение новых лабораторных технологий, в клиническую практику, требует адаптации учебного процесса. Достичь этого, можно, лишь своевременно обновляя весь учебно-методический комплекс, начиная с планов и учебных программ, также, лекционного материала и форм проведения практических занятий, внедрения особых методов преподавания, особенно для запоминания сложного материала.

Преподавание биохимии в ВУЗах является актуальным вопросом, так как тематика данной дисциплины, включена в образовательные программы I II ступени высшего образования и дополнительного образования взрослых, при общей подготовке не только медицинских работников, но и биологов, фармацевтов, биотехнологов, биологов и химиков.

В УО «Гродненский государственный медицинский университет» вопросы по клинической биохимии включены в программу одного из курсов повышения квалификации – «Клиническая лабораторная диагностика». Данный курс предназначен для повышения квалификации врачей-специалистов терапевтического профиля, врачей лабораторной диагностики, преподавателей учреждений образования системы здравоохранения.

Обновление рабочих программ по клинической биохимии и клинической лабораторной диагностике осуществляется с учетом принципа элективности. Содержание образовательных программ составляется с учетом профильных особенностей для различных факультетов, при получении высшего образования.

Преподаватели кафедры клинической лабораторной диагностики и иммунологии нашего ВУЗа отмечают высокий уровень интереса студентов и слушателей факультета повышения квалификации к получению современной информации по вопросам клинической биохимии и клинической лабораторной диагностики, в связи с отражением востребованности этих знаний в практической медицине. В первую очередь, это связано с быстрым развитием лабораторной медицины и появлением новых методов диагностики в практической медицине.

Для достижения поставленной цели постоянно решаются следующие задачи:

- создаются условия, необходимых для развития у студентов творческих способностей;
- внедряются эффективные методы контроля обучения данной дисциплины;
- развивается у студентов интерес к дисциплине «Клиническая биохимия», «Клиническая лабораторная диагностика», «Современные аспекты клинической лабораторной диагностики»;
- расширяется общий интеллектуальный уровень развития

студентов;

- исследуются влияния индивидуальных методов преподавания клинической биохимии на качество обучения студентов.

Для студентов лечебного факультета, на кафедре клинической лабораторной диагностики и иммунологии, УО «Гродненский государственный медицинский университет», проводятся факультативы для студентов не только медико-диагностического факультета, но и лечебного – для студентов 3 курса, лечебного факультета – факультатив «Современные аспекты клинической биохимии», для студентов 4 курса, лечебного факультета – факультатив «Основы клинической лабораторной диагностики»; для слушателей факультета иностранных учащихся, с английским языком обучения – курс по выбору – «Современные аспекты клинической лабораторной диагностики». Таким образом, наличие курсов дополнительного образования

Акцентирует значимость и научную направленность клинической биохимии, способствуя углублению и расширению знаний студентов и слушателей факультета повышения квалификации по выбранному ими направлению для дальнейшей профессиональной деятельности.

С первых дней функционирования кафедры клинической лабораторной диагностики и иммунологии, студенты активно принимают участие в студенческом научном кружке. Под руководством сотрудников кафедры, публикуются студенческие научные материалы в сборниках конференций, статьи в научных журналах; подаются работы на Республиканский конкурс студенческих научных работ, в секции по клинической и фундаментальной медицине.

На занятиях со студентами и курсантами активно используются кафедральные учебные пособия, также предоставляется информация на электронных носителях, и обучение в системе «Moodle». При использовании электронных обучающиеся приобретают следующие навыки и умения: изучают свойства биологически активных веществ; описывают результаты собственных наблюдений, подготавливая материал для исследований и выполняя вычисления, во время научно-исследовательских работ; представляют свои результаты в виде таблиц и графиков; интерпретируют полученные результаты и делают соответствующие выводы; участвуют в дискуссии.

Использование разнообразных приемов преподавания позволяет разнообразить процесс обучения и сделать его более разнообразным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andrusenko S. F., Denisova E. V., Fil' A. A. i dr. Innovacionnye formy, tekhnologii i metody obucheniya v sisteme obrazovaniya (Innovative forms, technologies and methods of teaching in the education system): monografiya. Saint-Louis, MO: Publishing House «Science & Innovation Center», 2013. 492 p.

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПРЕПОДАВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ

**Коневалова Н.Ю., Фомченко Г.Н., Марцинкевич А.Ф., Головки Е.С.,
Козловская С.П., Орлова Л.Г., Куликов В.А., Телепнева Е.Ю.,
Буянова С.В., Гребенников И.Н., Тихон Т.В., Яцкевич В.В.**

*УО «Витебский государственный медицинский университет»
г. Витебск, Республика Беларусь*

Приоритетными направлениями деятельности ВГМУ являются: трансформация образовательного процесса в условиях перехода к цифровой экономике, интеграция университета в международное научно-образовательное пространство и повышение его конкурентоспособности, развитие ресурсного потенциала, внедрение в образовательный процесс концепции «Университет 3.0».

Повышение качества образовательного процесса, эффективность практико-ориентированной подготовки обучающихся на кафедре общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК по преподаваемым дисциплинам в настоящее время неразрывно связаны с применением современных информационных технологий. Задачей кафедры является постоянное повышение качества научно-методического и информационного обеспечения образовательного процесса за счет использования потенциала образовательной коммуникации и виртуальной среды.

Преподавание биологической химии на 3 курсе фармацевтического факультета заочной формы получения образования в зимнюю сессию 2019-2020 уч.г. проходило согласно учебному плану дисциплины. Было прочитано 6 аудиторных лекций, проведено 6 лабораторных занятий, экзаменационное компьютерное тестирование и устное собеседование.

В связи с пандемией SARS-CoV2 обучение студентов в зимнюю сессию 2020-2021 уч.г. проходило в смешанном формате через систему дистанционного обучения кафедры. Электронный учебно-методический комплекс дисциплины «биологическая химия» для студентов 3 курса фармацевтического факультета заочной формы получения образования включал: веб-лекции, презентации лекционного курса, в том числе с аудиосопровождением по некоторым темам, он-лайн тесты к лабораторным занятиям в соответствии с календарным планом дисциплины, экзаменационные компьютерные тесты. Проведение занятий осуществляли с использованием приложения для видеоконференций Zoom. Степень подготовки и усвоения полученных знаний контролировали путем устного опроса и выполнения тестов в он-лайн режиме. Таким образом, было проведено 6 лабораторных занятий, экзаменационное компьютерное тестирование в режиме он-лайн на платформе Moodle [1] и экзамен в виде устного собеседования на базе нашей кафедры.

Целью нашего исследования был анализ результатов изучения различных тем по дисциплине «биологическая химия», а также их взаимосвязи с оценкой на экзамене (устное собеседование).

Статистическую обработку полученных результатов обучения 24 студентов фармацевтического факультета с заочной формой получения образования (по 12 человек в каждом учебном году) выполняли при помощи пакета прикладных программ R. Так как исследуемые признаки имели нормальное распределение (согласно W-критерия Шапиро-Уилка с поправкой Уэлча, p -значение $< 0,05$), для парного сравнения использовался t -критерий Стьюдента, для корреляционного анализа – метод Пирсона. Графическая вероятностная модель сети доверия Байеса [2] построена с использованием пакета *bnlearn*. Данные представлены в формате *Среднее $\pm$ стандартное отклонение*. Различия считали статистически значимыми при p -значении $< 0,05$.

Таким образом, были проанализированы результаты выполнения контрольных заданий после изучения соответствующих тем. Было показано, что успешное усвоение темы «Белки. Ферменты» положительно коррелирует с темой «Обмен углеводов» ($r = 0,67$, рисунок 1).

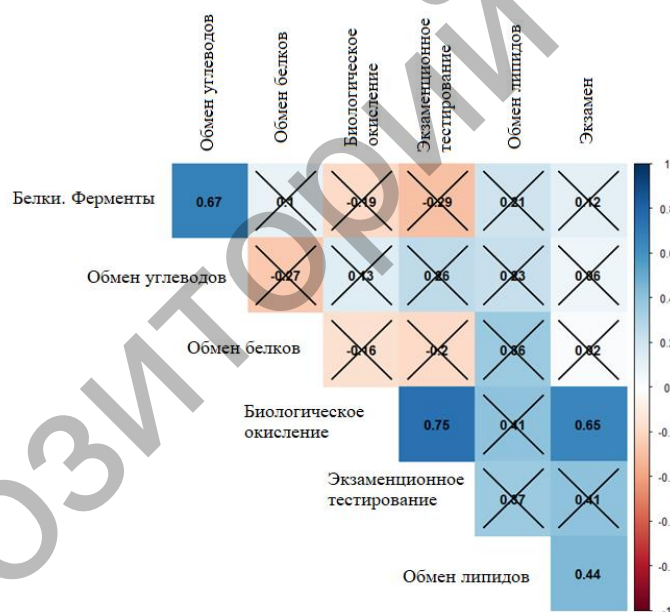


Рисунок 1 - Корреляционная матрица результатов прохождения соответствующих контрольных заданий в системе Moodle

Результаты выполнения заданий модуля «Биологическое окисление» и экзаменационного тестирования также были взаимосвязаны ($r=0,75$). Вместе с тем примечательно, что из всех изученных тем итоговая оценка на устном экзамене коррелировала только с разделами «Биологическое окисление» и «Обмен липидов» ($r=0,65$ и $0,44$ соответственно).

Также следует отметить, что корреляционный анализ не предоставляет сведений о причинно-следственных связях, которые могут

быть проанализированы при помощи построения графической вероятностной модели (рисунок 2).

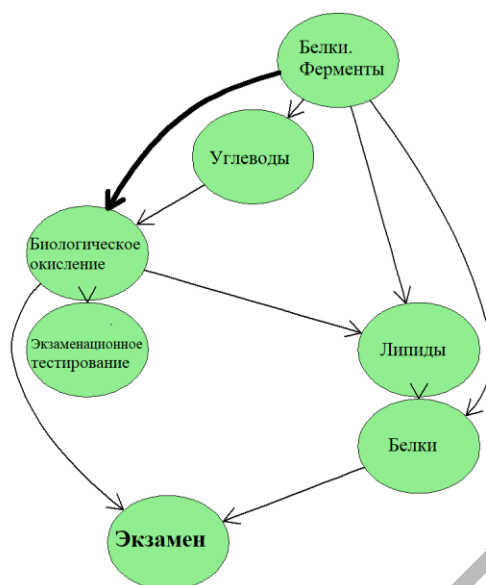


Рисунок 2 - Графическая вероятностная модель взаимосвязи оценок.

Полученная модель показала, что наибольшее влияние на экзаменационную оценку имеют темы, посвященные обмену белков и биологическому окислению. Примечательно, что успешность усвоения последней в значительной степени связана с материалом о ферментах и углеводном обмене. Тема «Белки. Ферменты» также положительно влияет на изучение всех видов метаболизма – углеводов, липидов и белков.

Настоящая работа является пилотным исследованием, которое, тем не менее, может предоставить сведения о сложностях в изучении материала, в некоторой степени показать логические цепочки, связывающие различные темы и помочь в конечном итоге сформировать комплексный и системный подход к преподаванию биологической химии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Система дистанционного обучения ВГМУ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://do2.vsmu.by>. – Дата доступа: 01.04.2021.
2. Nelsen, T. D. Bayesian Networks and Decision Graphs / T. D. Nelsen, F. Verner Jensen // Information Science and Statistics, 2007. – 448 p.

ОРГАНИЗАЦИЯ ИЗУЧЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ «БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ» В ФОРМАТЕ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ

**Коневалова Н.Ю., Фомченко Г.Н., Марцинкевич А.Ф.,
Козловская С.П., Орлова Л.Г., Куликов В.А., Телепнева Е.Ю.,
Головко Е.С., Тихон Т.В., Буянова С.В., Гребенников И.Н.,
Яцкевич В.В.**

*УО «Витебский государственный медицинский университет»
г. Витебск, Республика Беларусь*

Пандемия новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV, SARS-CoV2) затронула абсолютно все аспекты существования человечества, исключением не стала и сфера образования. Обучение студентов нашего университета с апреля 2020 года было перенесено в формат дистанционного. Так как в указанных условиях основным каналом коммуникации являлась сеть Интернет, впервые за историю педагогики преподавателям пришлось в действительности столкнуться с тем, какую роль на практике играют информационные технологии. Системы управления обучением (англ. learning management systems, LMS), программы видеоконференций, интернет-мессенджеры воспринимались ранее как вспомогательные средства, но внезапно стали основным инструментом.

Кафедра общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет» традиционно использовала систему управления обучением в основном для хранения информационных материалов (лекций, учебных пособий, нормативных документов дисциплины), а средства контроля знаний были представлены относительно узко. Однако в течение короткого промежутка времени LMS стала связующим звеном между преподавателем и студентами, а затем заняла центральную роль. О практике организации изучения дисциплины «биологическая химия» в формате дистанционного обучения и пойдет речь в настоящей работе.

Главным элементом дистанционного обучения является специализированное программное обеспечение, система управления обучением. Существует достаточно большой ассортимент LMS, отличающихся ценой (наряду с коммерческими проектами имеются и бесплатные аналоги), функциональными возможностями и задачами. В нашем случае была использована бесплатная LMS Moodle [1], имеющая большое сообщество русскоязычных пользователей, нетребовательная к техническим характеристикам сервера и легкая в настройке. Раздел кафедры в системе Moodle содержал обновляющуюся в реальном времени информацию о расписании занятий, календарном плане и был дополнительно расширен вспомогательными материалами.

Проведение занятий осуществляли с использованием приложения для видеоконференций Zoom, в то время как адреса ссылок для входа в

комнату преподавателя хранились в системе Moodle. Во избежание трудностей технического плана каждый преподаватель имел сгенерированную на постоянной основе ссылку, а функция «Зала ожидания» отключалась – таким образом при форс-мажорных обстоятельствах, например, при невозможности проведения занятия преподавателем, любой из сотрудников мог войти в его комнату и проконсультировать студентов о дальнейших действиях. Использование постоянных ссылок не требует создания последовательности запланированных конференций и их постоянного обновления в системе Moodle, но может быть уязвимо для доступа к занятию посторонних, возможно, имеющих злой умысел. Так как ссылки Zoom [2] размещались в LMS, снабженной авторизацией, риск такого события был снижен до минимального.

Любые изменения в структуре занятий студенты могли видеть посредством объявлений, функционировал встроенный форум и электронная почта.

Немаловажным аспектом успешной самостоятельной работы студентов являлось и то, что абсолютное количество материалов дисциплины было переведено в электронную форму. С данной целью была приобретена лицензия на программное обеспечение iSpring Suite [3], позволяющее перевести электронные документы в интерактивную форму. Так, например, лекционные презентации (учебные пособия) из привычного формата Microsoft PowerPoint (Word) были сконвертированы в формат HTML5, адаптированный для воспроизведения на мобильных устройствах и персональных компьютерах.

Кроме того, на основе встроенных функций LMS Moodle были созданы так называемые «веб-лекции», содержащие элементы программируемого обучения. В состав «веб-лекций» входят блоки теоретической информации, перемежающиеся блоками контроля знаний, причем переход к следующему информационному блоку возможен лишь только в случае корректного ответа на приведенные вопросы. Таким образом, достигалось не только предоставление формальной возможности студенту самостоятельной работы, но и автоматический контроль.

По техническим причинам устный опрос не всегда был возможен, для контроля знаний студентов использовались в том числе и компьютерные тесты. Проверка усвоенного материала осуществлялась с помощью модуля iSpring QuizMaker, причем выходной тест формировался в формате SCORM, приемлемом для LMS Moodle, что позволяло максимально использовать преимущества обоих инструментов, фактически нивелируя их недостатки.

Важной особенностью QuizMaker является возможность создания не только тестов с множественным выбором, но и закрытых тестов в форме эссе, заданий с определенной долей интерактивности – необходимости заполнения пропусков в тексте, выбора верной последовательности,

перетаскивания объектов (что может быть очень удобно при изучении метаболических путей). Разнообразие тестовых заданий не только позволяло более глубоко выполнять контроль знаний, но и повышало вовлеченность студентов.

Количество информации, которым во время дистанционного обучения оперировал штат сотрудников кафедры значительно превышал емкость телефонных звонков, поэтому для коммуникаций активно использовались интернет-мессенджеры, например, был создан чат в Viber [4], в котором своевременно предоставлялась информация об изменениях в расписании, распоряжениях администрации, а также происходил обмен опытом и взаимопомощь.

Поток информационных процессов схематично представлен на рисунке 1.

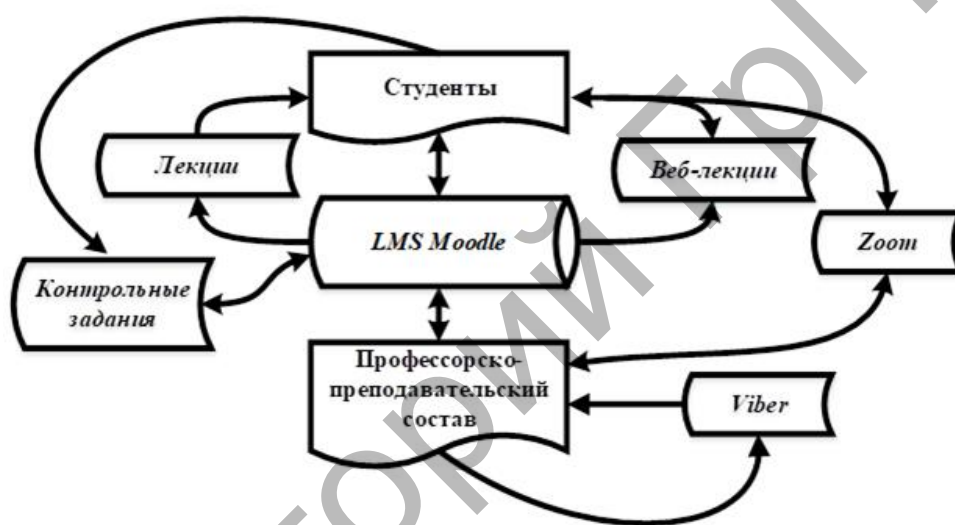


Рисунок 1 - Блок-схема организации дистанционного обучения

Время, проведенное в период дистанционного обучения определенно нельзя назвать лёгким, однако полученный опыт является действительно неоценимым. Кроме того, было написано более тысячи вопросов входного контроля, созданы новые и тщательно проработаны существующие лекционные материалы, введены в эксплуатацию интерактивные пособия, а штат кафедры сплотился и приобрел чувство братского плеча.

Все наработки успешно внедрены в учебный процесс по завершении дистанционного обучения и продолжают развиваться.

ЛИТЕРАТУРА

1. Moodle - Open-source learning platform [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://moodle.org>. – Дата доступа: 01.04.2021.
2. Видеоконференции, веб-конференции, вебинары, демонстрация экрана [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://zoom.us>. – Дата доступа: 01.04.2021.

3. Программы для дистанционного обучения iSpring [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://ispring.ru>. – Дата доступа: 01.04.2021.

4. Viber [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://viber.com>. – Дата доступа: 01.04.2021.

РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ ПОДАЧИ ЛЕКЦИОННОГО МАТЕРИАЛА ПРИ ИЗУЧЕНИИ ДИСЦИПЛИНЫ «БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ»

**Коневалова Н.Ю., Фомченко Г.Н., Марцинкевич А.Ф., Тихон Т.В.,
Телепнева Е.Ю., Головки Е.С., Козловская С.П., Куликов В.А.,
Орлова Л.Г., Буянова С.В., Гребенников И.Н., Яцкевич В.В.**

УО «Витебский государственный медицинский университет»

г. Витебск, Республика Беларусь

Тенденции развития высшего медицинского образования диктуют необходимость пересмотра подходов к организации образовательного процесса. Учитывая уровень современных информационно-коммуникационных технологий, активное их использование может не только повысить вовлеченность студентов в образовательный процесс, но и улучшить качество обучения. Исторически передача информационного материала осуществлялась лекторами устно, однако с начала XXI века доступность технических средств обучения позволила активно внедрить чтение мультимедийных лекций. Вполне закономерным является использование более сложных и более гибких электронных средств обучения, выводящих преподавание на качественно иной уровень.

Тем не менее, устное чтение лекций является неотъемлемым элементом обучения, который, по мнению авторов, может быть расширен за счет использования электронных ресурсов, но не заменен ими. Вместе с тем в настоящий момент информация представляется в комбинированном виде, сочетая, таким образом, все доступные виды подачи лекционного материала. В доступной периодической печати по проблемам высшей школы широко обсуждаются вопросы преподавания с учетом современных информационных технологий, которые стремительно развиваются [1-3].

С нашей точки зрения, изучение фундаментальной дисциплины «биологическая химия» является сложным и трудоемким процессом для студентов медицинских учреждений высшего образования, так как требует усвоения большого объема теоретического материала, заучивания формул и умения писать биохимические циклы, понимания взаимосвязей процессов метаболизма. В процессе преподавания дисциплины биологическая химия используется весь традиционный набор средств обучения (аудиторные лекции, лабораторные, семинарские, итоговые занятия). Одной из ведущих форм организации обучения в высшей школе, представляющей собой форму устного изложения учебного материала, является аудиторная лекция. На нашей кафедре используются следующие

варианты изложения теоретического материала: классическая аудиторная лекция с использованием презентаций Power Point (с последующим размещением данной лекции в электронном виде), аудио-лекция (презентация с аудио для мобильных устройств), и веб-лекции. Все они размещены в Системе дистанционного обучения (СДО) кафедры [4]. После изучения каждого отдельного компонента веб-лекции студенту предлагается ответить на вопросы по данному разделу, правильные ответы позволяют перейти к следующей главе. При подготовке к занятиям студенты могут использовать все виды лекционного материала.

Таким образом, целью данной работы является изучение особенностей использования электронных ресурсов в организации образовательного процесса по дисциплине «биологическая химия» на кафедре общей и клинической биохимии с курсом ФПК и ПК.

Для выполнения поставленной задачи нами было проведено анкетирование, в котором участвовало 116 студентов 2 курса лечебного факультета, результаты которого представлены ниже. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку полученных результатов выполняли при помощи пакета прикладных программ R. Для сравнения частот встречаемости признаков использовался критерий χ^2 Пирсона. Данные представлены в формате *Количество наблюдений/Размер выборки (доля наблюдений в процентах)*, 95% ДИ: 95% доверительный интервал. Различия считали статистически значимыми при p -значении $< 0,05$.

1. На вопрос об основных трудностях, возникающих при использовании информационных технологий в СДО кафедры, ответы были неоднозначными (рисунок 1). Однако у большинства опрошенных проблем не возникает (67%).

2. На вопрос о необходимости аудиторного чтения лекций большинство (75/116 (64,66%), 95% ДИ: 55,24% - 73,31%, p -значение = 0,0016) студентов ответили, что считают предпочтительным размещение презентаций лекций в системе СДО без аудиторного чтения.

3. Большинство студентов (100/113 (88,50%), 95% ДИ: 81,13% - 93,73%, p -значение $< 0,001$) отмечает, что использование веб-лекций и аудио-лекций (презентации с аудио для мобильных устройств), размещенных на странице кафедры в СДО, облегчает подготовку к занятиям.

4. Большинство студентов (87/114 (76,32%), 95% ДИ: 67,44% - 83,78%, p -значение $< 0,001$) считает необходимым наличие аудиокomentarиев к слайдам лекций (презентаций).

5. Также большинство опрошенных (86/114 (75,44%), 95% ДИ: 66,49% - 83,02%, p -значение $< 0,001$) считает, что контрольные вопросы после изучения отдельного блока веб-лекций не нужны.

6. Вместе с тем также большинство (47/63 (74,60%), 95% ДИ: 62,06% - 84,73%, p -значение $< 0,001$) обучающихся считает контрольные вопросы

после отдельного блока лекций необходимыми для закрепления пройденного материала.

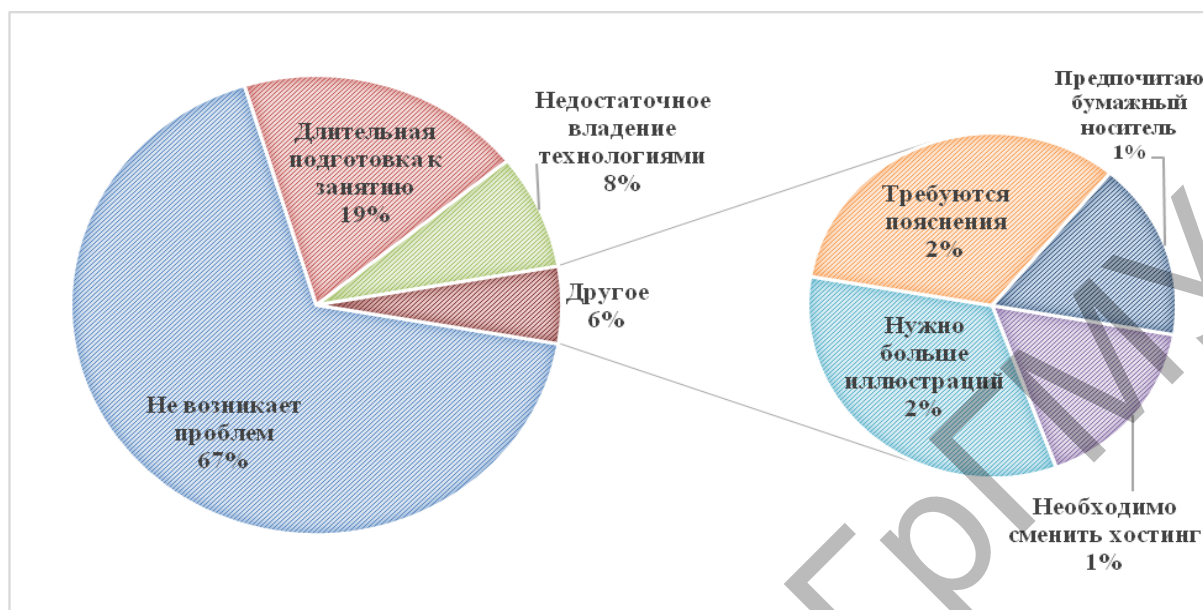


Рисунок 1 - Основные трудности, возникающие у студентов при работе с системой дистанционного обучения

7. На вопрос об использовании материалов, размещенных на странице кафедры в СДО, были получены следующие ответы: используют при подготовке к каждому занятию 35/113 (30,97%), 95% ДИ: 22,61% - 40,36% студентов; обращаются 1-2 раза в месяц – 57/113 (50,44%), 95% ДИ: 40,88% - 59,98%; не используют – 12/113 (10,62%), 95% ДИ: 5,61% - 17,82%; используют только для получения зачета 9/113 (7,96%), 95% ДИ: 3,71% - 14,58%.

Применение электронных средств обучения дает возможность студенту закрепить знания, делает подачу информации более запоминающейся и наглядной, облегчает подготовку к занятиям, а также позволяет приобрести навыки осмысления и расширения кругозора. Вместе с тем, среди опрошенных студентов мнение о предпочитаемых разновидностях подачи лекционного материала не было однородным, что подтверждает важность каждого из них.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимонина, И. В. Мультимедийная лекция как современная форма управления учебным процессом в вузе / И. В. Тимонина // Педагогика высшей школы. – 2017. – № 2 (8). – С. 131-134.
2. Никишина, В. Б. Технология создания видеолекций: мифы и реальность / В. Б. Никишина, И. В. Запесоцкая, А. А. Кузнецова // Современ. пробл. науки и образования. – 2017. – № 4. – С. 139.

3. Свистунов, А.А. Интерактивные эффекты видеолекций в пространстве электронного обучения в высшей школе / А. А. Свистунов, В. Б. Никишина, А. А. Кузнецова // Проф. образование в России и за рубежом. – 2017. – № 3 (27). – С. 136–142.

4. Система дистанционного обучения ВГМУ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://do2.vsmu.by>. – Дата доступа: 01.04.2021.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ МЕЖДУНАРОДНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ БЕЛОРУССКИХ УЧЁНЫХ ПО АКТУАЛЬНЫМ ПРОБЛЕМАМ БИОХИМИИ

Королёв П.М.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь*

Самый современный и быстрый способ ознакомить научное сообщество с результатами своей деятельности - это публикации в научных изданиях. В настоящее время все более востребованными становятся международные публикации, так как они позволяют напрямую общаться с мировым научным сообществом, делиться своими достижениями и узнавать о новых исследованиях. Публикации в международных научных журналах – это одно из приоритетных направлений в деятельности учёных, в формировании международного имиджа учреждения науки и образования [1, 2].

Цель исследования - отразить публикационную активность белорусских учёных в области фундаментальных и прикладных аспектов биохимии с использованием количественного анализа научных публикаций, цитируемых в международной базе данных PubMed за период с 1977 г. (первые публикации по теме исследования) по март 2021 г.

Ключевые слова для поиска информации: biochemistry, Belarus.

Англоязычная текстовая база данных медицинских и биологических публикаций PubMed создана Национальным центром биотехнологической информации на основе раздела «Биотехнология» Национальной медицинской библиотеки США в 1996 году. PubMed документирует более 5620 биомедицинских журналов, изданных в США и во всем мире, содержит более 32 миллионов ссылок на биомедицинскую литературу из MEDLINE, научных журналов и онлайн-книг. База данных PubMed входит в международные реферативные базы данных, является одним из важных источников получения наукометрических данных для проведения оценочных исследований публикационной активности авторов [3, 4].

Результаты проведенного количественного анализа в указанной базе данных за весь период исследования представлены в таблице.

Таблица – Публикационная активность белорусских биохимиков по годам

Годы	1977-1989	1990-1999	2000-2009	2010-2019	2020-2021*)
Количество публикаций	6	95	175	163	47

Примечание: 2021 г.*) – по март месяц включительно.

Анализ представленных в таблице данных показал, что всего по теме исследования выявлено 486 цитируемых в MEDLINE научных публикаций, при этом 192 научные работы (41%) опубликованы за последние 10 лет, что свидетельствует о возрастании публикационной активности авторов в последние годы.

Из общего количества цитируемых научных публикаций непосредственно авторству белорусских учёных принадлежат 52 работы (11%). В соавторстве со специалистами из ближнего и дальнего зарубежья опубликовано 434 статьи (89%).

В зарубежных профильных научных журналах, перечень которых охватывает более 90 наименований, было опубликовано 428 статей, что составляет 88% от их общего количества, 12% работ опубликовано в иных научных изданиях.

Обеспеченность доступа к указанным публикациям в Интернете: аннотации – 464, полнотекстовые версии – 403, в том числе со свободным доступом – 127.

Отрадно отметить, что 432 (89%) из цитируемых публикаций белорусских биохимиков представлены на английском языке, который в настоящее время является наиболее распространённым языком международного общения, при этом следует подчеркнуть, что более 90% научных журналов, пользующихся авторитетом в мире, печатаются на английском языке.

На русском языке опубликовано 52 работы (11%), единичные работы представлены на немецком, французском, испанском и польском языках.

Количество публикаций по объектам исследования: человек – 215, экспериментальные исследования на животных – 202.

В общем количестве цитируемых работ, охватывающих широкий спектр фундаментальных и прикладных аспектов биохимии, представлены работы по следующим направлениям:

клинические испытания – 13

мета-анализ – 2

рандомизированные контролируемые исследования – 2

обзоры – 20

систематические обзоры – 1

мультицентрические исследования – 3

альтернативная (нетрадиционная) медицина -51
междисциплинарные исследования - 96
контролируемые клинические исследования – 7
сравнительные исследования – 37.

В базе данных PubMed цитируются 192 тематические публикации с участием белорусских учёных, выполненных по ряду актуальных аспектов биохимии при научно-исследовательской поддержке (гранты) правительства США, а также 37 публикаций - с поддержкой Национального института здоровья США, который является основным центром правительства США, ответственным за исследования проблем здравоохранения и биомедицины.

Анализ результатов проведенного исследования показал, что наиболее активное участие в процедуре международных публикаций принимали участие многие научные учреждения Национальной академии наук Беларуси, учреждения Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 4 государственных медицинских университета страны (Белорусский, Витебский, Гомельский и Гродненский), а также Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Наибольшее количество цитируемых публикаций принадлежит сотрудникам научных и образовательных учреждений Минска (279), Гродно(159) и Гомеля (30).

Очень обширна география публикаций. За исследуемый период времени работы белорусских учёных по актуальным проблемам биохимии публиковались в более чем в 80 странах Европы, Азии, Австралии, Африки, Северной и Южной Америк.

На основании количественного анализа научных публикаций, цитируемых в авторитетной международной базе данных PubMed за период 1977-2021 гг., можно констатировать, что белорусские учёные внесли ощутимый вклад в достижения мировой биохимической науки и продемонстрировали стремление к интеграции в международное научное сообщество.

Наиболее высокая публикационная активность белорусских учёных в области фундаментальных и прикладных аспектов биохимии отмечена в последние 10 лет, что является подтверждением интенсивного развития биохимической науки и смежных дисциплин в Республике Беларусь.

Приведенная в работе информация может быть полезна для биохимиков и учёных других специальностей, заинтересованных вопросами публикационной активности белорусских авторов в международных научных изданиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евразийский Союз учёных. Научные публикации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://euroasia-science.ru/nauchnye-publikacii/> – Дата доступа: 10.04.2021.

2. Евразийский Союз учёных. Международные научные публикации [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://euroasia-science.ru/mezhdunarodnyie-nauchnyie-publikatsii/> – Дата доступа: 08.04.2021.

3. Публикации в зарубежных журналах, включенных в международные базы цитирования [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.aspirans.com/publikatsii-v-zarubezhnykh-zhurnalakh-vklyuchenykh-v-mezhdunarodnye-indeksy-tsitirovaniya#/> – Дата доступа: 04.04.2021.

4. PubMed. US National Library of Medicine. National Institutes of Health [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> – Дата доступа: 02.04.2021.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЛАБОРАТОРИИ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ В СТАЦИОНАРЕ

Кузнецов О.Е., Горчакова О.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь*

Одно из основных требований оказания неотложной хирургической помощи – обеспечение круглосуточного лабораторного обследования пациента для поддержки всех этапов лечебного процесса с быстрым (не более 30 минут, а зачастую и не более 5–7 мин) выполнением исследований. Данное условия способствовало появлению области клинической лабораторной диагностики – «лаборатории неотложного анализа». Главной задачей является выполнение неотложных («cito») лабораторных тестов для контроля состояния гомеостаза в условиях острых воздействий на организм пациента, что имеет место, как во время хирургических вмешательств, так и при лечении пациентов, находящихся в критическом состоянии в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Приборно-аппаратный и методический комплекс лаборатории неотложного анализа дает возможность выполнять исследования в области клинической биохимии (газотранспортной функции и кислотно-основного состояния крови, водно-электролитного баланса, свертывания и реологии крови). Тем самым обуславливаются возможности слежения за эффективностью оксигенирующей функции легких, профилактикой и терапией гипоксических повреждений органов и тканей, контролем буферных систем крови, обеспечением водного и ионного гомеостаза и поддержанием внутрисосудистых условий кровотока (текучести крови) адекватных потребностям организма. Все вышеперечисленное определяет практическую роль клинической биохимии в лаборатории неотложного анализа, как консультативной службы по основным направлениям

совершенствования реконструктивной хирургии, анестезиологии и реаниматологии.

Основным отличием данной лаборатории от других является то, что она непосредственно «участвует» в активном лечебном процессе, обуславливая те или иные действия клиницистов. В связи с этим, весьма важным является получение точных результатов, особенно в отношении параметров газообмена, кислотно-основного равновесия и электролитов крови. В документах Международного национального комитета по клиническим и лабораторным стандартам красной строкой проходит следующее заключение:

- анализ газов крови и pH оказывает наиболее прямое и важное воздействие на лечение пациента, чем любое другое лабораторное исследование. При анализе газов крови и pH неправильный результат часто может быть хуже для пациента, чем вообще его отсутствие (NCCLS Document C27–A/ Approved Guideline, April 1993).

Именно поэтому, основной задачей лаборатории клинической биохимии при проведении неотложных исследований, является строгое соблюдение правил процесса: преаналитического, аналитического и постаналитического.

Преаналитический этап: определяет обоснованность назначения анализа, а также правила взятия, транспортировки и хранения пробы крови. Необходимость назначения неотложного анализа может возникать: во время и после операции, при использовании аппаратов искусственной вентиляции легких, гемодиализа, плазмафереза, ультра- или гемофильтрации, у пациентов в критическом состоянии, при переливании компонентов крови, при амбулаторном обследовании.

Необходимо помнить, например, что у пациентов в критическом состоянии капиллярная кровь не может служить критерием оценки оксигенирующей функции легких; если в катетер, из которого забирают пробы крови, переливают растворы, содержащие электролиты или компоненты крови, то при исследовании газообмена, показателей кислотно-основного состояния (КОС) и электролитного баланса в анализ уже внесена ошибка даже при соблюдении всех правил взятия образца. Транспортировка образцов должна осуществляться в специализированных системах, емкостях и максимально быстро. Хранение проб крови (в условиях неотложного анализа не приветствуется). Например, хранение образцов крови при комнатной температуре изменяет показатели КОС на 15–40%, pO_2 – на 20–50% от исходной величины.

Аналитический этап включает три раздела: контроль качества работы, анализ пробы и обслуживание оборудования. Контроль качества проводится по правилам и действующим нормативным документам. Анализ пробы выполняется при условии нормальной работы анализатора (калибровка контрольными растворами, постановка контрольного образца). Время от взятия пробы до проведения анализа не должно

превышать 5–7 мин, особенно во время и после хирургических вмешательств и у пациентов в критическом состоянии. После выполнения – анализ должен быть немедленно передан клиницисту с указанием параметров, выходящих за пределы референтных величин.

Постаналитический этап включает отчет о результатах исследования: этап указывает на необходимость быстрой передачи анализов клиницистам, помощи в их интерпретации, динамической их оценки для контроля терапии. Знание этапов исследования – гарантия правильного исследования. Поэтому соблюдение правил на каждом их этапов является необходимым требованием для всех сотрудников лаборатории.

Отдельно стоит упомянуть о лабораторном оборудовании: измерение гомеостаза у пациентов в критическом состоянии невозможно без наличия современных анализаторов, позволяющих одновременно оценить состояние кислородного статуса, кислотно-основного равновесия и электролитов крови. Показателей, которые наиболее быстро изменяются и, следовательно, чаще контролируются. Использование анализаторов в подразделении лаборатории клинической биохимии, обслуживающей пациентов во время и после хирургического вмешательства, позволяет клиницистам достаточно четко оценить кислородный статус организма на основе параметров, характеризующих оксигенирующую функцию легких и состояние кровообращения, а также определить изменение наиболее важных метаболитов, таких как глюкоза, лактат, и электролитов.

При хирургическом стрессе и у пациентов в критическом состоянии весьма важным представляется анализ изменения параметров гемостаза (тромбиновое и протромбиновое время, концентрация фибриногена, количество и функциональные свойства тромбоцитов, время активированного частичного тромбопластинового времени) и реологии крови, определяющих, как величину интра- и послеоперационной кровопотери, так и опасность микротромбообразования. Данные исследования представляют особую важность при операциях, осуществляемых в условиях искусственного кровообращения и при трансплантации органов. Динамическое исследование показателей гемостаза и реологии крови позволило выработать алгоритм действия клиницистов, позволяющий поддерживать указанные показатели в пределах нормы.

Таким образом, лаборатория клинической биохимии для обслуживания пациентов находящихся в критическом состоянии и после оперативных вмешательств должна размещаться в клинике и быть оснащена аппаратурой: анализатор для исследования газообмена, КОС и электролитов крови, многоволновый оксиметер, измеряющий общее содержание гемоглобина и его фракции (нормальную O₂Hb) и аномальные (метHb, СОHb, фетальный Hb и др.), осмометер, коагулометр, биохимический анализатор.

Большое внимание должно уделяться разработке новых диагностических и прогностических алгоритмов, связывающих собственно клинико-лабораторные и информационные технологии, что позволит оценивать риск развития осложнений и проводить профилактические мероприятия, опережающие клинические их проявления.

В центре внимания - пациент! – вот основной девиз и руководство к действию лаборатории неотложного анализа. Именно поэтому постоянный поиск и совершенствование методов выбора и проведения исследований у пациентов в критическом состоянии, являются насущной задачей каждого сотрудника лаборатории, независимо от того, какую должность он занимает – научный сотрудник, врач лабораторной диагностики или просто лаборант.

БИОХИМИЯ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ДИСТАНЦИОННОГО ОБРАЗОВАНИЯ

**Лебедева Е.Н., Амелина Л.В., Афонина С.Н., Глушихина Е.И.,
Зобкова Н.В., Карнаухова И.В., Гирина Л.В., Мачнева И.В.,
Павлова М.М.**

*УО «Оренбургский государственный медицинский университет»,
г. Оренбург, Россия*

Биохимия в медицинском вузе, с одной стороны, это естественнонаучная дисциплина, создающая фундамент для последующего изучения клинических дисциплин. В то же время это одно из наиболее активно развивающихся направлений биомедицинской науки, воплотившееся в т.н. «молекулярную медицину», объединившее огромное число биохимических, биотехнологических и молекулярных методов, используемых в диагностике и лечении различных заболеваний[1].

Именно поэтому глубокие знания биохимических процессов необходимы будущему врачу для решения разнообразных профессиональных задач.

Сложность материала вызывает огромное количество вопросов даже при очном формате изучения этой дисциплины, а в условиях перехода на дистанционный формат в марте 2020 года возникли такие проблемы, как сохранить достаточно высокий уровень знаний и проконтролировать их в непривычном формате. При работе над статьей был проведен анализ методической литературы о результатах дистанционного образования в период эпидемии, однако об особенностях организации обучения биохимии работ мы не обнаружили[2-6].

Цель работы.

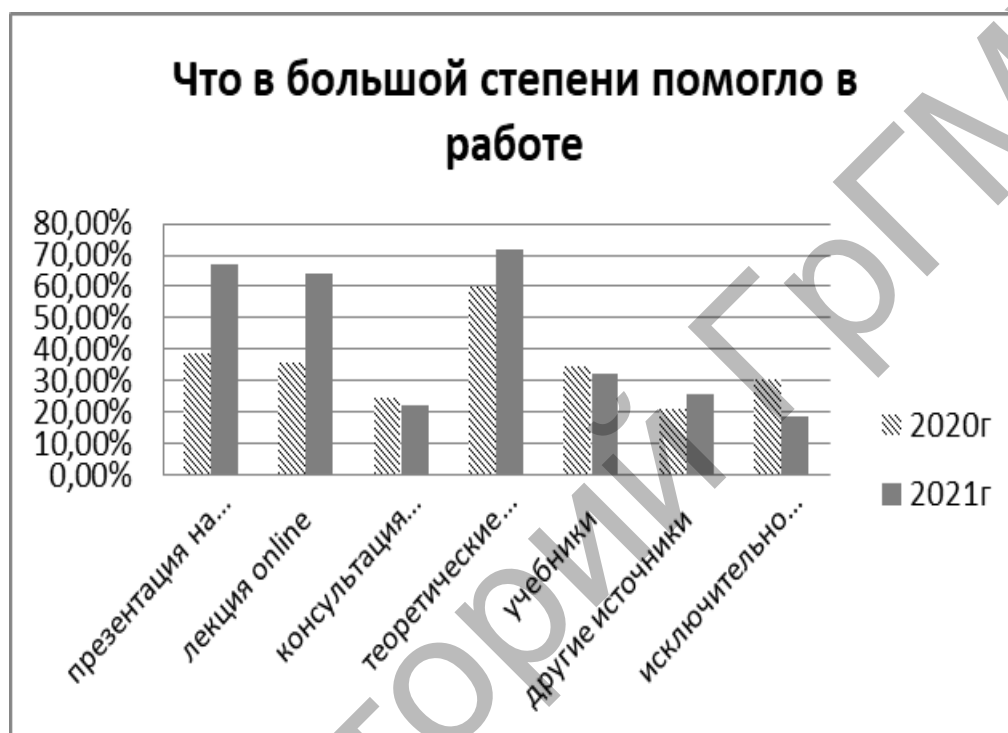
Анализ эффективности дистанционного обучения биохимии в период короновирусной инфекции.

Материалы и методы.

В исследовании участвовали студенты ОрГМУ 2 курса. В опросе участвовало 610 студентов. Опрос проводился в два этапа: весной 2020 года и охватил 286 студентов, а также весной 2021 года и охватил 324 студента.

Обсуждение результатов.

Для достижения цели студентам были предложены вопросы блиц-анкеты.

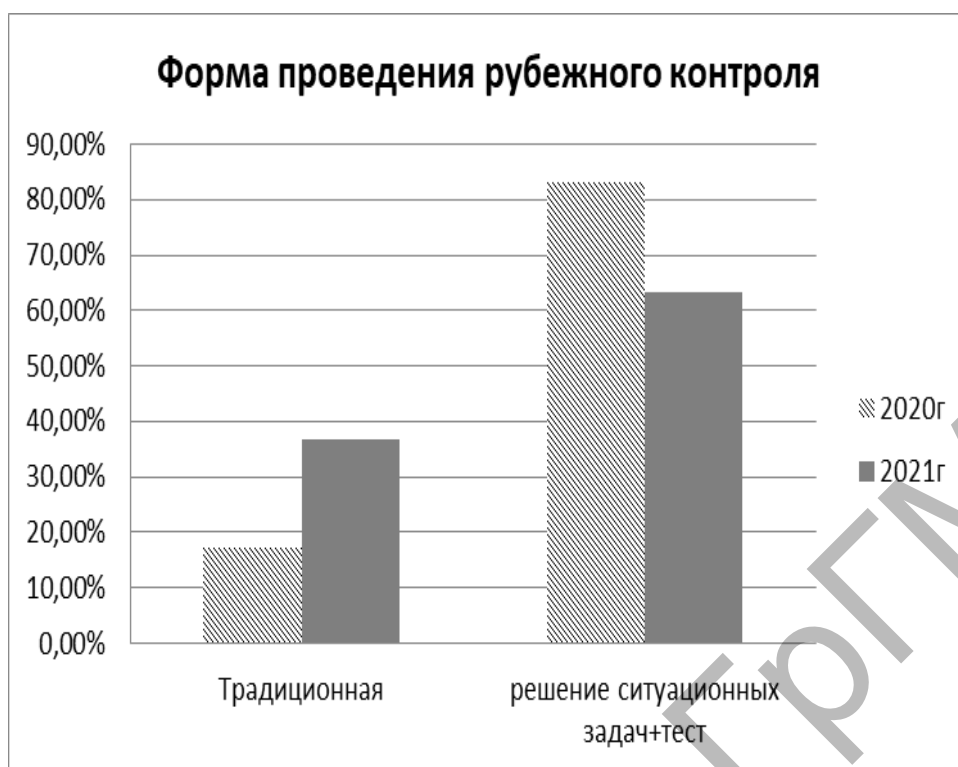


В результате этого анкетирования выяснилось:

При подготовке к занятиям студенты предпочитают использовать материалы кафедры, несмотря на наличие учебников.

При оценке формы проведения рубежного контроля студенты отдали предпочтение новому варианту, предложенному в ходе дистанционного обучения – сочетанию тестового контроля с решением ситуационной задачи

Однако самым интересным стал анализ отношения студентов к самой форме изучения данной дисциплины: если в прошлом году менее половины студентов положительно оценили дистанционный формат, предпочитая традиционную форму изучения данной дисциплины, то уже через год более половины оценили положительно именно дистанционную форму. Следует учесть, что 10% опрошенных не смогли определиться с ответом.



При этом преподавательский состав при оценивании сложившейся ситуации выразил единодушное мнение о том, что дистанционное обучение биохимии в полном объеме не позволяет сформировать набор необходимых компетенций у студентов (в первую очередь практического характера), кроме того не позволяет считать оценивание посредством тестирования эквивалентной формой устного экзамена. Вспомним известное выражение Платона: «Любое обучение связано с эмоциями». Живой контакт обучаемого и преподавателя – это еще и мощный мотивирующий фактор. Отсутствие непосредственного контакта в процессе обучения с преподавателем, недостаток живой речи, эмоционального обмена ухудшают восприятие информации и снижают степень усвоения теоретического материала.

Вот почему большой проблемой остается необходимость замены живого общения преподавателя и студентов. В качестве его аналогов рекомендуются различного рода материалы видеоконтента (видеолекции, вебинары, виртуальные лабораторные работы). Однако создание таких материалов требует значительных затрат времени и качества используемой техники[2], что не позволило в полной мере его создать, особенно в начальный период эпидемии весной 2020 г.



Выводы.

Подводя итоги проделанной работы, можно отметить, что кафедре удалось за короткий период перестроиться, начав преподавание в дистанционном формате. На протяжении года шла напряженная работа по наработке нового методического материала. Отрадно отметить, что эту работу высоко оценили студенты, предпочитая использовать эти разработки кафедры для подготовки к занятиям и экзамену по биохимии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллина Г. М. Современные подходы к преподаванию биологической химии в медицинском вузе / Г. М. Абдуллина, Н. Т. Карягина, О. А. Князева, И. Г. Кулагина, Ф. Х. Камилов [Электронный ресурс]. URL: <http://www.sworld.com.ua/simpoz2/172.pdf>
2. Александров Д.Н. Опыт дистанционного обучения в медицинском вузе/ Д.Н. Александров, Е.К. Степкина// Инновационная наука.- 2020.-№7.-С.57-58.
3. Иванова А.Д. Онлайн-образование глазами студентов и преподавателей (по итогам педагогического исследования 2019 года // Открытое образование.- 2020.- Т.24.-№2.- С.4-16.
4. Кардашова Г.Д. Будущее начинается сейчас: как развивается методика обучения в период пандемии/ Г.Д. Кардашова // Открытое и дистанционное образование.-2020.-№2(78).-С.30-37.
5. Леванов В.М. Дистанционное обучение в медицинском вузе в период пандемии COVID-19: первый опыт глазами студентов/ В.М.

Леванов, Е.А. Перевезенцев, А.Н. Гаврилова // Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. - 2020.-№2.-С.3-9.

6. Штыхно Д.А. Переход вузов в дистанционный режим в период пандемии: проблемы и возможные риски// Д.А. Штыхно, Л. В. Константинова, Н.Н. Гагиев/ Открытое образование.-2020.-Т.24.-№5(78).-С.72-80.

АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ЗАНЯТИЯ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ»

Леднёва И.О.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь*

Практические занятия являются одним из главных видов учебных занятий в высшей школе. Практическое занятие – это аудиторная форма организации учебного процесса, при которой студенты под руководством преподавателя в процессе выполнения учебных заданий осваивают теоретические основы научной дисциплины, умение применять свои знания в практической сфере и приобретают компетентностный опыт деятельности. Практическое занятие любого вида выполняет следующие функции: познавательную, развивающую, контролирующую, воспитательную.

Правильно организованные практические занятия в медицинском вузе ориентированы на решение следующих задач:

- углубление, осмысление и систематизация знаний, полученных на лекциях и в процессе самостоятельной работы;
- формирование практических умений и навыков, необходимых в будущей профессиональной деятельности;
- формирование умений студентов применять теоретические знания на практике;
- формирование навыков самостоятельной работы и профессиональной коммуникации;
- развитие клинического мышления.

В ходе проведения практических занятий осуществляется обратная связь (контроль и оценка учебных достижений учащихся), что позволяет проводить мониторинг формирования у студентов академических и профессиональных компетенций, управлять познавательной деятельностью обучающихся.

В зависимости от дидактических задач и форм управления познавательной деятельностью студентов выделяют три вида практических занятий на кафедре биологической химии: лабораторное, семинарское и контрольное. Перечень тем практических занятий определяется учебной программой дисциплины. Задачами лабораторного

занятия являются закрепление и углубление теоретических знаний в ходе выполнения экспериментальной работы, формирование навыков организации и выполнения научных исследований, анализа полученных результатов. В ходе проведения семинарских занятий происходит обобщение и закрепление знаний по разделам дисциплины, формирование творческого и профессионального мышления, приобретение навыков выступления с рефератами и умения использовать полученные знания для решения конкретных задач. Целью контрольного занятия является мониторинг знаний студентов.

Структура практического занятия по дисциплине «Биологическая химия» включает следующие этапы:

1. Вводный этап – организационный момент, формулировка целей учебного занятия, мотивационное обеспечение и контроль исходного уровня подготовки студентов (входной контроль).

2. Основной этап – этап, на котором реализуются дидактические цели и задачи занятия.

3. Завершающий этап – проверка эффективности занятия (выходной контроль освоенных элементов компетенций) и анализ занятия.

Каждый этап практического занятия имеет свои дидактические цели. На протяжении всего практического занятия каждый студент должен быть вовлечен в продуктивный учебный процесс и иметь возможность проявить свои способности.

Проведение практического занятия любого вида начинается с приветствия. Важно создать эмоциональный контакт со студентами, мотивировать их на плодотворную работу. Для активизации познавательной деятельности и интереса студентов к изучению текущей темы преподаватель должен четко представить цель занятия, обозначить план предстоящей работы. Кроме этого организационная часть занятия включает контроль внешнего вида студентов, отметку отсутствующих и выяснение причины отсутствия студентов. Затем преподаватель должен дать ответы на отдельные теоретические вопросы, возникшие у студентов в процессе подготовки к занятию. Если ответ на задаваемый вопрос содержится в учебнике или учебном пособии, то целесообразно дать ссылку на эти источники. Действия преподавателя зависят от сложности вопроса и наличия литературы по обсуждаемому вопросу.

Следующий этап занятия – контроль теоретических знаний студентов. Это репродуктивный уровень воспроизведения полученных знаний. Контроль знаний студентов на практических занятиях по биологической химии осуществляется в форме устного или письменного контроля. Каждая форма контроля имеет свои преимущества, которые необходимо грамотно использовать при проведении мониторинга знаний. Перед письменным контролем можно провести фронтальный опрос студентов, чтобы выявить степень их готовности к занятию и обратить внимание на наиболее важные моменты. Вопросы письменного контроля

целесообразно распределять на два или более вариантов, при этом они должны быть сбалансированы по объему информации. Для ответа на поставленные вопросы необходимо предоставить студентам достаточное количество времени, которое можно регулировать в зависимости от темы и степени готовности группы. Во время устных ответов необходимо держать всех студентов в поле зрения. Заметив ослабление интереса у отдельных студентов, нужно обращаться к ним с вопросом, с предложением внести дополнения к ответу одногруппника. Преподаватель должен следить за грамотностью речи отвечающего, за точностью формулировок, за правильностью использования терминов. Преподавателю необходимо корректно комментировать ответы студентов, указывать на ошибки и неточности, не откладывая их исправление на конец занятия.

Важное значение в процессе изучения дисциплины «Биологическая химия» имеют лабораторные занятия, которые интегрируют теоретические знания и практические умения и навыки студентов в процессе выполнения лабораторных работ. Это вид учебной деятельности имеет научно-исследовательский характер. На первом занятии учебного года все студенты проходят обязательный инструктаж по вопросам техники безопасности на рабочих местах. Перед каждой лабораторной работой необходимо проводить «допуск» студентов к её выполнению. Он включает оценку внешнего вида студентов (наличие медицинского халата), контроль организации рабочего места (наличие необходимого оборудования, реактивов, свободная поверхность рабочего стола).

Для выполнения лабораторной работы студент должен хорошо знать принцип метода, применяемого для определения данного биохимического показателя, этапы работы. Обоснование выполнения работы, технология каждого метода описана в соответствующем занятии практикума «Биологическая химия». Результат и вывод студенты оформляют в протокол, что является важным элементом выработки навыков самостоятельной работы и формирования профессиональных компетенций, развивает логику и умение анализировать и интерпретировать полученные данные. Затем полученные результаты докладываются преподавателю и обсуждаются в группе, после чего преподаватель подписывает протоколы. Кроме этого студенты выполняют ряд заданий практикоориентированного характера по изученной теме, которые представлены в практикуме после лабораторной работы текущего занятия.

Важное значение в учебном процессе имеют семинарские занятия. Семинар – активный метод обучения, в применении которого должна преобладать продуктивная деятельность студентов. Продуктивный уровень воспроизведения знаний рассматривается как способность обучающегося использовать приобретенные знания и умения в нетиповых ситуациях. С этой целью на семинарских занятиях предусмотрены следующие виды учебной деятельности студентов: подготовка тематических рефератов и выступление с ними перед аудиторией; участие

в дискуссии и обсуждении докладов; решение ситуационных задач; составление метаболических карт по основным видам обменов. Для систематизации и обобщения знаний студенты на семинарских занятиях выполняют расчетно-графические работы: заполнение таблиц и составление схем при изучении тем «Биосинтез нуклеиновых кислот и белков», «Основы молекулярной биологии», «Биохимия гормонов».

В заключительной части занятия преподаватель должен подвести итоги, отметив положительные моменты работы студентов во время занятия и недостатки. Для того чтобы ориентировать студентов на следующее практическое занятие преподаватель комментирует новый материал для изучения (самостоятельную внеаудиторную работу): называет тему будущего занятия; поясняет наиболее сложные вопросы; акцентирует внимание студентов на важные аспекты темы. Особенно актуально это при работе с иностранными учащимися. С полным перечнем вопросов следующего занятия и рекомендуемой литературой, представленной в методических рекомендациях, студенты знакомятся самостоятельно.

Таким образом, практическое занятие является основным элементом учебного процесса при изучении дисциплины «Биологическая химия» и имеет свой алгоритм, соблюдение которого обеспечивает эффективность образовательного процесса.

РЕЙТИНГОВАЯ СИСТЕМА КАК ФОРМА КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ

Леднёва И.О.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Образовательный процесс в современной высшей школе характеризуется усилением внимания к качеству подготовки специалистов. В связи с этим одной из ключевых задач становится формирование у студентов устойчивой мотивации к обучению и стремления овладевать знаниями, которые необходимы для дальнейшей эффективной практической деятельности. Переход на образовательные стандарты нового поколения, в которых регламентировано соотношение учебных часов на аудиторную и самостоятельную работу обучающихся, потребовал пересмотра и поиска новых форм контроля результатов учебной деятельности. В последнее время в учреждениях высшего образования активно используется рейтинговая система оценки знаний, представляющая собой объективную шкалу сопоставления качества и объема знаний студентов, по которой определяется индивидуальный рейтинг каждого из них [1].

Рейтинг (от англ. Rating – оценка, порядок, классификация) – термин, который означает оценку явления или его выраженности. Рейтинг

позволяет осуществлять распределение объектов по степени выраженности у них того или иного свойства. В педагогике рейтинг стал основой для построения различных шкал оценок учебной деятельности, с помощью которых можно оценивать степень овладения студентами учебным материалом, сформированность у них умений и практических навыков.

Согласно принятым представлениям, рейтинговая система преследует решение следующих целей и задач: 1) определение уровня, качества и успешности освоения студентом учебной дисциплины; 2) повышение уровня организации учебного образовательного процесса; 3) стимулирование систематической работы студентов; 4) повышение соревновательного фактора в учебе; 5) снижение роли субъективного фактора во время сдачи экзаменов [2].

Рейтинговая система рассматривается не только как система оценки знаний студентов, но и как важнейшая часть системы контроля качества образовательной деятельности университета [3]. Рейтинг студента по отдельной учебной дисциплине и совокупный рейтинг по окончании вуза является определенной характеристикой уровня сформированных профессиональных компетенций.

Характеристика рейтинговой системы заключается в следующих принципах: 1) системообразующий фактор (совокупность требований к личности выпускника); 2) структурность; 3) направленность на результат (повышение качества обучения за счет повышения активности студентов); 4) системорегулирующий фактор (упорядоченность учебного процесса в соответствии личностно-деятельностным подходом); 5) системо-направляющий фактор (конкретное содержание материала по конкретной дисциплине) [4].

Важное требование, без которого нельзя применять рейтинговую систему – это знакомство обучающихся с правилами ее действия, которые не должны меняться и одинаково распространяться на всех обучающихся.

Организация процесса рейтинговой системы оценки качества подготовки студентов должна осуществляться на ряде принципов: активность (то есть нацеленность на формирование активной личности студента, развитие его творческих способностей); доступность (разработка разноуровневой системы заданий, которая обеспечит доступность и учет интересы всех категорий студентов); поощрение (четко установленная система баллов за выполнение определённого типа задания и лишение этих баллов за определенные нарушения правил); информированность (осведомленность студентов об условиях расчета рейтинговой оценки за семестр и количестве баллов) [5].

Рейтинговая система предусматривает следующие виды контроля:

- текущий контроль (на этом этапе преподаватель получает первичную информацию об уровне усвоения студентом отдельных элементов учебной дисциплины);

- рубежный контроль (проводится после освоения студентами логической части материала, например, модуля или раздела. Этот этап выполняет проверочную функцию. Определяется, каким образом будет развиваться обучение студента далее, уровень качества его подготовки);

- контрольная точка. Этим термином называется мероприятие контрольного типа;

- итоговый контроль [6].

Итоговой оценкой признается сумма баллов, набранных обучающимся по конкретной дисциплине за текущий, рубежный и итоговый контроль.

Преимущества рейтинговой системы контроля знаний заключаются в том, что она позволяет осуществлять постоянную связь с обучающимися, создаёт условия для своевременной корректировки процесса обучения, повышает мотивацию студентов к систематической самостоятельной учебной и научной работе в течение всего периода обучения, создает условия для организации непрерывного мониторинга за работой студентов, осуществления постоянного контроля за успеваемостью самими студентами и преподавателями [7,8]. Рейтинговая система способна не только детализировать основные показатели качества знаний учащихся, но и поддерживать своевременность выполнения заданий, ритмичность прохождения программ, качество усвоения предмета.

Использование рейтинговой системы в учебном процессе наряду с достоинствами обнаруживает и определенные недостатки. К ним можно отнести: 1) влияние субъективного мнения преподавателя на оценку знаний студента; 2) возможность получения экзамена «автоматом» приводит к тому, что у студентов отпадает необходимость в работе над систематизацией полученных знаний при подготовке к экзамену, что приводит к негативным последствиям – формирование «поверхностных» знаний и умений, неумение использовать полученные знания по отдельным разделам (темам) учебной дисциплины или междисциплинарные знания; 3) балльно-рейтинговая система создаёт много дополнительной работы для преподавателя [9].

Таким образом, рейтинговая система оценки студентов является тем инструментом, который позволяет повысить качество их подготовки и обеспечивает нужный уровень мотивации приобретения профессиональных компетенций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудкова В.С., Ячинова С.Н. Модульно-рейтинговая система как средство . повышения качества обучения // Молодой ученый. — 2015. — № 8. – С. 910-912.

2. Зябкина О.Ю., Попова В.И. Современный подход к оценке достижений учащихся на основе балльно-рейтинговой системы // Современные научные исследования и инновации. — 2011. — № 5 [Электронный ресурс]. – URL: <http://web.snauka.ru/issues/2011/09/2557>.

3. Тарасенко О.В., Демиденко Ж. А. Балльно-рейтинговая система оценивания знаний студентов в условиях аграрного вуза // Молодой ученый. — 2014. — №1. — С. 579-581.

4. Ваганова О.И., Колдина М.И., Трутанова А.В. Разработка содержания профессионально-педагогического образования в условиях реализации компетентностного подхода // Балтийский гуманитарный журнал. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 97-99.

5. Прохорова М.П., Ваганова О.И. Вовлечение студентов в инновационнопроектную деятельность с использованием электронной образовательной среды // Современные научные исследования и инновации. – 2017. – № 4. – С. 662-665.

6. Смирнова Ж.В., Чайкина Ж.В., Соколов В.А. Рейтинговая система как оценка качества подготовки студентов вуза // Интернет-журнал «Мир науки», – 2018. – №1. [Электронный ресурс]. – URL: <https://mir-nauki.com/PDF/44PDMN118.pdf>.

7. Забелин Н. Н., Рогачевский А. А.. Модульно-рейтинговая система оценки знаний. – Гродно: ГГАУ, 2007. – 23 с.

8. Тарасенко О.В., Демиденко Ж. А. Балльно-рейтинговая система оценивания знаний студентов в условиях аграрного вуза // Молодой ученый. – 2014. – №1. – С. 579-581.

9. Ямпольская Д.Ю. Преимущества и недостатки балльно-рейтинговой системы оценивания качества образования // Развитие современного образования: теория, методика и практика : материалы VI Междунар. науч.–практ. конф. (Чебоксары, 13 нояб. 2015 г.) / редкол.: О.Н. Широков [и др.] – Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс», 2015. – С. 185-187.

ОЦЕНКА РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ НА КАФЕДРЕ БИОХИМИИ УО «ГрГМУ»

Леднёва И.О., Лелевич В.В., Петушок Н.Э.,

Виницкая А.Г., Маглыш С.С.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Повышение качества и эффективности учебного процесса является одной из главных задач высшей школы в целях подготовки конкурентоспособных специалистов на рынке труда. В решении этой задачи важное место принадлежит не только процессу обучения, но и контролю знаний, осуществляемому как в течение всего срока обучения, так и в период экзаменационных сессий [1]. Согласно инновационной модели развития образования в системе контроля знаний должны присутствовать составляющие, которые позволяют оценить объём знаний, практические умения и навыки, а также мышление обучающегося

[2]. В высших учебных заведениях применяют различные модификации средств диагностирования.

Цель. В рамках выполняемой научно-исследовательской темы «Совершенствование методических аспектов преподавания биологической химии для студентов учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», включающей три этапа (с 2019г. по 2021г.), сравнивали различные методы оценочных средств по дисциплине «Биологическая химия» с целью подбора их оптимального сочетания, оценивали степень удовлетворенности студентов различными формами контроля знаний, оценивали влияние рейтинговой системы оценки знаний на итоговую и промежуточную успеваемость студентов медико-диагностического факультета.

Методы исследования. Оценивали степень удовлетворенности студентов различными формами контроля знаний при изучении дисциплины «Биологическая химия» путем опроса. Исследованием были охвачены 226 студентов 2-го курса УО «ГрГМУ», из которых 56 обучались на педиатрическом факультете, а 170 – на лечебном факультете. Респондентам было предложено ответить анонимно на ряд вопросов, выявляющих их отношение к объективности проведения текущего и промежуточного контроля. Степень удовлетворенности учебным процессом на кафедре оценивалась по 6-ти балльной шкале от 1 – «полностью не удовлетворен» до 5 – «полностью удовлетворен» и 6 – «затрудняюсь ответить». Студентам также было предложено оценить целесообразность проведения компьютерного тестирования на семинарском занятии, или во время контрольного занятия. Был проведен сравнительный анализ итогов аттестации студентов по дисциплине «Биологическая химия» на медико-диагностическом факультете до и после введения рейтинговой системы в учебный процесс. Итоги аттестации студентов оценивали по трем параметрам: средний балл курсового экзамена, абсолютный и качественный показатели успеваемости итогового и промежуточного контроля. Для определения абсолютной успеваемости использовали формулу:

$$\% \text{ успеваемости} = \frac{(\text{количество «отлично»} + \text{количество «хорошо»} + \text{количество «удовлетворительно»}) \times 100\%}{\text{общее количество обучающихся}}$$

Для определения качественного показателя успеваемости использовали формулу:

$$\% \text{ успеваемости} = \frac{(\text{количество «отлично»} + \text{количество «хорошо»}) \times 100\%}{\text{общее количество обучающихся}}$$

Результаты. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что студенты удовлетворены организацией текущего и промежуточного

контроля на кафедре биологической химии УО «ГрГМУ»: 89,4% респондентов были удовлетворены проведением на кафедре текущего контроля по шкале «скорее удовлетворен» и «полностью удовлетворен». Промежуточный контроль положительно оценили 96,9% опрошенных студентов. Отрицательные оценки по обоим видам контроля высказало только 6,2% (текущий контроль) и 3,1% (промежуточный контроль) респондентов.

На основании анкетирования студентов и исследования среднего балла текущего контроля было подобрано оптимальное сочетание оценочных средств – чередование письменного и устного контроля. Устный опрос позволяет не только опрашивать и контролировать знания учащихся, но и сразу же поправлять, повторять и закреплять учебный материал текущего занятия. Письменный опрос более лояльный, чем устный, так как дает ученику время сосредоточиться, учащийся свободен в выборе алгоритма действий. Только комплексное их применение позволяет регулярно и объективно выявлять динамику формирования системы знаний и умений студентов.

При проведении анкетирования студентов было выявлено оптимальное сочетание различных форм промежуточного контроля: обоснована целесообразность проведения компьютерного тестирования на семинарском занятии, предшествующем промежуточному контролю. Подавляющее большинство студентов (81,4%) высказались за проведение компьютерного тестирования на семинарском занятии, предшествующем промежуточному контролю. Подбор оптимального сочетания форм текущего и промежуточного контроля с учетом мнения студентов позволяет реализовывать взаимосвязанные функции контроля и повышать эффективность учебного процесса.

В последнее время в учреждениях высшего образования активно используется рейтинговая система оценки знаний, представляющая собой объективную шкалу сопоставления качества и объема знаний студентов, по которой определяется индивидуальный рейтинг каждого из них. Рейтинговая система оценки знаний студентов была введена на кафедре биологической для специальности 1-79 01 04 Медико-диагностическое дело с 1 сентября 2015 года [3]. Выявлено, что введение рейтинговой системы оценки учебных достижений студентов медико-диагностического факультета позволило значительно улучшить качественную успеваемость. Выраженная положительная динамика значений качественного показателя промежуточного контроля после введения рейтинговой системы свидетельствует о её мотивирующем влиянии на успеваемость студентов. Повышение значений качественного показателя промежуточного контроля при использовании рейтинговой системы сопровождалось и значительным увеличением среднего балла. Преимущества рейтинговой системы контроля знаний заключаются в том, что она позволяет осуществлять постоянную связь с обучающимися, создаёт условия для своевременной

корректировки процесса обучения, повышает мотивацию студентов к систематической самостоятельной учебной и научной работе в течение всего периода обучения, создает условия для организации непрерывного мониторинга за работой студентов, осуществления постоянного контроля за успеваемостью самими студентами и преподавателями [4, 5].

Выводы. Таким образом, при проведении учебного процесса в медицинском университете педагогически обоснованное сочетание всех форм контроля знаний способствует повышению качества образовательного процесса, позволяет комплексно оценить уровень знаний обучающихся. Опыт применения рейтинговая система, апробированной на медико-диагностическом факультете, свидетельствует о целесообразности использования ее в качестве формы контроля знаний по дисциплине «Биологическая химия» на других факультетах УО «ГрГМУ».

ЛИТЕРАТУРА

1. Милевич А.С. К вопросу о современных технологиях контроля знаний студентов // Современные проблемы науки и образования. – 2009. – № 6 (часть 1) – С. 61-64.
2. Баздерова Т.А., Баздеров Г.А. Контроль знаний – важное звено в системе управления качеством образования // Инновации в технологиях и образовании: сб. ст. V Международной научно-практической конференции «Инновации в технологиях и образовании», 2015 г.: в 5ч. / Филиал КузГТУ в г. Белово. Белово: Изд-во филиала КузГТУ в г. Белово. - С. 71-73.
3. Леднёва И.О., Петушок Н.Э., Лелевич В.В. Опыт применения рейтинговой системы оценки знаний на кафедре биологической химии ГрГМУ // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф. – Гродно: ГрГМУ, 2017. – С. 513-517.
4. Забелин Н. Н., Рогачевский А. А.. Модульно-рейтинговая система оценки знаний. – Гродно: ГГАУ, 2007. – 23 с.
5. Тарасенко О.В., Демиденко Ж. А. Балльно-рейтинговая система оценивания знаний студентов в условиях аграрного вуза // Молодой ученый. – 2014. – №1. – С. 579-581.

ФОРМИРОВАНИЕ АКАДЕМИЧЕСКИХ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Леднёва И.О., Петушок Н.Э., Лелевич В.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Современная система высшего образования ориентирована на компетентностный подход, который возник и сформировался как альтернатива накоплению абстрактно-теоретических знаний. Идея

развития компетентности заключается в том, что знания, приобретаемые в вузе, должны быть увязаны с более широким спектром знаний, приобретаемых человеком вне системы формального образования. Академические и профессиональные компетенции, охватывающие различные виды учебной деятельности, должны сформировать у будущего специалиста готовность к практическому применению знаний и умений, приобретенных в процессе обучения, в условиях решения реальных профессиональных задач [1]. Важным условием формирования компетенций является самостоятельная работа студентов [2].

Одной из задач изучения учебной дисциплины «Биологическая химия» является приобретение студентами академических компетенций, основу которых составляют способности к самостоятельному поиску учебно-информационных ресурсов, овладению методами приобретения и осмысления знаний. Понимание научных знаний при преподавании дисциплины «Биологическая химия» формируется у студентов путем включения новых научных знаний в учебные программы, учебники, учебные пособия и лекции. При подготовке лекций, учебных пособий и учебников преподаватели используют новые данные из научных статей и монографий, к которым они имеют доступ как в печатном виде (подписные периодические издания), так и в виде электронных ресурсов академических изданий. В связи с этим учебная программа по дисциплине «Биологическая химия» ежегодно пересматривается и при необходимости дополняется. В неё включаются сведения о новейших научных и клинических разработках в этой области, актуализируется список рекомендуемой основной и дополнительной литературы. Изменения, вносимые в программу, учитывают ожидаемые потребности общества и системы здравоохранения. Например, в 2014 году в учебную программу был включен новый раздел «Основы молекулярной биологии», в котором рассматриваются современные методы молекулярной биологии и их прикладное значение для медицины. В учебной программе дисциплины «Биологическая химия», составленной в 2020 году, больше внимания уделено обмену нуклеиновых кислот и расширен раздел «Основы молекулярной биологии», введено новое контрольное занятие по этим темам.

Для актуализации новых научных сведений по дисциплине «Биологическая химия» в ЭУМК на образовательной платформе Moodle размещены ссылки на рекомендуемые Internet-ресурсы. Содержание ЭУМК динамично обновляется по мере изменения и появления новых подходов к изучению и интерпретации тех или иных научных фактов.

С целью формирования профессиональных компетенций на базе кафедры биологической химии осуществляется практико-ориентированное обучение. В ходе занятий студенты овладевают следующими компетенциями, являющимися основополагающими для приобретения и

применения клинических научных знаний: 1) определение в биологических образцах показателей, характеризующих состояние организма и его систем; 2) интерпретация их клинико-диагностического значения для диагностики патологических состояний, 3) понимание патогенетических молекулярных механизмов развития патологических процессов с учетом основных типов дефектов метаболизма (атеросклероз, сахарный диабет, ожирение и др.). Раздел дисциплины «Биологическая химия» «Основы клинической биохимии» способствует освоению основных принципов клинико-лабораторных технологий и навыков работы с ними.

В учебном процессе на семинарских занятиях используются комплекты ситуационных задач и заданий, что имеет важное значение для формирования у студентов профессиональных компетенций [3]. Специфика их решения требует интеграции знаний из разных разделов биологической химии и использования знаний из других дисциплин, что позволяет овладевать академической компетенцией междисциплинарного подхода при решении проблем. Ситуационные задачи используются на кафедре для оценки качества результатов обучения, определения уровня сформированности у обучающихся логического мышления.

Интеграция дисциплины «Биологическая химия» с клиническими дисциплинами, сферой научных и клинических разработок достигается и путем изучения факультативных дисциплин «Методы молекулярной биологии» (2 курс) и «Биохимия патологических процессов» (3 курс). Факультативные занятия являются эффективным средством приобретения академических и профессиональных компетенций. Задачами факультативной дисциплины «Методы молекулярной биологии», изучаемой на кафедре биохимии студентами 2 курса, являются формирование у студентов знаний научных основ молекулярной биологии, её методов и возможностей, основных направлений медицинской биотехнологии, основ генной и клеточной терапии и молекулярно-генетической диагностики, а также умений ориентироваться в современных методах молекулярной биологии и использовать знания о методах молекулярной биологии при изучении клинических дисциплин. Изучение факультативной дисциплины «Биохимия патологических процессов» формирует у студентов знания основных механизмов, лежащих в основе развития ряда патологических процессов в организме человека, основных клинических проявлений ряда заболеваний и их лабораторной диагностики, а также умения использовать данные результатов биохимических методов исследования для оценки состояния здоровья человека и диагностики заболеваний.

Формирование профессиональных компетенций в процессе самостоятельной работы студентов возможно при реализации следующих видов деятельности: участие в научно-исследовательской работе, участие в учебно-научных и учебно-практических конференциях, предметных

олимпиадах; представление докладов на заседаниях студенческого научного кружка; подготовка рефератов и тематических сообщений к семинарским занятиям [2].

Формирование научных компетенций студентов осуществляется в процессе реализации научных исследований студентов под руководством преподавателей кафедры, подготовки студенческих научных работ на Республиканский конкурс, участие в студенческих научных конференциях и заседаниях студенческого научного кружка. Научные работы студентов по биохимии, представляемые на Республиканский конкурс, традиционно получают дипломы 1-3 степени.

Эффективным мотивационным средством повышения качества обучения является проведение студенческих предметных олимпиад. На кафедре биологической химии ежегодно проводится олимпиада по дисциплине «Биологическая химия» на всех факультетах [4]. Олимпиада является важным элементом организации образовательного процесса и творческой самостоятельной работой студентов. Она позволяет реализовать в процессе обучения профессиональные компетенции, формировать навыки активной творческой работы, способствует развитию творческого и нестандартного мышления, развивает умение использовать полученные знания для решения практических задач.

Таким образом, формирование компетенций студентов на кафедре биологической химии является необходимым условием для реализации потенциала будущих специалистов в их профессиональной деятельности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горденко, Н.В. Формирование академических компетенций у студентов вузов : диссертация ... кандидата педагогических наук : 13.00.08. – Ставрополь, 2006. – 169 стр.
2. Георге, И. В. Формирование профессиональных компетенций студентов образовательных организаций высшего образования на основе организации самостоятельной работы : монография / И. В. Георге. – Тюмень : ТИУ, 2016. – 143 с.
3. Маглыш, С.С. Применение ситуационных заданий при изучении дисциплины "биологическая химия" / С.С. Маглыш, И.О. Леднева, В.В. Лелевич // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф. – Гродно, 2017. – С.566-570.
4. Леднева, И.О. Опыт организации и проведения олимпиады по биохимии как мотивационная форма обучения у студентов медицинского университета / И.О. Леднева, В.В. Лелевич, Н.Э., Петушок // Высшая школа. – 2020. – № 2. – С.34-37.

ЭЛЕКТРОННЫЙ УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС КАК СРЕДСТВО ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА

Леднёва И.О., Петушок Н.Э.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь*

В настоящее время повышение качества образования является одной из приоритетных задач для всех составляющих образовательной системы. Её решение связано с модернизацией содержания образования, оптимизацией способов и технологий организации образовательного процесса. Одним из актуальных направлений в повышении качества образования является внедрение информационно-коммуникационных технологий, обеспечивающих возможность реализации личностно-ориентированного подхода, повышение доступности и информативности образовательного процесса, а, следовательно, и развитие мотивации студентов к профессиональному обучению [1]. Эффективным элементом учебно-методического обеспечения образовательного процесса и управления подготовкой специалистов является электронный учебно-методический комплекс (ЭУМК).

Учебно-методический комплекс дисциплины – это совокупность нормативных документов, учебных изданий и учебно-методических материалов, обеспечивающих реализацию дисциплины в образовательном процессе и способствующих эффективному освоению студентами учебного материала, входящего в программу дисциплины по конкретной специальности [2].

УМК – это система дидактических средств обучения по конкретному предмету. Это значит, что средства обучения как компоненты УМК представляют собой согласованную целостность, а не просто их формальный набор [3]. Качественно составленный УМК включает в себя комплекс разнообразных образовательных ресурсов (учебные, учебно-методические и вспомогательные информационно-справочные, контролирующие материалы, представленные в разных формах), необходимых для проведения всех видов занятий по данной дисциплине [1].

Особенности структуры учебно-методических комплексов определяются образовательными стандартами и учебными планами по специальностям. УМК должен способствовать удовлетворению индивидуальных образовательных потребностей обучающихся и повышению эффективности образовательного процесса в целом.

На кафедре биологической химии первоначально УМК существовали в виде традиционного набора печатных документов [4]. В дальнейшем были созданы ЭУМК в формате SunRav, затем в программной

оболочке Moodle и размещены на сайте университета, с возможностью авторизованного доступа.

ЭУМК разработаны для специальностей 1-79 01 01 «Лечебное дело», 1-79 01 01 «Лечебное дело» для студентов факультета иностранных учащихся (русский или английский язык обучения), 1-79 01 02 «Педиатрия», 1-79 01 04 «Медико-диагностическое дело», 1-79 01 05 «Медико-психологическое дело»; 1-79 01 06 «Сестринское дело» и зарегистрированы в Государственном регистре информационных ресурсов в 2014 году. ЭУМК по дисциплине «Биологическая химия» включает следующие элементы: образовательный стандарт, учебную программу с учебно-методической картой, лекционные материалы, руководства по проведению лабораторных занятий, методические рекомендации по проведению всех видов учебной деятельности по дисциплине, включая самостоятельную работу, тесты и другие материалы для текущего и промежуточного контроля знаний студентов [3].

Электронные учебно-методические комплексы имеют несомненные преимущества по сравнению с традиционными печатными: осуществимость своевременного обновления учебно-методических материалов; способность составителей ЭУМК реагировать на запросы студентов, создавая возможность для интерактива с обучающей системой; возможность включения в состав ЭУМК ссылок на другие электронные источники информации. ЭУМК, в отличие от печатного аналога, позволяет реализовать возможности освоения учебной информации в удобном для каждого учащегося темпе в соответствии с его индивидуальными особенностями восприятия учебного материала; различных уровней сложности контролирующих заданий; постоянного доступа к актуальной учебной информации; возможности организации обратной связи.

ЭУМК – открытая система. По мере необходимости из него исключаются одни элементы, включаются другие, а третьи подвергаются изменениям, как по содержанию, так и по форме предъявления материала. В ЭУМК на образовательной платформе Moodle размещены ссылки на рекомендуемые Internet-ресурсы, отражающие новые научные сведения по дисциплине «Биологическая химия». Содержание ЭУМК динамично обновляется по мере изменения и появления новых подходов к изучению и интерпретации тех или иных научных фактов.

Создание и совершенствование ЭУМК – неотъемлемая часть методической работы каждого преподавателя учреждения высшего образования, способствующая повышению качества образования в учебном заведении. Этот вид работы способствует развитию и реализации творческого потенциала самого преподавателя, который может апробировать новые методы и подходы к представлению и изложению теоретического материала, оперативно получать информацию об интенсивности использования этих материалов обучающимися, вносить корректировки в содержание комплекса. ЭУМК также является

платформой для внедрения и применения новых форм заданий для подготовки к лабораторным работам и семинарским занятиям. Это придает целостность процессу образования, позволяет педагогу поднять на более высокий уровень организацию учебного процесса, подготовку и проведение занятий.

Не стоит также забывать, что для эффективного использования ЭУМК студенты должны быть достаточно высоко мотивированы, способны к самостоятельному обучению – то есть должны уметь учиться. Основы этой компетенции начинаются закладываться у них еще в школе, в вузе нужно продолжать работу по её формированию.

Актуальность использования ЭУМК в учебном процессе становится особенно значимой в связи с необходимостью увеличения доли самостоятельной работы студентов и обеспечением доступности образования для обучающихся, которые по каким-либо причинам не могут посещать учебные занятия. Так в течение прошлого и текущего учебного года в определенные периоды учебные группы находились на обучении в виде контролируемой самостоятельной работы с использованием информационно-коммуникационных технологий. Занятия проводились в онлайн режиме или на образовательном портале ГрГМУ.

Благодаря наличию и возможности использования ЭУМК каждый студент имел неограниченный доступ к учебной информации, мог в удобное для него время и с подходящим ему темпом получать необходимые знания по дисциплине. Роль преподавателя в данном случае заключалась в управлении самостоятельной работой, консультировании и обеспечении регулярного контроля знаний. Таким образом, благодаря включению в ЭУМК разнообразных образовательных ресурсов, подготовленных на основе единого подхода к изложению учебного материала и находящихся в единой компьютерной среде, обеспечивался полный дидактический цикл обучения в рамках дисциплины в условиях удаленного доступа.

Все вышесказанное дает возможность заключить, что ЭУМК создает объективные условия для полноценного самостоятельного освоения студентами учебного материала вне зависимости от формы обучения и позволяет эффективно управлять образовательным процессом,

ЛИТЕРАТУРА

1. Осадчая, Е.К. Электронный учебно-методический комплекс как средство повышения качества образования студентов по компьютерной графике: монография / Е.К. Осадчая, Н.Ю. Перевышина; ФГБОУ ВПО «Уральский государственный педагогический университет». – Екатеринбург, 2011. – 128 с.
2. Удотова, О. А. Положение об учебно-методическом комплексе / сост. : О. А. Удотова. – Магнитогорск : МаГУ, 2006. – 29 с.

3. Учебно-методический комплекс : модульная технология разработки : учеб.-метод. пособие / А. В. Макаров [и др.] ; под общ. ред. А. В. Макарова, З. П. Трофимовой. – 3-е изд., перераб. и доп. – Минск : РИВШ, 2008. – 152 с.

4. Леднёва, И.О. Электронный учебно-методический комплекс по биологической химии / И.О. Леднёва, М.Н. Курбат, В.В. Лелевич, Н.Э. Петушок // Перспективы развития высшей школы: материалы IV Междунар. науч.-метод. конф. –Гродно, 2011. – С.348-350

ТЕСТИРОВАНИЕ - КАК ФОРМА КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ НА КАФЕДРЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ ГрГМУ

Лелевич В.В., Леднёва И.О.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Повышение качества и эффективности учебного процесса является одной из главных задач высшей школы в целях подготовки конкурентоспособных специалистов на рынке труда. В решении этой задачи важное место принадлежит не только процессу обучения, но и контролю знаний, осуществляемому как в течение всего срока обучения, так и в период экзаменационных сессий.

Существуют различные толкования педагогической категории «контроль». В широком смысле под «контролем» понимают контроль всей учебной деятельности, выявление результатов учебного процесса и его эффективности. В узком смысле под «контролем» понимают выявление и измерение результатов учебной деятельности студентов, а также оценивание их знаний, умений и навыков. Наиболее часто используется «узкое» толкование понятия «контроль учебной деятельности». Использование разнообразных видов и форм контроля в учебной деятельности способствует точному и качественному оцениванию знаний студентов.

Одним из методов исследования уровня знаний и умений, обучающихся является такая форма контроля как компьютерное тестирование. От других методов педагогической диагностики тесты отличаются тем, что позволяют проверить знания студентов по широкому спектру вопросов изучаемой дисциплины, существенно сокращают затраты времени на проверку результата, исключают субъективизм преподавателя, как в процессе контроля, так и в процессе оценки.

Тестирование как метод контроля имеет такие важные характеристики как полнота, всесторонность, систематичность, целенаправленность и дифференцированность. У метода тестирования есть много преимуществ. Будучи неотъемлемой частью занятия, он дает возможность учащемуся работать в доступном ему темпе, с постепенным

переходом от одного уровня развития знаний к другому. Тестовые задания дают время подумать насколько хорошо усвоен материал. При применении тестирования для закрепления знаний существует возможность преподавателю скорректировать и спланировать дальнейший учебный процесс в соответствии с результатами проведенных тестов и уделить большее внимание плохо усвоенному материалу. Отсутствие затратной по времени проверки письменных работ позволяет достаточно часто проводить тесты и создает у учащихся ощущение тотального контроля знаний и избавиться от психологических проблем, связанных с личными отношениями учащегося и преподавателя, которые не всегда могут быть положительными. Несомненными достоинствами тестовых методик являются: объективность получаемой оценки, «равенство» обучающихся в процессе контроля, охват значительного объема учебного материала при проверке, сравнительная легкость интерпретации результатов тестирования, экономия времени на проверку знаний.

Тестирование, которое выполняет диагностическую функцию, применяется на кафедре биохимии в комплексе с другими формами контроля. Изначально тестирование по биологической химии было только итоговым, проводилось раз в год в конце изучения дисциплины. Это позволяло оценить степень владения базовыми знаниями и стимулировало обучающихся к повторению всего учебного материала. Задания для итогового тестирования включают более 700 тестовых заданий по всем разделам дисциплины. Особое внимание уделено величинам основных лабораторных показателей. Из этого массива каждому студенту методом случайной выборки предлагается 40 тестов.

Впоследствии стали проводить и промежуточные тестирования. Они проходят дважды в семестр перед каждым контрольным занятием. В этом случае тесты включают примерно 100 вопросов по определенному разделу дисциплины. Студенту для ответа предлагается 20 заданий. Введение промежуточного тестового контроля решает ряд задач. Во-первых, периодичность и неизбежность тестирования дисциплинирует, организует и направляет деятельность обучающихся. Во-вторых, студенты получают возможность постепенно адаптироваться к такой форме контроля знаний. Как показывает практика, не все обучающиеся изначально одинаково хорошо приспособлены к проведению контроля методом тестирования. Необходимость вдумчивого чтения, быстрого восприятия и анализа информации (особенно с экрана компьютера) представляет собой значительное препятствие для ряда студентов.

Для выявления эффективности тестирования как инструмента оценки знаний студентов (диагностической функции) нами было проведено сопоставление оценки, полученной при компьютерном тестировании в конце изучения курса, экзаменационной оценки и среднегодового балла студента.

У студентов лечебного факультета за анализируемый период наблюдается повышение среднегодового балла. Сходная тенденция наблюдается и по итогам компьютерной оценки знаний: результаты за второй и третий год наблюдений выше, чем за первый. Оценка за экзамен практически не изменяется. Сопоставление полученных значений показало, что экзаменационная оценка и результаты компьютерного тестирования достоверно превышают значения среднегодового балла. В 2013/2014 учебном году экзаменационная оценка была выше результатов компьютерного тестирования. Год спустя результаты компьютерного тестирования достоверно превышали экзаменационную оценку.

У студентов факультета иностранных учащихся значения среднегодового балла и результаты компьютерного тестирования не демонстрируют единой тенденции. В 2014/2015 учебном году эти показатели достоверно выше, чем в году предшествующем. Однако на экзаменационной оценке это не отразилось: она осталась такой же.

Полученные нами результаты демонстрируют прямую корреляционную связь между всеми парами сравниваемых показателей. У студентов лечебного факультета высокая теснота связи отмечена для показателей среднегодовой балл ↔ экзаменационная оценка и тестирование ↔ экзаменационная оценка. Умеренная теснота связи выявлена для показателей среднегодовой балл ↔ тестирование. Значения коэффициентов корреляции в данном случае не превышают 0,67. Это свидетельствует о том, что студентам проще и легче освоить объем вопросов тестирования, чем регулярно готовиться к текущим занятиям. А возможность получить более высокую оценку на экзамене более высока для тех, кто в течение всего учебного года прилагал больше усилий для получения хорошего среднегодового балла. То есть показатель «среднегодовой балл» более полно оценивает сумму полученных студентами знаний, чем оценка за тестирование. У студентов факультета иностранных учащихся тенденции взаимозависимости обсуждаемых показателей сходны, но между ними отмечена менее выраженная теснота связи.

Наше предположение о причинах меньшей взаимосвязи между результатом тестирования и среднегодовым баллом мы проверили и по оценке учебных достижений при освоении меньшего объема учебного материала. Для этого рассчитали коэффициенты корреляции между результатом промежуточного компьютерного тестирования и оценкой на итоговом занятии в разных семестрах одного учебного года. Полученные нами результаты показывают гораздо меньшую тесноту связи между оценками у студентов лечебного факультета. Она изменяется от умеренной до слабой (коэффициент 0,37 в 2015/2016 учебном году). Здесь мы еще более четко видим, что студенты более успешно осваивают вопросы тестирования, так как это требует меньших усилий, чем подготовка к итоговому занятию. Эта тенденция более выражена в третьем семестре.

Степень тесноты связи показателей у студентов факультета иностранных учащихся более стабильна в течение всего учебного года и практически не отличается от результатов, полученных при итоговом контроле. В данном случае, студенты, для которых русский язык не является родным, должны прилагать больше усилий для освоения учебного материала и с этой задачей лучше справляются более прилежные, дисциплинированные и старательные студенты, у которых и средняя оценка более высока.

Таким образом:

1. Компьютерное тестирование является эффективным методом оценки учебных достижений обучающихся при изучении фундаментальных дисциплин медико-биологического профиля.
2. Компьютерное тестирование должно использоваться как один из инструментов, позволяющий проверить знание эмпирического материала (фактов, референтных величин). Для оценки умения обобщать, применять эти факты нужно использовать другие методы (опрос, собеседование).
3. Особое значение компьютерное тестирование имеет для студентов, которые обучаются не на родном языке. Им тестирование помогает не только в освоении биологической химии, но и в совершенствовании языковой подготовки в рамках изучаемой дисциплины.

ПОДГОТОВКА ТИПОВЫХ УЧЕБНЫХ ПРОГРАММ ПО ПРЕДМЕТУ НА КАФЕДРЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ ГрГМУ Лелевич В.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь*

Обретение государственной самостоятельности Республикой Беларусь повлекло за собой естественный процесс создания юридической и научно-методической базы функционирования высшей школы. Одним из ключевых документов в этом ряду являются типовые учебные программы по предмету. В Республике Беларусь первой программой по изучению биохимии в медицинских ВУЗах явилась «Программа по биологической химии для студентов высших медицинских учебных заведений», созданная сотрудниками Минского медицинского института В.К. Кухтой и Э.И. Олецким и утвержденная в 1997 году. Данная программа была составлена с учетом многолетнего опыта преподавания биохимии в медицинском ВУЗе и традиционно включала разделы статической, динамической и функциональной биохимии. Принимая во внимание конечный результат обучения студентов в медицинском ВУЗе, основу содержания курса составляла медицинская биохимия, которая включает не только знакомство с общими представлениями об основных процессах

жизнедеятельности, но и знакомит студентов с особенностями молекулярных процессов в отдельных органах и тканях, а также с возможными причинами нарушений и последствиями таких нарушений. Кроме того, учитывая конечную цель образования в медицинском ВУЗе, в программу были вынесены основы клинической биохимии и лабораторной диагностики.

Создание в Гродненском государственном медицинском институте (ГГМИ) нового медико-психологического факультета (МПФ) поставило задачу перед коллективом кафедры о подготовке программы для данного факультета. Группой сотрудников кафедры (В.В. Лелевич, Н.К. Лукашик, В.В. Воробьев, В.В. Климович) такая программа была написана и в 1999 г. утверждена в Республиканском методическом центре по высшему и среднему медицинскому и фармацевтическому образованию Министерства здравоохранения РБ. Она составлена с учетом преподавания предмета на лечебном и педиатрическом факультетах и определённой специфики биологических и медицинских знаний у врачей данной специальности. Эта специфика заключается в более глубоком и детальном изучении раздела «Биохимия нервной системы» на которую отводится 12 лекционных и 16 часов лабораторных занятий. Для студентов МПФ было введено контрольное занятие по разделу «Биохимия нервной системы». В соответствии с учебным планом на преподавание биохимии на МПФ отводилось 180 часов (70 часов лекций и 110 часов лабораторных занятий), в конце 4-го семестра проводился государственный экзамен.

Постоянное совершенствование учебных планов, быстрый рост фундаментальных и прикладных знаний требует коррекции учебных программ. В этой связи в 2009 г. была переработана и утверждена Министерством образования РБ типовая учебная программа «Биологическая химия» для высших учебных заведений по специальности 1-79 01 05 «Медико-психологическое дело» - авторы В.В. Лелевич, В.В. Климович, И.О. Леднева. Согласно этой программы несколько сокращено количество аудиторных часов на изучение дисциплины до 144, в том числе лекции – 36 часов, лабораторные занятия – 108 часов. Формой текущей аттестации являлся экзамен в конце 4-го семестра. Следующим этапом совершенствования и обновления типовых учебных программ по биохимии для специальности «Медико-психологическое дело» является документ, подготовленный В.В. Лелевичем и С.С. Маглыш и утвержденный Министерством образования в 2014 году. Эта программа подготовлена в соответствии с новым образовательным стандартом высшего образования и типовым учебным планом данной специальности. В ней была изменена структура аудиторных часов на изучение дисциплины: всего часов 148, из них лекций - 56 часов, лабораторных занятий – 92 часа.

Эксклюзивным в системе высшего медицинского образования РБ является факультет медицинских сестёр, который был открыт в ГГМИ.

Коллективом кафедры (В.В. Лелевич, Н.К. Лукашик, В.В. Воробьев, В.В. Климович, Л.Н. Дворянинович, А.А. Масловская) в 1999 году была подготовлена и утверждена в Министерстве здравоохранения РБ «Программа по биологической химии для студентов факультетов медицинских сестёр высших медицинских учебных заведений». Обучение на этом факультете предусматривало очную и очно-заочную формы обучения. На очной форме для изучения биохимии выделялось 108 аудиторных часов (36-лекции, 72-лабораторные занятия), на очно-заочной форме – 36 часов (18-лекции, 18-лабораторные занятия).

В связи с формированием нового образовательного стандарта в 2009г. была подготовлена и утверждена новая программа «Биологическая химия типовая учебная программа для высших учебных заведений по специальности 1-79 01 06 Сестринское дело» - авторы В.В. Лелевич, А.А. Масловская, М.Н. Курбат. Предусматривалась только очная форма обучения в объеме 90 аудиторных часов (30-лекции, 60-лабораторные занятия).

Обновление образовательного стандарта по специальности «Сестринское дело» (30.08.2013г.) и типового учебного плана (30.05.2013г.) привело к подготовке следующей типовой учебной программы для данной специальности. Её авторами являлись В.В. Лелевич, Н.Э. Петушок, А.В. Наумов, программа утверждена в 2015 году. В рамках этого документа студентам специальности «Сестринское дело» на изучение биохимии отводится 80 аудиторных часов (26-лекции, 54-лабораторные занятия).

Функционирование медико-диагностических факультетов в Гродненском и Гомельском медицинских университетах обосновало необходимость формирования комплексного авторского коллектива преподавателей этих ВУЗов для подготовки типовой учебной программы по специальности 1-79 01 04 «Медико-диагностическое дело». Такая программа была подготовлена и утверждена в 2009 году сотрудниками кафедры биохимии ГрГМУ В.В. Лелевичем, И.О. Ледневой, М.Н. Курбатов и заведующим кафедрой биохимии Гомельского медицинского университета А.И. Грицуком. В ней наряду с традиционными для других факультетов разделами биохимии был введён новый – «Биохимия патологических процессов», где рассматриваются основы патобиохимии часто встречающихся патологических состояний. Студентам специальности «Медико-диагностическое дело» для изучения биохимии увеличен объем аудиторных часов до 233 (из них 199 часов – лабораторные занятия).

Ещё одним примером объединения усилий сотрудников различных ВУЗов по подготовке учебных программ является создание «Программы по биологической химии для студентов педиатрических факультетов высших медицинских учебных заведений» (2000 год). В её подготовке принимали участие В.В. Лелевич, А.А. Масловская, а также заведующий

кафедрой биохимии Белорусского государственного медицинского университета В.К. Кухта и доцент этой кафедры Э.И. Олецкий.

Таким образом, коллектив кафедры биохимии ГрГМУ обладает достаточным педагогическим опытом и научным потенциалом, позволяющим активно участвовать в подготовке и динамическом обновлении типовых учебных программ. Этот процесс тесным образом связан с общей трансформацией учебного процесса в ВУЗах как по форме, так и по содержанию. В первую очередь это обусловлено разработкой новых нормативных документов, регламентирующих учебный процесс – образовательных стандартов высшего образования по специальности и типовых учебных планов по специальности. При этом несколько меняются задачи изучения учебной дисциплины, суть которых заключается в приобретении студентами академической компетенции, основу которой составляет способность к самостоятельному поиску учебно-информационных ресурсов, овладению методами приобретения и осмысления знаний. Кроме того, задачей преподавания учебной дисциплины является формирование социально-личностной и профессиональной компетенции. Ещё одним фактором, обуславливающим обновление типовых учебных программ, является организация в медицинских ВУЗах новых факультетов со своей спецификой подготовки специалистов по соответствующим специальностям. Следует отметить и достаточно динамическое развитие отдельных направлений в биохимии, что приводит к появлению принципиально новых научных знаний. Наглядным примером этого является раздел «Современные методы молекулярной биологии и их прикладное значение для медицины», что нашло отражение в последних типовых учебных программах.

Следует отметить, что сотрудники кафедры биохимии ГрГМУ принимают участие и в рецензировании практически всех типовых программ по предмету, создаваемых в других медицинских университетах Республики Беларусь. Это подтверждает их высокий профессиональный статус и академическую компетентность.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕПОДАВАНИЯ
ДИСЦИПЛИНЫ «БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ»
НА МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОМ ФАКУЛЬТЕТЕ**
Маглыш С.С.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь*

Отличительной особенностью социальной ситуации в мировом сообществе является все большее обострение межгосударственных, внутригосударственных и межличностных отношений. Это приводит к возникновению конфликтных ситуаций, которые порождают социально-психологическую напряженность на разных уровнях социальной

организации современного общества. Резкое увеличение психологической нагрузки на жителей стран всех континентов вызвала объявленная ВОЗ в марте 2020 г. пандемия, обусловленная быстрым распространением по всему земному шару коронавируса COVID-19. Создавшаяся ситуация несет угрозу психическому здоровью людей, независимо от их социального статуса, расовой и национальной принадлежности. Поэтому в мировом сообществе существенно повысилась потребность в высококвалифицированных психологах, психотерапевтах, психиатрах с медицинским образованием. В настоящее время специалистов такого профиля в нашей стране целенаправленно готовят только на медико-психологическом факультете УО «Гродненский государственный медицинский университет».

На данный момент это единственный вуз в Республике Беларусь, который осуществляет подготовку студентов по специальности 1–79 01 05 «Медико-психологическое дело» с присвоением квалификации врач-психиатр-нарколог, врач-психотерапевт, врач-невролог после прохождения интернатуры. О том, что врачи данного профиля востребованы в нашем обществе можно судить по увеличению набора студентов для обучения на медико-психологическом факультете. Так в 2017/2018 учебном году на специальность 1–79 01 05 «Медико-психологическое дело» было зачислено пять групп студентов, в 2018/2019 учебном году – восемь групп студентов, а в 2019/2020 учебном году на первом курсе уже обучалось десять групп студентов.

Дисциплину «Биологическая химия» студенты медико-психологического факультета изучают на втором курсе обучения. Данная дисциплина должна формировать у студентов не только базовый уровень биохимических знаний, но и вносить вклад в развитие у них творческого профессионального мышления, способности связывать изучаемую теорию со спецификой своей будущей профессии.

Специальность «Медико-психологическое дело» существенно отличается от других специальностей медицинского профиля, поскольку будущим врачам придется преимущественно лечить не соматические, а психоневрологические патологии пациентов. Именно эта особенность будущей профессии должна найти свое отражение в подготовке специалистов.

Основой для преподавания дисциплины «Биологическая химия» на медико-психологическом факультете является учебная программа, составленная на основе типовой учебной программы для специальности 1–79 01 05 «Медико-психологическое дело» (составители: зав. кафедрой биологической химии ГрГМУ Лелевич В.В., доцент данной кафедры Маглыш С.С.).

Согласно данной программе на изучение дисциплины «Биологическая химия» по специальности 1-79 01 05 «Медико-психологическое дело» отводится 258 часов (148 аудиторных часов, из них

56 лекционных часов и 92 часа лабораторных занятий). Формой аттестации в 3-ем семестре является зачет, а в 4-ом семестре – экзамен.

Отличительной особенностью учебной программы по дисциплине «Биологическая химия» для студентов учреждений высшего медицинского образования по специальности 1–79 01 05 «Медико-психологическое дело» от аналогичных программ для других медицинских специальностей является включение в нее дополнительного раздела «Биохимия нервной системы». Поскольку в базовых учебниках по биохимии информации для усвоения данного раздела недостаточно, то на кафедре было разработано учебное пособие «Нейрохимия» [2]. Этот раздел значительно расширяет представление студентов о функционировании нервной системы в норме и при патологиях.

Базой для успешного освоения теоретической части учебной дисциплины «Биологическая химия» являются знания, полученные студентами ранее по следующим учебным дисциплинам: медицинская биология и общая генетика, цитология, общая химия, биоорганическая химия, гистология, эмбриология.

В то же время при изучении дисциплины «Биологическая химия» у студентов медико-психологического факультета формируются знания и умения, необходимые для последующего усвоения таких учебных дисциплин, как «Фармакология», «Патологическая физиология» и других специальных дисциплин.

При преподавании дисциплины «Биологическая химия» сотрудники кафедры используют различные методы обучения: лекции, лабораторные занятия, тестирование, учебно-исследовательскую работу студентов при решении ситуационных задач и заданий (элементы проблемного обучения), консультации, научно-исследовательскую работу студентов в студенческом научном обществе при кафедре.

Лекции проводятся с использованием наглядных презентаций, которые затем размещаются на сайте кафедры и доступны студентам в любое время.

На лабораторных занятиях студенты осваивают методики определения биохимических показателей в биологических материалах (кровь, моча, спинномозговая жидкость, ткань мозга). На основании полученных результатов, клинико-диагностического значения биохимических показателей, а также понимания механизмов развития патологических процессов студенты учатся проводить диагностику состояния здоровья донора биологического материала. Методическим обеспечением учебного процесса на лабораторных занятиях является практикум, который разработан и постоянно совершенствуется сотрудниками кафедры. Последний вариант практикума [1] содержит вопросы по теоретической части каждого занятия, весь перечень лабораторных работ в соответствии с действующей учебной программой, референтные величины для основных биохимических показателей у

взрослых, рекомендуемую учебную литературу по изучаемым разделам биохимии, словарь основных терминов общей биохимии и нейрохимии, список экзаменационных вопросов. Отличительной особенностью практикума для студентов медико-психологического факультета является включение в него работ по определению биохимических показателей в спинномозговой жидкости и в ткани головного мозга при изучении теоретического раздела «Нейрохимия». Такая структура практикума позволяет студентам иметь у себя всю необходимую информацию для подготовки к занятиям, заранее изучить принцип метода анализа и ход работы, чтобы не тратить на это время при выполнении лабораторной работы.

После завершения изучения каждого раздела биологической химии проводится расчетно-графическая работа, которая предусматривает оформление метаболической карты и решение ситуационных задач. Методическим обеспечением внедрения ситуационных задач в учебный процесс является разработанное на кафедре учебное пособие «Биологическая химия: сборник задач и заданий» [3]. В нем даны примеры решения биохимических задач и выполнения заданий, содержатся комплексы задач и заданий для самостоятельной работы по разным разделам дисциплины, приведены ответы, позволяющие проверить правильность решения задач и выполнения заданий. При написании данного сборника разрабатывались ситуационные задачи и задания, учитывающие практическую составляющую будущей профессиональной деятельности студентов. Применение ситуационных задач и заданий в учебном процессе позволит повысить уровень практико-ориентированной подготовки студентов и реализовать компетентностный подход в образовании.

Таким образом, методическое обеспечение преподавания дисциплины «Биологическая химия» на нашей кафедре позволит будущим специалистам медико-психологического профиля получить не только фундаментальные теоретические знания о химическом составе и обмене веществ в живой материи, но и приобрести медицинские знания о биохимических основах возникновения, развития, последствий и лечения различных патологий, а также практические навыки определения ряда биохимических показателей в биологических жидкостях человека и умения использовать их в диагностических целях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лелевич, В. В. Биологическая химия: практикум для студентов, обучающихся по специальности 1-79 01 05 «Медико-психологическое дело» / В. В. Лелевич, С. С. Маглыш. – Гродно: ГрГМУ, 2020. – 164 с.
2. Лелевич, В. В. Нейрохимия: учебное пособие / В. В. Лелевич. – Гродно: ГрГМУ, 2008. – 232 с.

О НЕКОТОРЫХ ВОЗМОЖНЫХ ПОДХОДАХ К ПОВЫШЕНИЮ КАЧЕСТВА ПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Масловская А.А.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь*

Среди фундаментальных наук, изучаемых в медицинском университете, биологическая химия занимает особое место по значимости для подготовки будущих врачей. Высокий уровень приобретенных знаний по этой дисциплине служит основой и источником для диагностики и интерпретации биохимических анализов, позволяет избежать диагностических ошибок, формирует базу для клинического мышления, основанную на осознанном восприятии студентом молекулярных механизмов, лежащих в основе физиологических и патологических процессов.

Для успешного освоения студентом любой дисциплины необходимо сочетание достаточного уровня его познавательных способностей и исходного уровня знаний, подкрепленных внутренней настроенностью на успешную учебу. Свои познавательные способности человек может развивать на протяжении всего периода учебы и профессиональной деятельности, благодаря использованию активных методов обучения, творческих элементов в познании и изучении материала, логического анализа информации с соответствующими умозаключениями. Параллельно у обучающегося происходит накопление определенного количества знаний.

Несомненно, приобретение знаний является важнейшим необходимым элементом образования. Но современное высшее образование не может сводиться только к простой передаче информации студентам и контролю воспроизведения этой информации. Для обеспечения высокого качества подготовки выпускаемых специалистов необходим личностный вклад преподавателя в образовательный процесс. Именно личное активное участие преподавателя в ориентации студентов на активное добывание и формирование знаний является тем катализатором, который способствует эффективному использованию потенциала высшей школы.

Роль преподавателя как организатора самостоятельной работы студентов особенно велика на младших курсах.

Нередко на 2-м или даже на 3-м курсах, не говоря уже о первокурсниках, обнаруживается немало студентов, которые, оказавшись в

университетской среде, оказываются не готовыми к университетскому обучению, к усвоению фундаментальных дисциплин, то есть фактически не умеют учиться. Иначе говоря, определенная часть студентов не переключилась от школьного к вузовскому обучению. Это проявляется в том, что такие студенты не владеют навыками самостоятельного приобретения и формирования знаний высокого качества, не готовы к самостоятельному нахождению и усвоению знаний, не умеют выделять главное, перерабатывать информацию, не владеют приемами, облегчающими ее запоминание, не могут контролировать четкость мысли при изложении выученного материала. Многие студенты избегают внимательного и полного прочитывания текстов, ограничиваются лишь просмотром материала учебника и выборочным, или ознакомительным, чтением даже при изучении фундаментальных медицинских дисциплин.

В связи с этим перед преподавателем, особенно ведущим занятия у студентов первых курсов обучения, должна стоять задача не просто вкладывать в студента информацию, не просто участвовать в передаче знаний, а прежде всего стараться научить студента учиться, в том числе обучить студента методам самостоятельного формирования знаний. В таком случае у студента происходит накопление мотивации к обучению, и формируются навыки самообучения.

Преподаватель должен учитывать, что у студентов имеются разные типы мышления, разные способы восприятия и переработки информации [1]. Поэтому активное участие преподавателя в образовательном процессе должно заключаться в том, чтобы предвидеть, предчувствовать вопросы, которые могут представлять для студентов трудности в понимании при самостоятельном изучении, и, следовательно, помочь студенту сформировать навыки самостоятельного мыслительного процесса, самостоятельной познавательной деятельности.

При подготовке к занятиям студенты нередко просто читают материал учебника (выборочно или полностью), запоминая при этом тот или иной объем информации. Но такое простое запоминание часто оказывается неэффективным, что обнаруживается при последующем воспроизведении выученного материала: при ответах студента наблюдается спутанность изложения, сбивчивость, отсутствие логических заключений, что является признаком механического заучивания, без соответствующего анализа и критического осмысления. В данном случае значимость преподавателя в образовательном процессе оказывается незаменимой. Необходимо объяснить студенту, что без умственных усилий, направленных на анализ информации, ее обобщения, выделения ключевых слов и причинно-следственных связей знания усваиваются менее эффективно, оказываются поверхностными и не сохраняются с участием механизмов долговременной памяти. Иногда, даже хорошо успевающим студентам следует подсказать, что не следует стремиться просто к подробному пересказу текста, а можно подвергнуть его

реструктуризации, то есть придать ему вид, наиболее удобный для запоминания.

Обычно, только на старших курсах студенты начинают понимать важность биохимии для изучения клинических дисциплин. На 2 курсе студента, который еще не изучал клинические дисциплины, трудно убедить в том, насколько будут востребованы его знания по биологической химии в дальнейшем обучении на старших курсах и профессиональной деятельности.

При формировании знаний у студентов, в частности по биохимии, важно акцентировать внимание студента на связь между приобретаемыми теоретическими знаниями по дисциплине и практической медициной; необходимо показать с использованием конкретных примеров, как знание молекулярных механизмов создает основу для изучения клинических дисциплин.

Для студентов с любым уровнем исходных знаний по химии требуются довольно значительные усилия для запоминания формул, путей превращения молекул, некоторых видов классификаций, симптомов заболеваний, основанных на молекулярных нарушениях. В связи с этим, незаменимым элементом обучения является участие преподавателя, который должен показать, объяснить студенту, что в строении молекул или их превращениях существуют определенная молекулярная логика, облегчающая запоминание процесса, что логические закономерности биохимических механизмов, лежащих в основе патологии, могут быть использованы для объяснения наблюдаемых симптомов заболеваний, что применение некоторых простых мнемонических приемов при работе с учебником может сделать обучение интересным и увлекательным процессом, фактически не требующим механического запоминания.

Таким образом, в результате эффективной помощи со стороны преподавателя у студента возможно сформировать убежденность в необходимости и полезности получения знаний, повышается уровень и глубина подготовки. Осознание студентом необходимости самостоятельного приобретения знаний и овладение соответствующими полезными навыками работы с учебной информацией помогает ему самостоятельно преодолевать затруднения в понимании текста, вычленять главные элементы, определять их значимость. В результате студент будет эффективнее использовать самостоятельную работу для формирования профессиональной грамотности и развития индивидуальных качеств будущего врача.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карманчиков, А.И. Прогнозирование учебной успешности студентов с учетом их типологических особенностей // А.И. Карманчиков, А.Д. Король. – Журнал ГрГМУ. – 2008. – № 2. – с. 144-147.

ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНФОРМАЦИОННО-КОММУНИКАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В УСЛОВИЯХ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ

Наумов А.В., Петушок Н.Э.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Распространение коронавирусной инфекции и ограничения социального контактирования привело к необходимости принятия карантинных мер, соблюдения режима дистанцирования или даже изоляции для сохранения здоровья. В настоящее время в вузах полностью или частично пришлось переходить к модели проведения занятий без непосредственного контакта с обучающимися. В этом случае для передачи информации и обеспечения взаимодействия педагога и обучаемого используются информационно-коммуникационные технологии (ИКТ),

По функциям в организации образовательного процесса образовательные средства ИКТ классифицируют следующим образом: информационно-обучающие (электронные библиотеки, книги, периодические издания, словари, справочники, обучающие компьютерные программы, информационные системы), интерактивные (электронная почта, электронные телеконференции), поисковые (каталоги, поисковые системы) [1]. Электронные средства коммуникации (электронная почта, мессенджеры, чаты и др.) дают возможность для общения и проведения конференций в режиме реального времени в условиях удаленного обучения. Однако их использование в процессе обучения требует особых методических подходов и приемов[1,2].

Применение ИКТ в процессе обучения достаточно продуктивно, но имеет некоторые недостатки:

- при проведении занятий с использованием персонального компьютера и установленных на нём программ достаточно эффективно решается вопрос объяснения темы преподавателем, но это позволяет студенту понизить уровень подготовки материала и при ответе использовать только информацию, полученную от преподавателя.
- существенно страдает система опроса, так как отсутствует полноценный контроль самостоятельности ответа опрашиваемого студента.

Всё это создаёт для студента облегченный вариант контроля знаний, не требующий глубокой подготовки, что неизбежно сопровождается снижением качества обучения, а это совершенно недопустимо ввиду жесточайшей международной конкуренции систем образования.

Избежать этих негативных последствий можно путем введения конспектирования теоретических вопросов как обязательного элемента подготовки к занятию в on-line режиме. У студента появляется

необходимость более глубокой проработки учебного материала, а возможность для этого имеется.

В этом случае, что немаловажно, значительно возрастает не только качество подготовки, но и роль преподавателя. Она заключается:

- в рекомендациях по подбору используемых источников информации;
- в объяснении отдельных наиболее сложных вопросов занятия.

Конспект является результатом процесса индивидуальной творческой переработки и письменной фиксации изучаемого материала. Процесс осуществляется поэтапно: восприятие и отбор информации, её переформулирование и фиксация. Осмысление прочитанного тесно связано с базовой информацией, которая поступает из долговременной памяти читающего. При первичном отборе информации (изначальном чтении текста) конспектирующий «отбрасывает» излишнюю, ненужную, пока не получит ту, которую сочтет нужным зафиксировать. Сведения, подвергаются вторичному отбору по признаку важности или новизны, перечисляются в последовательном, связанном и логически обоснованном порядке[1,2,4].

При подготовке конспекта к удаленному занятию по биологической химии, студент как минимум дважды прорабатывает изучаемый вопрос. Первый – когда читает и выбирает нужное для конспектирования. Второй – когда записывает отобранные сведения. В процессе конспектирования студенты самостоятельно учатся выделять главное, структурировать и последовательно излагать материал, устанавливать логическую связь между отдельными положениями.

Конспектирование развивает логическое мышление, закрепляет в памяти прочитанное, совершенствует культуру речи, что особенно важно для иностранцев, обучающихся, как правило, на неродном языке. И все это идет исключительно на пользу изучаемой дисциплине.

Чрезвычайно важно, во-первых: чтобы конспект был обязательно рукописным, так как а) только такой способ заставляет обучающегося эффективно работать с учебным материалом и исключает формалистическое копирование и заимствование из интернет источников. Во-вторых: изображения (фотокопии) конспектов студенты высылают преподавателю по электронной почте к назначенному времени в день занятия в удаленном режиме. Для персонификации и исключения возможности использования чужих конспектов на каждой их странице должна быть проставлена фамилия студента и номер его группы.

Преподавателю необходимо изначально информировать студентов о требованиях, предъявляемым к конспектам. Критерии оценки конспектов следующие: объем (не менее 10 рукописных страниц на вопрос), наличие формул, реакций, схем биохимических процессов и механизмов их регуляции, структуризация конспектируемого материала с применением выделения цветом, подчеркивания, перечисления по пунктам,

самостоятельное составление таблиц и блок-схем. Поощряется использование различных источников информации, рекомендованных преподавателем (учебники из списка основной и дополнительной литературы по дисциплине, лекционного материала и пр.).

Как показал наш опыт, иностранные студенты с готовностью принимают данные критерии, составляют объемные и содержательные конспекты, которые служат полноценным материалом при подготовке как к занятиям, так и к экзамену.

Проверка конспектов повышает уровень контроля, так как позволяет поощрять индивидуальность работы, творческий подход к ее выполнению и выявлять случаи плагиата. А это, в свою очередь, является и воспитательной составляющей учебного процесса. Как показывает практика, в процессе информатизации образования нередко наблюдается снижение роли воспитательного компонента. Дифференцированный и неформализованный подход к оцениванию представленных конспектов позволяет сохранить и оптимально реализовать воспитательную функцию при изучении биологической химии в условиях удаленного обучения.

Результаты контроля знаний на экзамене прошлого учебного года показали, что требование по обязательной подготовке конспектов к занятиям по биохимии в условиях удаленного обучения при пандемии позволило добиться освоения учебного материала в требуемых объемах и на достаточно хорошем уровне.

Безусловно, предлагаемый нами подход более затратен по времени по нагрузке для преподавателя, но он существенно повышает степень усвоения учебного материала и позволяет повысить качественный показатель успеваемости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Педагогическое речеведение : словарь-справочник / под ред. Т.А. Ладыженской и А.К. Михальской ; сост. А.А. Князьков. – Москва : Флинта : Наука, 1998. – 310 с.

2. Наумов, А.В. Особенности преподавания биохимии в современных условиях на медико-диагностическом факультете / А.В. Наумов // Современные тенденции образовательного процесса в медицинском университете: сборник материалов научно-практической конференции с международным участием. – Гродно. 2020.- С.140-142.

3. Дорошенко, Е.М. Связь теоретического обучения в лабораторном практикуме в преподавании биохимии студентам-медикам / Е.М. Дорошенко, А.В. Наумов // Современные тенденции образовательного процесса в медицинском университете: сборник материалов научно-практической конференции с международным участием. – Гродно. 2020.- С. 52-55.

4. Петушок, Н.Э. Методические подходы и приемы при использовании информационно-коммуникационных технологий для

обучения иностранных учащихся / Петушок Н. Э., Наумов А. В. // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой научно-практической конференции. – Гродно. 2021. – С. 674-677.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ПРЕПОДАВАНИЮ ОХРАНЫ ТРУДА В МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

Наумов И.А.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь*

Обеспечение безопасности человека в процессе его жизнедеятельности является важнейшей основной частью успешного построения современного цивилизованного, социально ориентированного, экономически стабильного и процветающего общества. Причем, эта проблема становится все более острой, являясь диалектическим следствием обострения противоречий между совершенством и сложностью современных средств производства и традиционными способами их использования. Так, ущерб от аварийности и производственного травматизма достигает 10-15% от валового национального продукта промышленно развитых государств, а экологическое загрязнение среды обитания и несовершенство технологий для обеспечения безопасности жизнедеятельности являются причиной преждевременной смерти 20-30% мужчин и 10-20% женщин.

Современное здравоохранение включает множество технологических процессов, в которых используется широкая гамма машин, оборудования и инструментов, что сопровождается воздействием на работников опасных и вредных производственных факторов. Поэтому знать эти факторы и уметь управлять ими – значит обеспечить безопасность жизнедеятельности медицинского персонала.

На решение этой задачи и направлено совершенствование подходов к преподаванию раздела «Охрана труда» учебной дисциплины «Безопасность жизнедеятельности человека».

Цель исследования: оценить эффективность новых методических подходов к организации преподавания раздела «Охрана труда» учебной дисциплины «Безопасность жизнедеятельности человека».

Метод исследования: методологический анализ исследуемой проблемы.

Результаты и их обсуждение. Как известно, эффективность учебного процесса определяется в первую очередь качеством полученных результатов.

Поэтому цель современного образовательного процесса заключается не столько в передаче знаний, умений и навыков от преподавателя к студенту, сколько в развитии у него способности к постоянному,

непрерывному образованию, стремления к пополнению и обновлению знаний, к использованию их на практике в будущей профессиональной деятельности. Для этого необходима разработка системы разноуровневых заданий для индивидуальной и групповой работы студентов, включая выполнение учебно-исследовательских и научно-исследовательских работ.

Поэтому уже на первом курсе обучения у студентов всех факультетов в процессе преподавания раздела «Охрана труда» учебной дисциплины «Безопасность жизнедеятельности человека» должны быть сформированы представления об оценке причинно-следственных связей заболеваемости населения с условиями их трудовой деятельности, а также о факторах, ухудшающих состояние здоровья медицинских работников в процессе оказания медицинской помощи, которые в последующем значительно углубляются и развиваются на протяжении II-III курсов обучения при изучении такой основной профилактической учебной дисциплины как общая и военная гигиена. При этом «охрана труда» является той основой, которая способствует становлению профилактического мышления у студентов-медиков и вооружает их первичными приемами и методами здоровьесберегающей деятельности среди населения в соответствии с основными законодательными актами об охране здоровья населения.

Однако современная система образования должна предусматривать не только обучение студентов, но и внедрение здоровьесберегающих технологий в их будущую деятельность в организациях здравоохранения. Причем будущий врач уже на этапе обучения в процессе прохождения врачебной практики должен овладеть не только принципами диагностики уровня индивидуального здоровья с учетом психосоматических, конституционных и социально-духовных особенностей личности, но и методами самодиагностики, самооценки и самокоррекции психологического статуса организма, осуществления рекреационных, коррекционных и реабилитационных мероприятий по сохранению здоровья в условиях воздействия весьма агрессивной лечебно-диагностической среды.

Поэтому одной из основных составляющих профессиональной подготовки студентов в этом направлении является управляемая самостоятельная работа. Именно увеличение доли такой работы студентов придает учебному процессу практико-ориентированную направленность, создает условия для развития профессиональной компетенции будущих специалистов здравоохранения.

В связи с этим подготовка студентов к занятиям по охране труда предусматривает изучение не только теоретических аспектов, но и практических вопросов по проведению санитарно-гигиенических мероприятий, снижению интенсивности воздействия вредных и опасных производственных факторов на организм, восстановлению здоровья и работоспособности, формированию профессиональных знаний и навыков,

направленных на профилактику заболеваний и сохранение здоровья медицинского персонала, выработку умений обосновывать профилактические и оздоровительные мероприятия для обеспечения санитарно-гигиенической и эколого-эпидемической безопасности жизнедеятельности, чему, безусловно, способствует использование первого в Республике Беларусь и странах Содружества Независимых Государств разработанного нами по решению Президиума Республиканского комитета Белорусского профсоюза работников здравоохранения практического руководства «Охрана труда в здравоохранении» с электронным приложением к нему [2], выдержавшем уже два издания, удостоенного диплома лауреата из серии «Золотой фонд Отечественной науки» в номинации «Лучшее учебно-методическое издание в отрасли» на XXXIII Международной выставке-презентации учебно-методических изданий, организованной Российской академией естествознания (Международной ассоциацией ученых, преподавателей и специалистов), и награжденного Золотой медалью 30-й Московской Международной книжной выставки-ярмарки (г. Москва, ВДНХ, 6-10 сентября 2017 г.).

В этом практическом руководстве изложены основные принципы государственной политики в области охраны труда в здравоохранении, представлены основные мероприятия по управлению охраной труда медицинского персонала в процессе трудовой деятельности, изложены вопросы оценки риска для состояния здоровья медицинских работников при воздействии вредных и опасных производственных факторов, представлены основные виды современных технологий профилактики его нарушений, а также, базируясь на строго научном подходе, но в то же время в доступной форме на значительном иллюстративном материале и с широким использованием общепринятого терминологического аппарата, рассмотрен широкий спектр проблем влияния разного рода производственных факторов на состояние здоровья медицинских работников, и изложены современные нормативные документы, регламентирующие различные аспекты организации охраны труда медицинских работников в условиях комплексного воздействия производственных факторов на состояние здоровья.

Итоговая же эффективность изучения охраны труда в здравоохранении достигается за счет следующих основных составляющих:

1. контроль исходного уровня знаний;
2. организация рубежного контроля знаний в виде компьютерного тестирования;
3. самостоятельная работа студента под контролем преподавателя с использованием мультимедийных технологий в процессе освоения практических навыков и умений;
4. решение разработанных на кафедре ситуационных задач;

5. разработка тематики учебно-исследовательской работы студентов и контроль её выполнения;
6. определение критериев оценки знаний по дисциплине;
7. итоговый контроль уровня полученных знаний (зачет).

Выводы. Таким образом, совершенствование методических подходов к организации преподавания раздела «Охрана труда» учебной дисциплины «Безопасность жизнедеятельности человека» позволяет добиться повышения качества обучения и уровня знаний студентов-медиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузмина, Н. А. Проблемы эффективности учения и обучения / Н. А. Кузмина // Наука и мир. – 2015. – № 9(25). – С. 55–59.
2. Охрана труда в здравоохранении : практическое руководство с электронным приложением ; 2-е издание, переработанное и дополненное / И. А. Наумов [и др.]. – Минск : Энергопресс, 2018. – 384 с.

МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕПОДАВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИНОСТРАННЫМ СТУДЕНТАМ

Петушок Н.Э.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь*

Обучение иностранных граждан на английском языке (English medium) является важным направлением в работе высшего учебного заведения. Этот вид деятельности повышает рейтинг учреждения образования и позволяет привлекать большее количество иностранных студентов, что, в свою очередь, несет определенную экономическую выгоду. В ГрГМУ факультет иностранных учащихся является вторым по численности после лечебного и основное количество студентов обучается на английском языке. Работа со столь существенным количеством иностранных граждан требует совершенствования и модификаций не только учебного процесса, но и методических аспектов преподавания. И здесь результативность учебного процесса в значительной степени зависит от роли преподавателя и его профессионализма.

Бесспорно, преподавание на английском языке является более трудоемкой задачей, чем такая же деятельность на русском языке. Она требует помимо педагогической работы преподавателя постоянного самообразования и самосовершенствования в языковой сфере. Требуется интенсивная самоподготовка к каждому занятию и лекции – изучение теоретического материала, проработка способов его изложения и подачи.

Со сложностями могут сталкиваться и студенты, для которых английский не является родным, в этом случае они нередко концентрируются на самом языке, а не на предмете.

Учитывая все это, преподавателю стоит воспользоваться некоторыми приемами, которые могут помочь сделать процесс обучения более эффективным. Нужно максимально упрощать предложения, акцентировать самое важное в излагаемом материале. В случае необходимости, нужно уметь перефразировать предложения и словосочетания в более понятные для студентов варианты. В некоторых случаях можно предлагать несколько вариантов определений терминов, чтобы студенты имели возможность выбрать наиболее подходящие им.

При изложении материала (лекция, лабораторное занятие) массив информации следует делить на небольшие смысловые части, после разбора которых, стоит проверить степень понимания, задав 1-2 вопроса. Можно разрешать задавать вопросы во время лекции, а не в конце. Обязательным элементом должна быть визуальная поддержка. Для групп с английским языком обучения мультимедийное сопровождение лекций должно включать не только схемы, таблицы и диаграммы, но и текстовую информацию, которая диктуется для записи. Таким способом в усвоение наиболее важных вопросов лекционного материала вовлекаются разные виды памяти. Кроме того, это «аудио-визуальное» дублирование позволяет избежать ошибок в восприятии, которые могут быть вызваны недостатками произношения преподавателя. После завершения изложения каждого из вопросов лекции целесообразно давать ссылку на страницы учебника, где отражен данный материал. Преподаватель также должен уметь адаптировать изучаемый материал к потребностям обучающихся. Например, учитывать, что в разных странах могут применяться разные единица измерения для биохимических показателей, варьировать те или иные нормы (потребности в витаминах, нутриентах).

Достаточно перспективными во время лабораторных занятий может стать элементы стратегии скаффолдинга. Это особый вид педагогической поддержки обучающегося. Он представляет собой процесс, посредством которого более опытных человек (эксперт, преподаватель) мотивирует новичка решать более сложные задачи, осваивать новые навыки. В этом случае преподаватель объясняет принцип работы с тем или иным инструментом или прибором (разные виды автоматических пипеток, фотоэлектроколориметр, центрифуга), показывает, как нужно работать, после чего приглашает одного из студентов проделать то же самое. Таким студентом, как правило, является дежурный. Преподаватель контролирует его действия, помогает в случае необходимости, исправляет ошибки. Группа за всем этим наблюдает. После того, как преподаватель убедится, что студент освоил данную манипуляцию, к работе приступает вся группа. Задание (лабораторную работу) студенты выполняют, как правило, в парах, и им в работе помогает уже дежурный, а преподаватель контролирует ход процесса в целом. Обычно дежурный относится к этим своим обязанностям очень ответственно, да и его коллегам психологически гораздо проще обратиться за подсказкой или помощью к

своему ровеснику, чем к преподавателю. Здесь уже срабатывает принцип и образовательный подход «равный обучает равного».

Еще одним методическим аспектом работы с иностранными студентами является ее индивидуализация. Необходимость дифференцированного подхода к каждому студенту учебной группы обусловлена разным уровнем знаний студентов и степенью внутренней мотивации. Наиболее сильные и дисциплинированные студенты способны усваивать большие объемы информации, систематически готовятся и изъявляют желание отвечать на каждом занятии. Слабые студенты обычно на занятиях пассивны, и преподавателю необходимо побудить их к участию в учебном процессе. В ряде случаев этого можно достигнуть путем совместного выполнения заданий, когда один из студентов (как правило, более слабых) делает записи на доске, а остальные его корректируют. Другой способ – это поочередное выполнение заданий на доске. В этом случае каждый из обучающихся должен выполнить на доске определенное задание. Чаще всего это написание формул веществ или последовательных реакций метаболического пути. Кроме этого, студент должен иметь возможность индивидуально пообщаться с преподавателем. Для этого на сайте университета (страница кафедры) обязательно размещены контакты преподавателей.

Учитывая доступность современных учебных материалов в сети Интернет, преподавателям стоит предлагать своим студентам обращаться к видео-лекциям. Ведь сегодня существует множество платформ, где и студент, и преподаватель могут получить дополнительные знания (массовые открытые онлайн-курсы, образовательные видео-лекции).

Контроль знаний иностранных учащихся также требует индивидуального подхода. Оценка обязательно должна сопровождаться комментариями, чтобы у студента не складывалось мнение о том, что его необъективно оценивают. По этой же причине экзамен у иностранных студентов должны принимать 2 преподавателя.

Несмотря на существование определенных трудностей при работе с иностранными студентами результаты обучения как правило, хорошие. Этому способствует серьезный настрой студентов на учебу и целенаправленные усилия преподавателей. Методические трудности не должны отражаться на качестве преподавания, а становиться стимулом для поиска решений возникающих проблем, развития и самосовершенствования.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЧЕБНЫХ И УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИНОСТРАННЫМИ СТУДЕНТАМИ

Петушок Н.Э., Виницкая А.Г.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь*

Эффективное обучение может происходить только при условии обеспечения учебного процесса необходимой совокупностью учебников и учебно-методической литературы, способствующей достижению обучающимися планируемых результатов освоения образовательной программы. Начиная с первых лет работы с иностранными учащимися, проходящими обучение на английском языке, сотрудниками кафедры биологической химии ГрГМУ проводилась постоянная и планомерная работа по подготовке учебных и учебно-методических изданий по учебной дисциплине «Биологическая химия».

В настоящее время в учебном процессе в дополнение к основному учебнику «Harper's Illustrated Biochemistry» мы располагаем пособием «Biochemistry: manual for the medical faculty for international students», методическими рекомендациями «Biochemistry: training guidelines for the medical faculty for international students» и практикумом для лабораторных занятий «Biochemistry: workbook for the medical faculty for international students». Наличие этих изданий позволяет унифицировать ход занятий, лучше организовать самостоятельную подготовку к ним студентов и более эффективно использовать время самих занятий. До издания практикума, например, описание хода лабораторной работы преподаватель вынужден был давать во время занятия, что было крайне непродуктивно.

На наш взгляд, на данный момент мы располагаем вполне достаточным набором учебных и учебно-методических материалов. Однако мнение студентов далеко не всегда может совпадать с мнением преподавателей, поэтому мы решили провести анонимный опрос студентов факультета иностранных учащихся, целью которого явилась оценка особенностей их подготовки к занятиям по биохимии и востребованности учебных материалов по дисциплине.

В исследовании принял участие 71 студент 2-го курса факультета иностранных учащихся, граждане Шри Ланки, Индии и Мальдивских островов. Студентам было предложено ответить на вопросы об используемых для обучения информационных материалах (лекциях, учебных пособиях и др.), об отношении респондентов к качеству материалов, подаваемых в доступных для них источниках информации.

Анализ ответов показал, что подготовка большинства опрошенных иностранных студентов была основана на использовании нескольких источников информации, включая лекционный материал, библиотечные учебники и учебные пособия, рекомендованные кафедрой, и другие

источники. Согласно результатам исследования подавляющее большинство респондентов (70 человек) активно пользовались презентациями лекций по биохимии, размещенными на образовательной платформе Moodle. При этом 25,4% опрошенных заявили, что «очень удовлетворены», а 57,7% «удовлетворены» содержанием лекций. Только 14,4% респондентов отвечали, что «скорее удовлетворены, чем неудовлетворены», а 1,4% «скорее неудовлетворены» материалом, подаваемым в лекциях. Мы, как преподаватели, со своей стороны отмечаем, что в реальности достаточно большое количество студентов при подготовке к занятиям пользуется только лекционными презентациями. Однако в них невозможно представить весь необходимый материал, особенно если это только презентация без звукового сопровождения. Безусловно, в реалиях сегодняшнего дня, когда лекции переведены в формат управляемой самостоятельной работы, преподаватели наполняют презентации большим количеством материалов и сведений, но это все же не заменяет полноценную лекцию в аудитории, поскольку для понимания ряда вопросов исключительную ценность имеют комментарии лектора, а также смысловые акценты, которые он расставляет. Частично использование учебников при подготовке студентов к занятиям можно простимулировать, давая в лекциях отсылки к учебникам по определенным вопросам темы.

Среди доступных в библиотеке учебных материалов наиболее используемым оказался учебник Harper's Illustrated Biochemistry, по которому готовились 76,1% респондентов. Помимо этого базового учебника, студенты факультета иностранных учащихся готовятся по учебному пособию Biochemistry: manual for the medical faculty for international students (in English) (авторы Петушок Н.Э., Масловская А.А., Курбат М.Н.) (52,1% ответов). В 32,4% случаев студенты признавались, что пользовались другими учебниками, из списка рекомендуемой дополнительной литературы. Половина опрошенных (50,7%) обучалась по конспектам, написанным другими студентами, а 69% искали информацию в YouTube, Википедии, или на других сайтах.

На вопрос об отношении к библиотечным учебникам оценки респондентов были неоднозначны. Так, 53,7% опрошенных высказались, что были «очень удовлетворены» или «удовлетворены» качеством информации из этих учебников. Оценки остальных варьировали от «скорее удовлетворен, чем неудовлетворен» (32,1%), до «скорее неудовлетворен» (2,8%) и «совсем неудовлетворен» (4,2% ответов).

Преподаватели же отмечают, что, к сожалению, в случае выбора между учебником и учебным пособием студенты при подготовке к занятиям предпочитают последнее. Некоторые студенты выбирают пособие как более простой и доступный для понимания источник информации и, что весьма немаловажно, гораздо меньший по объему. В этом случае обучающиеся идут по пути наименьшего сопротивления и

упрощения способов достижения цели. Они не хотят читать объемные учебники. Некоторым для этого просто не хватает языковой подготовки, хотя этот аспект постепенно теряет свою актуальность, так как владение английским языком обучающихся за последнее время заметно улучшилось. Учебное пособие по определению не может являться полноценной заменой учебнику. Это только дополнение к нему с более кратким, компактным и структурированным изложением вопросов. И задача преподавателя состоит в том, чтобы донести эту мысль до студентов.

Учебные пособия по биологической химии обновляются с необходимой периодичностью. Так в 2020 году сотрудниками кафедры подготовлено новое издание «Basics of Biochemistry. Manual for the medical faculty for international students» грифом УМО по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов факультета иностранных учащихся, обучающихся на английском языке по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело», которое планируется к использованию с 2021/2022 учебного года.

Подавляющее большинство опрошенных студентов признались, что готовят собственные конспекты к занятиям по биохимии. Причем 53,5% ответили, что «писали конспект к каждому занятию», 28,2% «писали конспекты почти ко всем занятиям», 14,1% «писали конспекты только к некоторым занятиям». Только 2 респондента отвечали, что никогда не писали конспекты к занятиям по биохимии.

Такое распределение ответов показывает ответственное отношение большинства обучающихся к подготовке к занятиям. Они прорабатывают несколько источников информации, выбирая самую важную, делают схемы и составляют таблицы обобщения сведений. Учитывая исключительную дидактическую ценность этого вида учебной деятельности, преподавателям стоит поощрять составление конспектов, а по некоторым вопросам даже требовать их.

Не стоит забывать и о большом количестве материалов, которые студенты могут почерпнуть из Интернета (массовые открытые онлайн-курсы, онлайн-лекции, Википедия и др.). Как было сказано выше, 69% опрошенных пользуются такими источниками. Однако они могут быть разной степени актуальности, корректности и достоверности. Преподавателям нужно это обязательно учитывать, самим хорошо ориентироваться в таких ресурсах и рекомендовать студентам наиболее качественные и надежные.

Обобщая все сказанное, хочется отметить, что выяснение мнения студентов об учебных материалах, используемых при изучении биологической химии, является весьма важным и полезным для преподавателей. Оно позволяет выявить определенные тенденции и предпочтения среди обучающихся, может указать преподавателям направления, требующие дополнительной проработки.

ОСОБЕННОСТИ ПРЕПОДАВАНИЯ ДИСЦИПЛИН УВО СТУДЕНТАМ ВТОРОЙ СТУПЕНИ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

Чиркин А.А., Данченко Е.О.

*УО «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова»
г. Витебск, Республика Беларусь*

Современные учебники, рекомендуемые для преподавания биологической химии для студентов второй ступени высшего образования, содержат недостаточное количество информации из-за стремительного развития классических и новых областей знаний в рамках биологии. Например, в учебнике «Биологическая химия», получившем Гриф Министерства Образования Республики Беларусь «для студентов и магистрантов учреждений высшего образования по биологическим специальностям» отведена лишь одна страница описанию четырех сигнальных путей: PI3K/AKT/mTOR; NF-κB; MAPK и Wnt [1-3]. Поэтому целью настоящего сообщения является формулирование принципов создания и внедрения в учебный процесс кафедры химии и естественнонаучного образования шести дисциплин, предназначенных для студентов-магистрантов в соответствии с утвержденными учебными программами УВО. Эти программы и учебно-методические материалы по дисциплинам были подготовлены в соответствии с Образовательным стандартом высшего образования ОСВО 1-31 80 01-2019 и учебным планом ВГУ имени П.М. Машерова с учетом действующих учебных программ БГУ. Созданы и апробированы учебно-методические комплексы, относящиеся к дисциплинам компонента учреждения высшего образования, для студентов магистратуры факультета химико-биологических и географических наук по специальности: 1-31 80 01 Биология. Функциональная биология.

Современная «Клеточная биология» тесно связана с биохимией, генетикой, цитологией, микробиологией, другими биологическими дисциплинами и является методической основой для изучения на клеточно-молекулярном уровне жизнедеятельности клеток и многоклеточных организмов. В задачи дисциплины входит изучение общей структурной и функциональной организации клетки, молекулярных основ важнейших физиолого-биохимических процессов клетки; изучение работы и регуляции генетического аппарата, системы биосинтеза, посттрансляционной модификации и транспорта белков; исследование молекулярных механизмов регуляции клеточного цикла; изучение механизмов клеточной подвижности, сигнализации, программируемой клеточной смерти, дифференциации и координации функций клеток. Подготовка специалиста-биолога подразумевает получение им информации не только о структурных и функциональных свойствах основных классов природных веществ, но и механизмах регуляции и взаимосвязи биохимических процессов, протекающих в клетках.

Дисциплина «Биохимия мембран и межклеточных коммуникаций» тесно связана с дисциплинами «Клеточная биология», «Молекулярные механизмы биосигнализации», «Нейробиология». На первой ступени высшего образования изучаются современные представления о мембранной организации клетки, эволюции представлений о строении мембран, составе и биологическом разнообразии мембран. Для студентов второй ступени высшего образования предлагаются для изучения следующие вопросы: методы исследования биологических мембран, получение искусственных мембран и их применение, основные химические компоненты мембран, особенности структурно-функциональной организации мембран, транспорт через клеточные мембраны. биохимическая характеристика транспортных систем и процессов, организация и функционирование природных и синтетических ионофоров и каналообразователей, биохимическая организация везикулярного транспорта, общая теория слипания и слияния мембран, контактная функция плазматической мембраны, синаптическая передача сигнала, дистантные взаимодействия.

Учебная дисциплина «Молекулярные механизмы биосигнализации» тесно взаимосвязана с дисциплинами «Клеточная биология» и «Биохимия мембран и межклеточных коммуникаций». На первой ступени высшего образования студенты изучают структурно-функциональные и молекулярно-биологические аспекты функционирования эндокринной, паракринной и отчасти аутокринной регуляторных систем в регуляции жизнедеятельности клеток в норме. Студентам второй ступени высшего образования предлагаются для изучения молекулярные механизмы, называемые внутриклеточными сигнальными путями, которая позволят глубже понять фундаментальные клеточные процессы в норме и патологии: регуляция экспрессии генов, клеточного деления и запрограммированных типов клеточной смерти. В задачи дисциплины входит изучение общих принципов функционирования системы межклеточных коммуникаций, сигнальные молекулы и рецепция биосигналов, передача сигнала посредством активации рецепторов, ассоциированных с G-белками, передача сигнала посредством активации рецепторов с протеинкиназным доменом, пути биосигнализации, запускаемые цитокинами различных групп и передача сигнала в клетках системы иммунитета, межклеточная коммуникация в регуляции индивидуального развития, молекулярные аспекты передачи информации в нейронах, рецепторы молекул внеклеточного матрикса и биосигнализация в регуляции перемещения клетки, биосигнализация при апоптозе и некрозе. В эукариотических клетках существует небольшое количество типов внутриклеточных путей передачи сигналов - их около 17. Систему передачи сигналов можно представить как некоторый каскад реакций, который приводит к активации определенной программы ответа. Программой ответа может быть запуск транскрипции определенных генов, регуляция процессов пролиферации клеток и запуск запрограммированной гибели клеток.

Учебная дисциплина «Структурно-функциональная организация геномов прокариот и эукариот» базируется на знаниях, полученных студентами по учебным дисциплинам «Биохимия», «Основы биологии развития», «Молекулярная биология». При изучении дисциплины изучаются следующие вопросы: молекулярные основы наследственности; теория гена; структурная организация геномов прокариот, эукариот, клеточных органелл; структурная, функциональная и эволюционная геномика; реализация генетической информации (транскрипция, трансляция); механизмы регуляции экспрессии генов; роль геномных перестроек в реализации генного действия; эпигенетика; методы геномики (секвенирование, картирование, идентификация функций генов и внегенных элементов); биоинформатика нуклеотидных и аминокислотных последовательностей, создание баз данных в молекулярной биологии; математические методы компьютерного анализа в сравнительной геномике. Методы: ДНК-электрофорез; Саузерн-блот; Нозерн-блот; ДНК-фингепринтинг; клонирование ДНК; секвенирование ДНК; *in vitro* мутагенез; сайт-специфический мутагенез. Изучение экспрессии генов: ДНК-микрочипы. Полимеразная цепная реакция.

Для студентов второй ступени высшего образования предлагается для изучения дисциплина «Молекулярная биология раковой клетки», которая позволит глубже понять клеточные процессы в норме и получить новые знания о фатальных нарушениях регуляции и протекания биохимических процессов в клетке при ее малигнизации. В задачи дисциплины входит изучение общей структурной и функциональной организации раковой клетки, молекулярных основ важнейших физиолого-биохимических процессов при малигнизации клетки; изучение работы и регуляции генетического аппарата, системы биосинтеза, посттрансляционной модификации и транспорта белков при опухолевом росте; исследование молекулярных механизмов участия опухолевых клеток в клеточном цикле; изучение механизмов клеточной сигнализации в раковой клетке, программируемой клеточной смерти малигнизированных клеток. Подготовка специалиста-биолога подразумевает получение им сравнительной информации о структурных и функциональных свойствах основных классов природных веществ в нормальной и опухолевой клетках, а также о механизмах регуляции и взаимосвязи биохимических процессов, протекающих в нормальных и раковых клетках.

Важной дисциплиной второй ступени высшего образования является «Анализ запрограммированной клеточной гибели и аутофагии» в которой рассматриваются вопросы: классификация типов клеточной гибели; роль апоптоза в физиологических и патологических процессах; молекулярные механизмы апоптоза (роль митохондрий, протеаз, белков p53, CD95, Bcl и др.); функции и фазы апоптоза; рецептор-зависимые сигнальные пути апоптоза; регуляция апоптоза; апоптоз и малигнизация клеток; методы оценки запрограммированной гибели клеток (флюоресцентно-

микроскопические исследования, иммуногистохимические исследования, полимемеразная цепная реакция и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Биохимия. Учебное руководство. Гриф МО /А.А. Чиркин, Е.О. Данченко. – М.: Медицинская литература, 2010. – 624 с.
2. Современные проблемы биохимии. Методы исследований. Гриф МО / А.А. Чиркин, редактор. – Минск: Вышэйшая школа, 2013. – 492 с.
3. Биологическая химия: учебник. Гриф МО / А.А. Чиркин, Е.О. Данченко. – Минск: Вышэйшая школа, 2017. – 431 с.

РОЛЬ ЭЛЕКТРОННОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО РЕСУРСА В ПРЕПОДАВАНИИ БИОХИМИИ

Щикно С.А, Хайминова И.К.

*УО «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Важнейшим условием развития современного образования является потребность социума в высоком качестве услуг в образовательной сфере. Задача высшего образования заключается в подготовке специалистов высокой квалификации, которые владеют современными информационными технологиями, умеют приобретать новые знания и применять их на практике. Перспективным компонентом учебно-методического обеспечения образовательного процесса в университетах выступает электронный учебно-методический комплекс дисциплины (ЭУМКД).

Интерактивные онлайн учебные разработки имеют ряд преимуществ по сравнению с печатными материалами, а именно: возможность поиска основных терминов или названий глав, регулировка размера шрифта, реализация функций «копировать» и «вставить», право слушать аудио переводы, что экономит время учащихся на поиск конкретной информации в сотни и сотни страниц печатного материала [1]. Электронные методические пособия также предоставляют учащимся викторины или практические вопросы, основанные на материале, который они только что изучили, что повышает заинтересованность и проявление активности при изучении той или иной темы, а также позволяет взять на себя ответственность за собственное обучение [2].

Использование электронных учебно-методических комплексов (ЭУМК) в образовательном процессе влияет на формы и методы представления учебного материала, характер взаимодействия между обучаемым и обучающим.

Дисциплины, применяющие электронно-образовательные разработки как составного элемента ЭУМК способствуют целостному, системному и более эффективному их восприятию. При освоении данных дисциплин

студенты вовлечены во все этапы образовательного процесса, они выстраивают собственные траектории образования, осуществляется самоконтроль и критическая самооценка.

Электронные методические пособия актуальны как никогда во время дистанционного обучения ввиду глобальной пандемии.

Электронные учебные пособия "Углеводы. Обмен углеводов" и "Хранение и реализация наследственной информации" созданы нами с помощью программ: TurboSite 1.7.1. и Dreamweaver соответственно. Данные программы служат для создания сайтов и электронных учебников, при этом разработчик не обязан обладать навыками программирования. Такие электронные пособия могут отображаться в таких поисковых системах как Яндекс, Google, Rambler, что расширяет аудиторию потребителя. Электронные разработки состоят из двух блоков (обучающего и контролирующего).

При создании электронных пособий авторы придерживались правил сокращенного обозначения биологически важных молекул в русской транскрипции (НАД, КоА, АТФ и т.д.). Все сокращения размещены в «перечне условных обозначений». Для улучшения усвоения материала в электронной разработке приведены авторские схемы, многочисленные реакции биохимических процессов, таблицы, вопросы для самоконтроля, а также блок контроля знаний в виде тестовых заданий различного уровня, открытого и закрытого типа.

Для более успешного визуального восприятия учебного материала осуществлялся выбор гармоничных цветовых страниц учебного пособия, подбор и комбинирование шрифтов, графическое акцентирование основных терминов и ключевых понятий.

Разработки снабжены навигационной панелью, которая проста и удобна в эксплуатации. Благодаря навигации можно быстро перейти в интересующий раздел пособия.

Использование электронных информационно-образовательных ресурсов в составе ЭУМК по биохимии является важным учебно-методическим средством обеспечения и управления самостоятельной работой студентов.

Данные электронные разработки могут применяться не только в университетах при самостоятельном изучении дисциплины, но и в школах для подготовки к олимпиадам и централизованному тестированию по учебным предметам "Химия" и "Биология". Электронный учебно – методический комплекс способен помочь учащимся в разъяснении, осмыслении и запоминании большого количества материала в доступной форме, а также предоставляет возможность самостоятельной проверки при выполнении заданий и их коррекции.

Таким образом, электронные ресурсы обладают рядом преимуществ: простота и удобство в использовании при организации дистанционного

обучения, в этом случае студенты или учащиеся могут высылать выполненные задания на электронную почту преподавателю.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев, А.А. Дистанционное обучение и дистанционные образовательные технологии / А.А. Андреев, В.И. Солдаткин // Cloud of science. – 2013. – №. 1. – С. 24–31.
2. Башмаков, А.И. Разработка компьютерных учебников и обучающих систем / И.А. Башмаков. – М.: Информационно-издательский дом «Филинь», 2003. – 616 с.
3. Гриценко, В.И. Дистанционное обучение: теория и практика / В.И. Гриценко, С.П. Кудрявцева, В.В. Колос. – Киев: Научная мысль, 2004. – 375 с.
4. Медведева, С.Н. Разработка компьютерных обучающих систем. Учебное пособие / С.Н. Медведева. – Казань: изд-во «Школа», 2011. – 64 с.
5. Мовчан, И.Н. Некоторые аспекты использования современных технологий дистанционного обучения в вузе / И.Н. Мовчан // Сборник научных трудов: Sworld. – 2013. – №. 4. – С. 77–80.

ЭЛЕКТРОННЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ РЕСУРС «ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕРМЕНТОВ»

Язмаммедова Г., Резяпкин В.И.

*УО «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Определяющим фактором в развитии современного образования, является востребованность общества во все возрастающем качестве образовательного процесса. Важнейшей задачей является подготовка высококвалифицированного специалиста, владеющего современными информационными технологиями, умеющего самостоятельно приобретать и применять знания на практике.

В настоящее время при организации учебного процесса чрезвычайно широко используются электронные информационные технологии. Весьма популярными средствами обучения, созданными на основе компьютерных технологий, являются электронные ресурсы. Они дают возможность студенту самостоятельно в соответствии с их индивидуальными особенностями пользоваться предлагаемой учебной разработкой. Также применение электронных образовательных технологий в процессе обучения позволяет более детально с помощью компьютерной техники представить процессы и явления.

Следует отметить, что использование электронных ресурсов требует новых форм и методов представления информации, особенностей взаимодействия обучаемого с преподавателем.

Изучение дисциплин с использованием электронных ресурсов способствует системному и более эффективному их восприятию, выстраиванию индивидуальных образовательных траекторий, возможности осуществления критической самооценки и самоконтроля.

Таким образом, создание и использование современных электронных образовательных ресурсов, их внедрение в учебный процесс являются важнейшей потребностью современного общества.

С целью оптимизации учебного процесса по подготовки учащихся средних школ к олимпиадам нами создан электронный образовательный ресурс «Общая характеристика ферментов». При создании ресурса использовалась современная учебная и научная литература [1-10]. При его создания была использована программа Microsoft Power Point, позволяющая представлять изучаемый материал, сопроводив его разнообразными схемами, иллюстрациями, таблицами и др. Для более эффективного визуального восприятия учебного материала проводился выбор гармоничных цветовых схем слайдов, графическое акцентирование основных терминов и ключевых понятий, комбинирование и подбор шрифтов.

Электронный образовательный ресурс включает следующие разделы: «Функции ферментов», «Номенклатура и классификация ферментов», «Кинетика ферментативных реакций», «Влияние условий среды на активность ферментов», «Структура ферментов», «Кофакторы ферментов», «Механизм действия ферментов», «Специфичность действия ферментов», «Посттрансляционные модификации молекул ферментов», «Ингибирование активности ферментов», «Активация ферментативной активности», «Множественные формы ферментов», «Практическое использование ферментов».

Использование электронного образовательного ресурса «Общая характеристика ферментов» является важным учебно-методическим средством обеспечения, а также активизация и управления самостоятельной работой студентов и формирования целостной картины изучаемой темы, а также позволяет обеспечить самостоятельное изучение материала, индивидуализировать обучение, повысить результативность учебного процесса, стимулирует познавательную активность учащихся и значительно увеличивает эффективность обучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов, А.А. Основы биохимии /А.А. Анисимов.- М.: Высшая школа, 1986.- 551 с.
2. Березов, Т.Т. Биологическая химия / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин; под редакцией академика АМН СССР С.С. Дебова - М. : Медицина.1990.- 528 с.
3. Биохимия. Краткий курс с упражнениями и задачами : под редакцией Е.С. Северина, А.Я. Николаева - М: Гэотар – Мед. 2001. – 448 с.

4. Бокуть, С.Б. Молекулярная биология/ С.Б. Бокуть и др.- Минск: Высшая школа. 2005 .-206
5. Комов, В.П. Биохимия / В.П. Комов, В.Н. Шведова - М.: Дрофа. 2006.- 639 с.
6. Ленинджер, Л. Основы биохимии / Л. Ленинджер.- М.: Мир. 1985.- 1-3 т.
7. Овчинников, Ю.А. Биоорганическая химия/ Ю.А. Овчинников. - М: Мир. 1985.- 806 с.
8. Филиппович, Ю.Б., Практикум по общей биохимии / Ю.Б. Филиппович, Т.А. Егорова, Г.А. Севастьянова; под редакцией Ю.Б. Филипповича. – М.: Просвещение. 1982. – 311 с.
9. Филлипович, Ю.Б. Основы биохимии / Ю.Б. Филлипович.- М.: Мир. 2000.-324 с.
10. Шапиро, Д.К. Практикум по биологической химии / Д.К. Шапиро; под редакцией А.С. Вечера. – Минск: Высшая школа. 1976.- 288 с.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ БИОХИМИИ

ИЗМЕНЕНИЕ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ОЗОНА В ГИПОКАПНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Билецкая Е.С., Зинчук В.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Гипоксия возникает в результате развития патологических процессов в организме, включая заболевания органов дыхания, недостаточный приток крови к органам, низкий уровень гемоглобина [3]. Гипоксический стимул приводит к гипервентиляции лёгких, что снижает уровень углекислого газа в крови [5], является причиной нарушения вентиляционно-перфузионного отношения и, как следствие, развития вторичной гипоксемии [2]. У многих пациентов с COVID-19, которым позже диагностировали дыхательную недостаточность, наблюдалась гипокания без признаков респираторного дистресса [1]. Одним из наиболее важных физиологических эффектов озона (O_3) является улучшение оксигенации тканей, что позволяет применять его при гипоксических состояниях [4]. Однако влияние данного фактора на кислородтранспортную функцию (КТФ) крови при низком парциальном давлении углекислого газа изучено недостаточно.

Цель. Изучить изменение кислородтранспортной функции крови под влиянием озона в гипоканнических условиях.

Материалы и методы исследования. На образцах крови, забранных от белых крыс-самцов массой 250-300 г ($n=15$), предварительно содержавшихся в стандартных условиях вивария, проводились эксперименты *in vitro*. Забор смешанной венозной крови осуществляли в условиях адекватного наркоза (50 мг/кг тиопентала натрия интраперитонеально) из правого предсердия в объеме 8 мл в предварительно подготовленный шприц с гепарином, из расчета 50 ЕД на 1 мл крови. Исследование проводилось в соответствии рекомендациями комитета по биомедицинской этике и деонтологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Эксперимент проводился в условиях насыщения гипоканнической газовой смесью. Образцы крови ($n=10$) были разделены на 6 аликвот по 3 мл. В группах 2, 4, 5, 6 осуществляли обработку крови гипоканнической газовой смесью (4,2% CO_2 ; 5,3% O_2 , 90,5% N_2 ;) на протяжении 30 минут. К аликвотам добавляли озонированный изотонический раствор хлорида натрия в объеме 1 мл (в контроль и 2-ю без озонирования) и 0,1 мл

растворов, содержащих газотрансмиттеры (в 5-ю – нитроглицерин в конечной концентрации 0,05 ммоль/л, 6-ю – гидросульфид натрия в конечной концентрации 0,38 ммоль/л), в остальные группы – изотонический раствор хлорида натрия, после чего пробы перемешивались. Время инкубации составляло 60 мин. Изотонический раствор хлорида натрия барбатировался озоно-кислородной смесью, которая создавалась озонотерапевтической установкой УОТА-60-01-Медозон (Россия).

После добавления озона на газоанализаторе Stat Profile pHox plus L (США) при 37°C в крови определяли следующие показатели КТФ крови: парциальное давление кислорода (pO_2), степень оксигенации (SO_2) и кислотно-основного состояния: парциальное давление углекислого газа (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_2). Сродство гемоглобина к кислороду (СГК) оценивали спектрофотометрическим методом по показателю $p50_{\text{реал}}$ (pO_2 крови при 50% насыщении ее кислородом). По формулам Severinghaus рассчитывали значение $p50_{\text{станд}}$.

Все показатели проверяли на соответствие признака закону нормального распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка. С учетом этого была использована непараметрическая статистика с применением программы “Statistica 10.0”. Сравнение трех и более независимых групп проводили с помощью рангового дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса. Достоверность полученных данных, с учетом размеров малой выборки, множественных сравнений, оценивалась с использованием U-критерия Манна-Уитни. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп при повторных измерениях, использовали критерий Вилкоксона. Результаты представлены как медиана (Me), 25-й и 75-й квартильный размах. Уровень статистической значимости принимали за $p < 0,05$.

Результаты. Добавление озона в исследуемую кровь приводит к росту основных показателей КТФ крови, таких как SO_2 , pO_2 , $p50_{\text{реал}}$, $p50_{\text{станд}}$ и смещению кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО) вправо в сравнении с контрольной группой. При обработке гипокапнической газовой смесью данные параметры снижаются, однако отмечается увеличение pH с 7,411 [7,372; 7,431] $p < 0,05$ до 7,454 [7,417; 7,462] $p < 0,05$ и HCO_3^- с 22,1 [20,60; 22,90] $p < 0,05$ до 24,45 [23,8; 24,9] $p < 0,05$ (метаболический алкалоз) по отношению к контролю. Гипокапния способствует усилению эффекта O_3 на КТФ крови. Отмечается увеличение SO_2 с 33,65 [31,0; 37,8] $p < 0,05$ до 56,45 [51,1; 60,5] $p < 0,05$; pO_2 с 24,25 [21,8; 25,6] $p < 0,05$ до 32 [28,7; 34,7] $p < 0,05$; показателя СГК $p50_{\text{реал}}$ с 30,84 [27,96; 37,21] $p < 0,05$ до 37,90 [36,73; 39,03] $p < 0,05$, что свидетельствует о более выраженном сдвиге КДО вправо в сравнении с группой в которую

вводили только O_3 . Подобная тенденция сохраняется и по отношению к $p50_{\text{станд}}$. При анализе параметров кислотно-основного баланса значимых изменений не выявлено. Нитроглицерин усиливает эффект данного газа на КТФ крови в заданных условиях, pO_2 и SO_2 увеличиваются с 32 [28,7; 34,7] $p < 0,05$ до 37,7 [34,2; 39,2] $p < 0,05$ и с 56,45 [51,1; 60,5] $p < 0,05$ до 62,00 [60,2; 66,7] $p < 0,05$ соответственно по отношению к группе предварительная гипокания с добавлением озона. Показатель $p50_{\text{реал}}$ возрастает с 37,90 [36,73; 39,03] $p < 0,05$ до 39,10 [38,08; 48,92] $p < 0,05$ и сдвиг КДО вправо становится более выраженным. Гидросульфид натрия не оказывает подобного эффекта.

Выводы. В условиях предварительной обработки гипоканнической газовой смесью при добавлении озона растут следующие показатели КТФ крови: pO_2 , SO_2 , $p50_{\text{реал}}$ и $p50_{\text{станд}}$. Добавление нитроглицерина в заданных условиях приводит к усилению эффекта данного фактора на КТФ крови и более выраженному сдвигу КДО вправо. Гидросульфид натрия подобного действия не оказывает.

Финансирование. Осуществляется в рамках международного проекта «БРФФИ–РФФИ-2020» (№ М20Р-428).

ЛИТЕРАТУРА

1. Asymptomatic hypoxia in COVID-19 is associated with poor outcome / P. Brouqui [et al.] // Int J Infect Dis. – 2021. – № 102. – P. 233-238. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.067.
2. Hyperventilation in Adult TBI Patients: How to Approach It? / E. Gouvea Bogossian [et al.] // Front Neurol. – 2021. № 11. – P. 580859. doi: 10.3389/fneur.
3. Hypoxia signaling in human diseases and therapeutic targets / J. W. Lee [et al.] // Exp Mol Med. – 2019. – Vol. 51, № 6. – P. 1-13. doi: 10.1038/s12276-019-0235-1.
4. Cannabidiol and Oxygen-Ozone Combination Induce Cytotoxicity in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Cell Lines / M. Luongo [et al.] // Cancers (Basel). – 2020. – Vol. 12, № 10. – P. 2774. doi: 10.3390/cancers12102774.
5. Sharma, S. Hypocarbia / S. Sharma, M. F. Hashmi // In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2021. – Mode of access: PMID: 29630219. – Date of access: 13.04.2021.

ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОЛОГИИ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА КРЫС ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ПРИ ВВЕДЕНИИ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ

Бонь Е.И., Максимович Н.Е., Малахина А.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Введение. Ранее проведенными исследованиями изучены изменения структуры нейронов гиппокампа у крыс с субтотальной ишемией головного мозга (СИГМ). Они проявлялись уменьшением размеров перикарионов и увеличением количества гиперхромных и гиперхромных сморщенных нейронов [1, 2].

Учитывая наличие у омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (Омега-3 ПНЖК) ряда положительных свойств (участие в биосинтезе простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов, передаче импульсов и работе рецепторов) является актуальным изучение морфологических изменений нейронов гиппокампа в условиях их введения [3, 4].

Цель исследования – изучение изменений морфологии нейронов гиппокампа крыс с субтотальной церебральной ишемией и введением омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

Методы. Эксперименты проведены на 18 самцах беспородных белых крыс массой 220-260 г. В ходе исследования соблюдались все требования Директивы Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, использующихся для научных целей. Крыс содержали в проветриваемом помещении при температуре 22°C, достаточном освещении, на стандартном рационе вивария, им был обеспечен свободный доступ к корму и воде.

Контрольную группу составили ложнооперированные крысы (n=6). Субтотальную ишемию головного мозга (группа 2, n=6) моделировали путем перевязки обеих общих сонных артерий в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг). Крысам третьей группы (n=6) до перевязки общих сонных артерий в течение недели внутрижелудочно вводили препарат омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 ПНЖК) в дозе 5 мг/кг массы тела. Крысам второй группы с субтотальной церебральной ишемией внутрижелудочно вводили эквивалентное количество изотонического раствора NaCl. Животных второй и третьей групп декапитировали после 60-минутной ишемии. У крыс изучали морфологические изменения нейронов поля СА₁ гиппокампа. Для морфометрического исследования после декапитации быстро извлекали головной мозг и фиксировали в жидкости Карнуа. Серийные парафиновые срезы окрашивали 0,1%-м толуидиновым синим по методу Ниссля. Изучение гистологических препаратов, их микрофотографирование, морфометрию и денситометрию осадка хромогена в гистологических

препаратах проводили с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Zeiss AG, ФРГ), цифровой видеокамеры (LeicaDFC 320, Германия) и программы анализа изображения ImageWarp (Bitflow, США). У каждого животного оценивали не менее 30 нейронов пирамидного слоя поля CA₁ гиппокампа, что обеспечивало достаточный объем выборки для последующего анализа (всего по 180 нейронов на группу). Определяли общую численную плотность пирамидных нейронов гиппокампа (на 1 мм²). Различали нейроны интенсивности окраски цитоплазмы (хроматофилии): нормохромные – умеренно окрашенные, гиперхромные – темные, гиперхромные сморщенные – очень темные, с деформированными перикарионами, гипохромные – светло окрашенные и клетки-тени – почти прозрачные. Для изучения изменений размеров и формы перикарионов нейронов с помощью программы анализа изображения ImageWarp (Bitflow, США) измеряли их площадь, форм-фактор ($4\pi S/P^2$ – параметр сферичности и складчатости) и фактор элонгации ($D_{\max}/D_{\min}$ – параметр потери сферичности).

Для статистического анализа полученных в эксперименте данных использовали методы непараметрической статистики. Количественные результаты представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль. Различия между группами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$ (критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса).

Результаты исследования и их обсуждение. При субтотальной ишемии головного мозга в гиппокампе происходили морфологические изменения – уменьшение размеров и деформация перикарионов нейронов, появление большого количества гиперхромных нейронов.

При морфометрии нейронов гиппокампа во второй группе с СИГМ отмечалось значительное уменьшение площади перикарионов – на 49% ($p < 0,05$), увеличение фактора элонгации нейронов на 20% ($p < 0,05$) и уменьшение форм-фактора – на 22% ($p < 0,05$) соответственно. Предполагается, что данные изменения размеров и формы (увеличение вытянутости и уменьшение сферичности) нейронов обусловлены водно-электролитными нарушениями, а также денатурацией белка цитоскелета. Также отмечалось уменьшение количества нормохромных нейронов, увеличение количества гиперхромных нейронов и дегенеративных форм – гиперхромных сморщенных нейронов и клеток-теней, по сравнению с показателями в контрольной группе на 77% ($p < 0,05$), 80% ($p < 0,05$) и 67% ($p < 0,05$), соответственно.

Возникающие под воздействием развивающейся гипоксии и ацидоза дегенеративные изменения гранулярной эндоплазматической сети приводит к денатурации синтезированных белков в цитоплазме. Уменьшение размеров и деформация перикарионов гиперхромных нейронов может происходить вследствие потери воды из-за энергетических и ионных нарушений. Сморщенные нейроны утрачивают

функциональную активность и в последующим фагоцитируются микроглией [5].

Введение Омега-3 ПНЖК не оказывало влияния на площадь и форму нейронов ($p>0,05$). Однако, происходило уменьшение количества гиперхромных сморщенных нейронов на 20% ($p<0,05$) и увеличение количества гиперхромных нейронов – на 31% ($p<0,05$).

Корригирующий эффект полиненасыщенных жирных кислот на состояние нейронов гиппокампа может быть обусловлен наличием у них антиоксидантных свойств, а также их участием в регуляции клеточной проницаемости и рецепторной активности. Кроме того, полиненасыщенные жирные кислоты оказывают благоприятное влияние на систему гемостаза, способствуют улучшению реологических свойств крови и мозгового кровообращения [3, 4].

Заключение. Таким образом, введение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот положительно влияет на состояние нейронов гиппокампа крыс с субтотальной ишемией головного мозга, что проявляется в уменьшении количества дегенеративных форм нейронов. Полученные данные могут служить основой для реализации новых подходов к корригированию последствий ишемических повреждений головного мозга как одной из актуальных проблем неврологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бонь, Е. И. Гистологические изменения нейронов теменной коры головного мозга крыс с субтотальной и тотальной ишемией / Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович, С.М. Зиматкин // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19. № 2. – С. 23-27.
2. Бонь Е.И. Гистологические изменения нейронов теменной коры мозга крыс в динамике ступенчатой субтотальной церебральной ишемии / Е.И. Бонь, Н.Е. Максимович, С.М. Зиматкин // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, № 4. – С. 11-16.
3. Kaliannan, K. Multi-omic analysis in transgenic mice implicates omega-6/omega-3 fatty acid imbalance as a risk factor for chronic disease / K. Kaliannan, X. Li, B. Wang // Communal Biology. – 2019. – V. 2. – P. 276-280.
4. Wu, B. Antidepressant activity of ω -3 polyunsaturated fatty acids in ovariectomized rats: role of neuroinflammation and microglial polarization / B. Wu, Q. Song, Y. Zhang // Lipids Health Disease. – 2020. – V. 19. – P. 4-8.
5. Zimatkin, S.M. Dark neurons of the brain / S.M. Zimatkin, E.I. Bon // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2018. – V. 48. – P. 908-912.

АКТИВНОСТЬ РЯДА ФЕРМЕНТОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ПО ИЗУЧЕНИЮ ТОКСИЧНОСТИ СМЕСИ ДЛЯ ПРИОСТАНОВЛЕНИЯ КАРИЕСА ЗУБОВ

**Бутвиловский А.В., Терехова Т.Н., Юркевич Е.С., Колб А.В.,
Бутвиловский В.Э.**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»
г. Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Серебрение твердых тканей зубов с использованием фторида диамминсеребра (ФДС) является высокоэффективным методом приостановления кариеса зубов. Возникновение окрашивания обработанных твердых тканей зуба является недостатком этого метода, ограничивающим его широкое клиническое применение [3].

Для минимизации интенсивности окрашивания нами предложен способ применения ФДС, согласно которому незамедлительно после его аппликации необходимо нанести на зуб 10% раствор повидон-йода («Бетадин», «EGIS»), что обеспечит образование йодида серебра, имеющего светло-желтый цвет и практически нерастворимого в воде благодаря устойчивой кристаллической структуре ($K_s = 8,52 \times 10^{-17}$) [4].

Перед проведением предварительных клинических испытаний предложенного нами способа, необходимо обосновать эффективность и безопасность его применения в эксперименте, в том числе дать ему первичную токсикологическую оценку, что определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: определить активность ряда ферментов в эксперименте по изучению токсичности смеси для приостановления кариеса зубов.

Материалы и методы. Объекты исследования – 36 здоровых рандомизированных белых крысят-отъемышей (самцы) массой 120-130 г, в возрасте 7-8 недель и экспериментальная смесь (ЭС), состоящая из гидроксиапатита (AC371260010, «Acros Organics»), 38% раствора ФДС («Аргенат однокомпонентный», «ВладМиВа») и 10% раствора повидон-йода («Бетадин», «EGIS») в предложенном нами [5] соотношении данных растворов 1:110 (1 грамм гидроксиапатита, 0,3 мл раствора ФДС, 10,97 мл раствора повидон-йода).

Для оценки кумулятивного действия животным повторно (20-кратно) внутрижелудочно с помощью иглы-зонда вводили ЭС в виде 50% водной взвеси в дозах, составляющих 1/10 (750 мг/кг), 1/20 (375 мг/кг) и 1/50 (150 мг/кг) от DL_{50} ; контрольные животные получали дистиллированную воду в эквивалентных количествах в течение 30 суток [2].

По завершению эксперимента проводили забор крови у всех животных, ее центрифугирование с последующим определением активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ) с

помощью автоматического анализатора «ACCENT-200» («PZ CORMAY S.A.», Польша) с использованием диагностических наборов.

Описание количественных переменных представлено в виде медианы, нижнего и верхнего квантиля Me ($Q1$ - $Q3$). Достоверность различий при множественном сравнении определена по критерию Н (Краскела-Уоллиса, с критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез, равном 0,05) [1].

Результаты исследования и их обсуждение. В контрольной группе активность АлАТ составила 63,4 (53,9-81,7) Ед/л, в группе 1/50 от DL_{50} – 70,7 (55,4-78,7) Ед/л, в группе 1/20 от DL_{50} – 71,2 (58,2-88,8) Ед/л и в группе 1/10 от DL_{50} – 73,1 (66,1-81,9) Ед/л. Статистически значимые отличия между группами по активности АлАТ отсутствовали ($H=1,99$; $p=0,574$).

Установлено, что у животных контрольной группы активность АсАТ в сыворотке крови составила 1385,3 (1171,2-1661,5) Ед/л, у животных группы 1/50 от DL_{50} – 1198,4 (1157,8-1236,2) Ед/л, группы 1/20 от DL_{50} – 1154,3 (1097,7-1479,7) Ед/л и группы 1/10 от DL_{50} – 1314,1 (1137,4-1372,3) Ед/л. При множественном анализе сформированных групп лабораторных животных по активности АсАТ в сыворотке крови статистически значимые отличия не зафиксированы ($H=3,19$; $p=0,363$).

Активность ЛДГ в контрольной группе составила 1602,8 (938,3-1970,4) г/мл, в группе 1/50 от DL_{50} – 840,8 (670,8-1527,0) г/мл, в группе 1/20 от DL_{50} – 924,0 (761,0-1228,5) г/мл и в группе 1/10 от DL_{50} – 887,6 (809,2-1124,0) г/мл. В ходе дисперсионного анализа установлено значение критерия Краскела-Уоллиса, равное 4,45, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий между группами ($p=0,217$).

Обнаружено, что активность ЩФ в сыворотке крови животных контрольной группы составила 111,2 (103,7-119,5) Ед/л, у животных группы 1/50 от DL_{50} – 119,8 (116,4-127,6) Ед/л, группы 1/20 от DL_{50} – 116,5 (106,8-122,6) Ед/л и группы 1/10 от DL_{50} – 113,6 (110,9-122,2) Ед/л. При множественном сравнении групп по активности ЛДГ получено значение критерия $H=4,91$, что свидетельствует об отсутствии статистически значимых отличий между ними ($p=0,178$).

Закключение. При изучении кумулятивного действия ЭС в условиях повторного интрагастрального введения статистически значимые отличия активности аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ), ЛДГ и ЩФ в сыворотке крови лабораторных животных в опытных и контрольной группах не обнаружены. Проведенные исследования служат аргументом в пользу безопасности предложенного способа клинического применения ФДС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гржибовский, А.М. Анализ трех и более независимых групп данных / А.М. Гржибовский // Экология. – 2008. №3. – С. 50-58.

2. Инструкция 1.1.11-12-35-2004. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.12.2004. – Минск, 2004. – 43 с.

3. Терехова, Т.Н. Возможности применения препаратов фторида диамминсеребра в детской стоматологии / Т.Н. Терехова, А.В. Бутвиловский, Ж.М. Бурак // Современная стоматология. – 2009, №1. – С. 57-59.

4. Терехова, Т.Н. Способ приостановления кариеса зубов с помощью фторида диамминсеребра / Т.Н. Терехова, А.В. Бутвиловский, В.В. Хрусталева // Современная стоматология. – 2019, №3. – С. 28-30.

5. Химическое моделирование взаимодействия препаратов серебра с твердыми тканями зуба и иодидами / А.В. Бутвиловский [и др.] // Медицинские новости. – 2019. №9. – С. 73-77.

ИЗМЕНЕНИЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ГИПОТАЛАМУСЕ И МОЗЖЕЧКЕ КРЫС ПРИ ОТМЕНЕ СОВМЕСТНОГО ВВЕДЕНИЯ ЭТАНОЛА И МОРФИНА

Величко И.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Введение. Алкогольный абстинентный синдром является важным доказательством развития физической зависимости от этанола и наиболее достоверным клиническим проявлением вследствие его длительного употребления [2]. При опиатной наркомании абстинентный синдром представляет собой один из наиболее драматических периодов заболевания, сопровождаемый мучительными страданиями пациентов [1]. Начало абстиненции инициируется резким прекращением поступления опиатов/алкоголя в организм и сопровождается нарушением нейротрансмиссии катехоламинергических, глутаматергических, ГАМК-ергических и других систем. Нейрохимической основой феномена зависимости от алкоголя и наркотиков считается хроническая дисфункция дофаминергических механизмов головного мозга, затрагивающая «систему подкрепления» [3, 6].

Проблема клинической гетерогенности аддиктивных состояний в настоящее время занимает одну из главных позиций в клинике наиболее тяжелых наркологических заболеваний. Опиоидная наркомания, возникшая на фоне предшествующего алкоголизма (или наоборот), является примером одного из вышеуказанных состояний и сопровождается ускоренной клинической динамикой и тенденцией к интенсивному течению [5]. Влияние отмены совместного действия этанола и морфина на

направленность изменений дофаминергической системы головного мозга не совсем ясна, что явилось предпосылкой для данных исследований.

Материалы и методы. Для проведения эксперимента использовались крысы-самцы (43 белых беспородных) массой 180-220 г. Моделирование комплексного морфиново-алкогольного постинтоксикационного синдрома осуществлялось путем внутрибрюшинного введения раствора морфина гидрохлорида (1%) в дозе 10 мг/кг и через 12 часов внутривентрикулярного – 25% раствора этанола в дозе 3,5 г/кг на протяжении 5 суток. Особи контрольной группы (1 гр.) получали эквивалентные количества изотонического раствора хлористого натрия. Животных декапитировали через 3 часа – 2 группа, 1 сутки – 3 гр., 3 суток – 4 гр. и 7 суток – 5 гр. после последнего введения.

Далее на холоде отбирали гипоталамус и мозжечок крыс, которые замораживали в жидком азоте. Образцы тканей (20-80 мг) взвешивали и гомогенизировали в 10 объемах 0,2 М HClO_4 , содержащей ванилиновую кислоту (ВА, 10 мкМ), а также 50 мг/л ЭДТА и 50 мг/л $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ в качестве антиоксиданта, после чего центрифугировали при 4°C 15 мин. 16000g, супернатант немедленно отделяли от осадка.

Уровень дофамина, его предшественников (тирозин, диоксифенилаланин (ДОФА)) и продуктов распада (3,4-диоксифенилуксусная кислота (3,4-ДОФУК), гомованилиновая кислота (ГВК), норадреналин) определяли методом ион-парной ВЭЖХ и детектированием по флуорисценции.

Показатели в группах не соответствовали закону нормального распределения (согласно W-критерию Шапиро-Уилка, смещение пика гистограмм, а также наличие различий между средними и медианами). Данные обрабатывались с использованием пакета программ Statistica 10,0 (SN: AXAR207F394425FA-Q), были использованы непараметрические методы. Множественные сравнения между несколькими группами проводили с помощью теста Краскела-Уоллиса. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами был применен U-критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы и рассеяния (25, 75%).

Результаты и их обсуждение. Выбор гипоталамуса и мозжечка крыс для изучения изменений показателей дофаминергической системы при морфиново-алкогольной абстиненции был обусловлен топографией дофаминовых нейронов и их проекций. Известно, что в аркуатном, супраоптическом, вентромедиальном и паравентрикулярном ядрах локализованы дофаминергические нейроны, отростки которых достигают срединного возвышения гипоталамуса. В свою очередь, в мозжечке имеются гипоталамо-церебеллярные проекции, вовлеченные в регуляцию висцеральных функций. Эти пути берут начало от нейронов ядер гипоталамуса и заканчиваются на нейронах мозжечковых ядер, а в кору мозжечка поступают в качестве многослойных волокон [4].

Форсированная 5-суточная морфиново-алкогольная интоксикация (2-я гр.) сопровождалась увеличением концентрации ДОФА в гипоталамусе, а в мозжечке – 3,4-ДОФУК по сравнению с контролем на фоне неизменного содержания дофамина. Известно, ДОФА является основным субстратом дофамина, а его накопление, на фоне неизменного содержания самого нейромедиатора, может быть следствием нарушения декарбоксилирования ДОФА в данных экспериментальных условиях.

Рост концентрации тирозина и ДОФА были выявлены спустя 1 сутки после отмены введения двух психоактивных веществ (ПАВ) (3-я гр.) в гипоталамусе по сравнению с контролем. Содержание тирозина в 3-й группе в гипоталамусе и мозжечке превышало таковое во 2-й группе. Известно, что тирозин является незаменимой аминокислотой, ее увеличение в данных экспериментальных условиях может являться следствием трансформации пула свободных аминокислот или изменения транспорта данной аминокислоты через гемато-энцефалический барьер.

Изменения дофаминергической системы при трехсуточной морфиново-алкогольной абстиненции (4-я гр.) в гипоталамусе была схожа с группой при отмене введения двух ПАВ спустя 1 сутки (3-я гр.). В мозжечке были выявлены процессы ускорения оборота дофамина, что подтверждается ростом концентрации дофамина и 3,4-ДОФУК по сравнению с контролем. Также следует отметить, что в мозжечке содержание дофамина и тирозина в 4-й группе превышало таковые во 2-й.

В отдаленные сроки (7 суток) отмены введения морфина и алкоголя (5 гр.) в гипоталамусе отмечался рост только концентрации ДОФА по сравнению с контролем, а в мозжечке при этом было выявлено увеличение уровня дофамина по сравнению с 1-й, 2-й и 3-й группой.

Таким образом, при морфиново-алкогольном абстинентном синдроме отмечается изменение функционального состояния дофаминергической системы головного мозга, что подтверждается отклонениями содержания нейромедиатора и его метаболитов. Эти изменения имеют региональную специфику и зависят от длительности абстиненции.

Выводы:

1. Морфиново-алкогольный абстинентный синдром через 1 и 3 суток отмены в гипоталамусе сопровождается увеличением содержания предшественников дофамина – тирозина и ДОФА.
2. В мозжечке выявлены процессы ускорения оборота дофамина спустя 3 суток отмены введения двух ПАВ.
3. В отдаленные сроки морфиново-алкогольной абстиненции (7 суток) отмечалась нормализация большинства показателей дофаминергической системы в обоих отделах мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вишнева, С.А. Особенности преморбида, клиники и социального статуса больных наркоманией: сравнительное исследование / С.А. Вишнева, Р.В. Бисалиев // Наркология. – 2009. – № 2. – С. 62–71.

2. Гендерные различия в динамике соматической патологии у больных алкоголизмом в абстинентном периоде / Л. Ф. Панченко [и др.] // Вопросы наркологии. – 2008. – № 6. – С. 42 – 47.

3. Лелевич С.В., Нейромедиаторные нарушения в мозжечке и стволе головного мозга крыс при хронической морфиновой интоксикации / С.В. Лелевич, В.В. Лелевич, А.А. Новокшенов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2009. – № 3. – С. 54–56.

4. Дофаминергическая система мозга / О.И. Колотилова, И.И. Коренюк, Д.Р. Хусаинов, И.В. Черетаев // Вестник Брянского государственного университета. – 2014. – №. 4. – С. 97–106.

5. Ялтонский, В.М. Сочетанное употребление наркотиков и других психоактивных веществ подростками как актуальная проблема наркологии / В.М. Ялтонский, Н.А. Сирота, А.В. Ялтонская // Вопросы наркологии. – 2017. – № 7. – С. 82–93.

6. Becker, J.A.J. Differential behavioral and molecular alterations upon protracted abstinence from cocaine versus morphine, nicotine, THC and alcohol / J.A.J. Becker, B.L. Kieffer, J.Le Merrer // Addict Biol. – 2017. – Vo. 22, N. 5. – P. 1205–1217.

СОДЕРЖАНИЕ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНЫХ АМИНОКИСЛОТ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ МОРФИНОВО-АЛКОГОЛЬНОЙ АБСТИНЕНЦИИ

Величко И.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Введение. Хроническое потребление алкоголя и морфина приводит к формированию физической зависимости, которая характеризуется синдромом отмены (абстинентным синдромом), возникающий при прекращении потребления препарата, он включает в себя вегетативно-соматические и неврологические расстройства [1]. Система нейроактивных аминокислот играет центральную роль в энергетических, информационных, трофических и когнитивных функциях мозга. В настоящее время ключевая роль нейротрансмиттерных аминокислот мозга, как возбуждающих (аспартат и глутамат), так и тормозных (ГАМК и глицин) доказана в развитии патогенеза разнообразных заболеваний головного мозга [5, 7].

В последнее время все чаще поднимается проблема опиатной зависимости, осложненной алкоголизмом, а также наличие наследственной отягощенности алкоголизмом у больных опийной наркоманией. По мнению ряда авторов, сочетанное употребление наркотиков и алкоголя (осложненная наркомания) значительно изменяет клинику заболеваний, приводит к более тяжелым медицинским и социальным последствиям [6]. В научной литературе имеется множество публикаций, посвященных

аминокислотному дисбалансу в организме при алкогольной и наркотической зависимости [2, 3, 5], однако практически отсутствуют сведения об изменениях содержания нейротрансмиттерных аминокислот на фоне совместного введения этанола и морфина, что явилось предпосылкой для выполнения данных исследований.

Материалы и методы. Для проведения эксперимента использовались крысы-самцы (43 белых беспородных) массой 180-220 г., находящиеся на стандартном рационе вивария при свободном доступе к воде. Моделирование морфиново-алкогольного постинтоксикационного синдрома осуществлялось путем внутрибрюшинного введения раствора морфин гидрохлорида (1%) в дозе 10 мг/кг и через 12 часов внутрижелудочного – 25% раствора этанола в дозе 3,5 г/кг на протяжении 5 суток. Особи контрольной группы (1 гр.) получали эквивалентные количества изотонического раствора хлористого натрия. Животных декапитировали через 3 часа – 2 группа, 1 сутки – 3 гр., 3 суток – 4 гр. и 7 суток – 5 гр. после последнего введения.

Далее выделяли кору больших полушарий, гипоталамус, стриатум, средний мозг и мозжечок крыс, которые замораживали в жидком азоте. Образцы тканей (20-80 мг) взвешивали и гомогенизировали в 10 объемах 0,2 М HClO_4 , содержащей ванилиновую кислоту (ВА, 10 мкМ), а также 50 мг/л ЭДТА и 50 мг/л $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ в качестве антиоксиданта, после чего центрифугировали при 4°C 15 мин. 16000g, супернатант немедленно отделяли от осадка.

Уровни нейроактивных аминокислот (ГАМК, глицина, аспартата и глутамата) определяли методом ион-парной ВЭЖХ и детектированием по флуорисценции. При определениях нейромедиаторных аминокислот использовались хроматограф Agilent 1200 с 4-канальной системой подачи растворителя, термостатируемым автосамплером, термостатом колонок, детектором флуоресценции. Хроматограммы обрабатывали с помощью программы Agilent ChemStation.

Показатели в группах не соответствовали закону нормального распределения (согласно W-критерию Шапиро-Уилка, смещение пика гистограмм, а также наличие различий между средними и медианами). Данные обрабатывались с использованием пакета программ Statistica 10,0 (SN: AXAR207F394425FA-Q), были использованы непараметрические методы. Множественные сравнения между несколькими группами проводили с помощью теста Краскела-Уоллиса. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами был применен U-критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы и рассеяния (25, 75%).

Результаты и их обсуждение. Через три часа после отмены совместного введения этанола и морфина (2-я гр.) в коре больших полушарий и среднем мозге было выявлено снижение концентрации глицина по сравнению с контролем. Тогда как форсированная 5-суточная

алкоголизация сопровождалась 55% ростом концентрации глутамата в коре больших полушарий, а через 1 час после последней инъекции морфина было выявлено увеличение концентрации ГАМК [2].

Морфиново-алкогольный постинтоксикационный синдром длительностью 1 сутки (3-я гр.) сопровождался снижением концентрации ГАМК и глицина по сравнению с контрольной и 2-й группой в мозжечке. Также следует отметить, что в коре больших полушарий и среднем мозге содержание глицина было достоверно значимо выше в 3-й группе, чем во 2-й. В свою очередь, в гипоталамусе и стриатуме не было выявлено изменений содержания нейроактивных аминокислот в данных экспериментальных условиях.

Известно, что ГАМК и глицин являются важнейшими тормозными аминокислотами, изменение их оборота в головном мозге имеют место в процессе развития опиатного абстинентного синдрома [4]. Эти явления сопровождаются перестройками внутриклеточных биохимических процессов, сопряженных с аминокислотной нейротрансферой и изменениями активности нейронов.

В среднем мозге крыс после трехсуточной отмены введения морфина и этанола (4-я гр.) был выявлен рост содержания возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) по сравнению с 1-й и 3-й группой. В данном отделе мозга также наблюдалось увеличение концентрации ГАМК по сравнению с 3-й группой и глицина в сравнении со 2-й группой. В коре больших полушарий значения показателей были схожи с контрольными значениями, однако наблюдалось увеличение содержания глицина по сравнению со 2-й группой, а в мозжечке его уровень был выше, чем в 3-й группе. В свою очередь, в стриатуме и гипоталамусе концентрации нейротрансмиттерных аминокислот не отличались от контрольных значений и других экспериментальных групп (2-й и 3-й).

Спустя 7 суток отмены морфина и алкоголя (5-я гр.) рост содержания всех исследованных нейротрансмиттерных аминокислот был выявлен в среднем мозге по сравнению с контролем и 3-й группой. В коре больших полушарий концентрация глицина по-прежнему была выше, чем во 2-й группе. В мозжечке содержание тормозных аминокислот были выше, чем через 1 сутки отмены морфиново-алкогольной интоксикации (3-я гр.). А в стриатуме и гипоталамусе не было выявлено изменений концентрации нейромедиаторных аминокислот в сравнении с другими группами.

Выводы:

1. При комплексной пятисуточной интоксикации морфином и этанолом в коре больших полушарий и среднем мозге отмечается снижение концентрации глицина на фоне стабильного содержания остальных нейротрансмиттерных аминокислот.
2. На высоте поведенческих проявлений морфиново-алкогольной абстиненции (1 сутки отмены) в мозжечке было выявлено уменьшение содержания тормозных аминокислот (ГАМК и глицина).

3. Наибольшие выраженные изменения нейроактивных аминокислот в отдаленные сроки морфиново-алкогольной абстиненции проявлялись в среднем мозге крыс: через 3 суток здесь повышались уровни глутамата и аспартата, а через неделю увеличивались концентрации всех исследуемых показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гофман, А.Г. Клиника алкогольного абстинентного синдрома / А.Г. Гофман // Вопросы наркологии. – 2012. № 6. – С. 82 – 90.
2. Лелевич, С. В. Нейромедиаторные системы коры больших полушарий и мозжечка головного мозга при алкогольном и морфиновом постинтоксикационном синдроме / С.В. Лелевич // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 3. – С. 26–30.
3. Обмен свободных аминокислот головного мозга при морфиновой наркомании / В.В. Лелевич, М.Н. Курбат – Гродно. – 2007. – 152 с.
4. Участие нейромедиаторных систем в развитии абстинентного синдрома при опиатной наркомании / А.И. Головкин [и др.] // Наркология. – 2004. – № 11. – С. 13–24.
5. Разводовский, Ю.Е. Аминокислоты в патогенезе и лечении алкоголизма / Ю.Е. Разводовский // Наркология. – 2010. – № 6. – С. 88–97.
6. Ялтонский, В. М. Сочетанное употребление наркотиков и других психоактивных веществ подростками как актуальная проблема наркологии / В. М. Ялтонский, Н. А. Сирота, А. В. Ялтонская // Вопросы наркологии. – 2017. – № 7. – С. 82–93.
7. Nigella sativa Effects on Neurotransmitter Systems: Potential Treatment for Drug Tolerance and Dependence / F. Fauzi [et al] // International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences. – 2018. – Vo 7, № 1. – P. 196–200.

ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ И АКТИВНОСТЬ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ЗА ПРЕДЕЛАМИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Виницкая А.Г.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Непротеиногенная аминокислота ГАМК (гамма-аминомасляная кислота), впервые была идентифицирована в 1950-ые годы [1]. В последующие годы было показано, что ГАМК синтезируется практически во всех эукариотических и прокариотических организмах, включая растения [2]. У млекопитающих наиболее высокие концентрации ГАМК обнаружены в центральной нервной системе, в горизонтальных клетках сетчатки, спинном мозге, ганглиях автономной нервной системы [2, 3].

Наибольшая концентрация ГАМК находится в центральной нервной системе ГАМК, где она выполняет функцию основного тормозного нейромедиатора, метаболита и трофического фактора, поскольку ее концентрация в ЦНС во много раз превышает количество, достаточное для нужд нейротрансмиссии [3]. Синтез ГАМК в ЦНС осуществляется путем декарбоксилирования глутаминовой кислоты, катализируемого пиридоксаль-5-фосфатзависимой глутаматдекарбоксилазой (ГДК), тогда как в женских половых органах ГАМК синтезируется преимущественно из орнитина и путресцина [4]. ГАМК метаболизируется до янтарного полуальдегида (ЯПА) посредством ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т), и затем до сукцината - ЯПА-дегидрогеназой. Образующийся янтарный полуальдегид, частично, окисляется НАДФ⁺-зависимой ЯПА-редуктазой (ЯПА-Р) до γ -оксимасляной кислоты (ГОМК) [3].

За пределами нервной системы ГАМК и ферменты ее обмена были обнаружены в поджелудочной железе [5], печени [6-8], почках, селезенке, мужских и женских половых органах [2, 5]. В периферических тканях синтез ГАМК осуществляется теми же самыми ферментами, что и в головном мозге, но отличающимися значениями K_m и сродством к различным субстратам. Так, радиометрическими методами активность ГАМК-Т была определена в лизатах тромбоцитов человека, собаки и крысы, и была почти в 200 раз ниже, чем в головном мозге соответствующих видов животных [2]. Полагают, что ферменты в различных органах животных одного вида, возможно, идентичны по строению [2, 9, 10]. Кроме того, на периферии локализация ГАМК и ферментов ее обмена может быть связана с парасимпатическими и симпатическими нейронами [11].

В пищеварительной системе млекопитающих ГАМК является трансмиссером нейронов, иннервирующих пищеварительный тракт [2]. В частности, в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы концентрация ГАМК сопоставима с концентрацией в отделах ЦНС, содержащих ГАМК-ергические пути. Авторы полагают, что в β -клетках островков Лангерганса ГАМК выполняет роль аутокринной и паракринной сигнальной молекулы, осуществляющей связь между клетками [5]. В этих клетках ГАМК аккумулируется в везикулах, подобным синаптическим везикулам в нейронах ЦНС, и выделяется экзоцитозом в межклеточное пространство. Помимо β -клеток имеются доказательства активности этой молекулы в α -клетках островков Лангерганса, где были обнаружены GABA-A рецепторы, которые предположительно участвуют в угнетении секреции глюкагона [5].

Известно, что печень млекопитающих обладает довольно значительной ГАМК-ергической системой, деятельность которой связывают со способностью гепатоцитов к регенерации после частичной гепатэктомии [10]. В гепатоцитах обнаружены полный набор ферментов обмена ГАМК, ГАМК_A-ергические рецепторы, и транспортные белки, переносящие ГАМК

[6, 10]. Помимо переноса ГАМК в гепатоциты из циркулирующей крови, ГАМК-транспортные белки задействованы также в транспорте таурина [8]. В литературных источниках имеются данные об участии ГАМК-ергической системы в регуляции регенерации печени после токсического действия этанола и некоторых гепатотропных соединений [10].

По литературным данным, печеночная форма ГАМК-Т способна трансаминировать ГАМК, β -аланин и пищевые ω -аминокислоты, и ее функции отличаются от функции фермента, локализованного в нервной ткани, поскольку ГАМК не является в печени нейромедиатором [9]. Позднее было показано, что первично в печени происходит синтез ГАМК-Т аналогичной мозговому типу, которая превращается в β -аланин-оксoglутарат-аминотрансферазу путем частичного протеолиза эндопептидазой [9]. ЯПА-дегидрогеназа в печени также является неспецифичным ферментом и окисляет, помимо янтарного, другие полуальдегиды. Ее активность, как и других дегидрогеназ, в большей степени определяется соотношением $\text{НАД}^+/\text{НАДН}(\text{H}^+)$, которое изменяется в печени при алкогольной интоксикации [12].

Мы исследовали состояние катаболизма ГАМК и содержание некоторых аминокислот в печени крыс при разных режимах отмены алкоголя после его систематического введения [13]. Было показано, что прерывистая алкогольная интоксикация сопровождалась усилением активности печеночной ГАМК-Т при длительности воздействия 14 суток. Увеличение продолжительности прерывистого введения этанола до 28 суток сопровождалось значительным угнетением катаболизма ГАМК на фоне снижения уровня ГАМК и повышения уровня второго субстрата ГАМК-Т реакции – β -аланина. Такое же угнетение катаболизма ГАМК в печени было отмечено при моделировании форсированной алкогольной абстиненции по Майхровичу. Сделано предположение, что наблюдаемые метаболические сдвиги являются следствием неспецифической адаптации гепатоцитов к интенсивной алкогольной нагрузке и отмене этанола [13]. Исходя из того, что ГАМК и другие аминокислоты могут выполнять в печени функции нутриентов [7], изучение ее метаболизма в этой ткани может быть использовано для оценки нарушения способности печени к утилизации некоторых нутриентов под действием алкоголя.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roberts, E. Transamination of γ -aminobutyric acid and β -alanine in brain and liver / E. Roberts, H.M. Bregoff // J Biol Chem. – 1953. – Vol. 201. – P. 393-398.
2. Erdő, S.L. γ -Aminobutyric acid outside the mammalian brain / S.L. Erdő, J.R. Wolff // J. Neurochem. – 1990. – Vol. 54, N 2. – P. 363-372.
3. Лелевич В.В., Веницкая А.Г., Лелевич С.В. Современные представления об обмене γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в головном мозге // Нейрохимия. – 2009. – Т. 26, № 4. – С. 275-281.

4. Battaglioli, G. Kinetic differences between the isoforms of glutamate decarboxylase: implications for the regulation of GABA synthesis / G. Battaglioli, H. Liu, D. L. Martin // *Journal of neurochemistry*. – 2003. – Т. 86. – №. 4. – С. 879-887.
5. γ -Aminobutyric acid (GABA) signalling in human pancreatic islets is altered in type 2 diabetes / Taneera J. et al. // *Diabetologia*. – 2012. – Т. 55. – №. 7. – С. 1985-1994.
6. GABA, γ -aminobutyric acid, protects against severe liver injury / T. Hata, [et al] // *Journal of surgical research*. – 2019. – Т. 236. – С. 172-183.
7. Protective effect of gamma-aminobutyric acid (GABA) against cytotoxicity of ethanol in isolated rat hepatocytes involves modulations in cellular polyamine levels / T. Norikura, [et al] // *Amino Acids*. – 2007. – Vol. 32, N 3. – P. 419-423.
8. Involvement of gamma-aminobutyric acid transporter 2 in the hepatic uptake of taurine in rats / S. Ikeda, [et al] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2012. – Vol. 303, N 3. – P. G291-297.
9. Purification and expression of a processing protease on beta-alanine-oxoglutarate aminotransferase from rat liver mitochondria / T. Ohyama, [et al] // *FEBS Lett*. – 2004. – Vol. 572, N 1-3. – P. 251-255.
10. Lou, G. Effects of acute ethanol exposure on polyamine and gamma-aminobutyric acid metabolism in the regenerating liver / G. Lou, M. Zhang, G.Y. Minuk // *Alcohol*. – 1999. – Vol. 19, N 3. – P. 219-227.
11. Krantis, A. GABA in the Mammalian Enteric Nervous System / A. Krantis // *News Physiol Sci*. – 2000. – Vol. 15. – P. p. 284-290.
12. Enzymatic and immunologic identification of succinic semialdehyde dehydrogenase in rat and human neural and nonneural tissues / K.L. Chambliss, [et al] // *J Neurochem*. – 1995. – Vol. 65, N 2. – P. 851-855.
13. Особенности обмена гамма-аминомасляной кислоты в печени крыс при разных режимах алкогольной абстиненции / В.В. Лелевич, [и соавт.] // *Биомедицинская химия*. – 2014. – Т. 60, Вып. 5. – С. 561-566.

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПУЛА НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ
АМИНОКИСЛОТ В ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ
ПРЕРЫВИСТОЙ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ВВЕДЕНИИ
АМИНОКИСЛОТНОЙ КОМПОЗИЦИИ**

Виницкая А.Г., Лелевич В.В., Глива И.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Дисфункция отдельных нейромедиаторных систем имеет непосредственное отношение к формированию основных симптомокомплексов опийной наркомании, включая мотивацию, толерантность, компульсивное поведение, и др. [1]. Ключевое значение в

этом имеют структуры «системы награды» ЦНС, анатомическое строение которой и локализация достаточно хорошо изучены [2]. В частности в стволовой части мозга располагаются дофаминергические, глутаматергические и ГАМК-ергические нейроны вентральной области покрышки с проекциями в прилежащее ядро и префронтальную кору [3]. Таламическая область и стриатум являются частью нигростриатного дофаминергического пути, физиологическими антагонистами которого являются ацетилхолин и ГАМК [4]. Известно, что морфин способен напрямую взаимодействовать с некоторыми нейромедиаторными системами. В некоторых отделах мозга опиоидные рецепторы, с которыми реагирует морфин, модулируют активность как ГАМК-ергических, так и глутаматергических нейронов [5].

Целью исследования явилась оценка пула нейромедиаторных (ГАМК, глутамат, аспартат, глицин) и метаболически близких им аминокислот (глутамин, аспарагин) в стволе и таламусе головного мозга крыс, подвергнутых прерывистому введению морфина и назначению на его фоне аминокислотной композиции.

Методы исследования. Модель прерывистой морфиновой интоксикации (ПМИ) заключалась в субхроническом, циклическом введении крысам 1% раствора морфина гидрохлорида (внутрибрюшинно), как описано в предыдущем исследовании [6]. В группе ПМИ было проведено три цикла введения по схеме «*4 суток морфин + 3 суток отмена морфина*». В группе «ПМИ + Тритарг» использовали ту же схему введения морфина, однако в свободные от препарата периоды времени внутрижелудочно (в два приема) вводили аминокислотно-минеральную композицию Тритарг в суточной дозе 350 мг/кг массы тела. Тритарг был составлен из аминокислот таурин, триптофан, аргинин и цинка диаспартат в определенном соотношении [7]. Контрольная группа состояла из животных, которым внутрибрюшинно и внутрижелудочно вводили эквивалентные количества физиологического раствора, используя прерывистые схемы введения, как в группах ПМИ и ПМИ + Тритарг. Длительность эксперимента во всех группах составила 22-е суток.

После декапитации крыс были выделен головной мозг и разделен на отделы (стволовая часть и таламус), которые хранились в условиях глубокой заморозки. Количественная и качественная идентификация свободных аминокислот в хлорнокислых экстрактах отделов мозга проводили методом обращенно-фазной хроматографии на хроматографе Agilent 1100. Помимо содержания отдельных аминокислот, в ткани головного мозга были измерены суммарные пулы заменимых, незаменимых и нейромедиаторных аминокислот.

Концентрации исследуемых показателей выражали в нмоль на грамм ткани. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statistica 10. Достоверность различий между группами оценивали при помощи дисперсионного анализа (ANOVA) с применением

критерия Тьюки для апостериорных групп при нарушении условий применимости параметрического теста.

Результаты и их обсуждение.

Введение крысам морфина в циклическом режиме оказало влияние на уровни нейромедиаторных аминокислот только в стволовой части мозга. Здесь наблюдали рост общего пула возбуждающих аминокислот, что сопровождалось достоверным повышением соотношения «возбуждающие / тормозные аминокислоты». Однако статистически значимо увеличилась концентрация только аспартата. Такие изменения могли свидетельствовать о повышении активности возбуждающих нейронов в стволовых структурах животных, подвергнутых прерывистому введению морфина. Одновременно в этом отделе мозга стволе повысилась активность ГАМК-синтезирующего фермента – глутаматдекарбоксилазы, без изменения уровня самой ГАМК. В таламической области крыс группы ПМИ не были отмечены достоверные изменения пула аминокислот.

Назначение аминокислотной композиции Тритарг в свободные от морфина периоды времени сопровождалось выраженными сдвигами в содержании изученных аминокислот в обоих отделах ЦНС как в сравнении с контролем, так и группой ПМИ. Так, в стволе произошло повышение уровня ГАМК на фоне снижения глутамин и отсутствия достоверных изменений активности глутаматдекарбоксилазы. Наиболее вероятным объяснением повышением уровня ГАМК может быть синтез нейромедиатора из глутамин, что происходит в структурах ЦНС, имеющих сопряженные ГАМК-ергические и глутаматергические синапсы [8]. Накопление тормозного нейромедиатора в стволовой части мозга на фоне введения Тритарга могло свидетельствовать о корригирующей способности аминокислот к снижению возбуждения, возникшего в ответ на введение морфина. На это также указывает тенденция к нормализации уровня аспартата в этой группе по сравнению с контролем. В таламической области введение Тритарга сопровождалось снижением содержания глутамата и глутамин, по отношению группы ПМИ. Помимо этого, компоненты Тритарга на фоне ПМИ способствовали статистически значимому снижению в таламусе пула заменимых аминокислот, что привело к уменьшению соотношения «заменимые / незаменимые аминокислоты».

Результаты проведенных исследований позволили сформулировать следующие выводы:

Выводы.

1. Прерывистая морфиновая интоксикация на протяжении 21 суток сопровождается накоплением в стволовой части мозга возбуждающих аминокислот и повышением соотношения «возбуждающие / тормозные аминокислоты». Это указывает на вероятное повышение возбудимости структур ствола мозга вследствие прерывистого введения морфина.

2. Композиция Тритарг (таурин, триптофан, аргинин, цинка диаспартат), вводимая на фоне ПМИ приводит к повышению уровня ГАМК в стволе возможно за счет синтеза из глутамина. В таламической области компоненты Тритарга на фоне ПМИ способствует уменьшению пула заменимых аминокислот, и в частности, глутамата и глутамина, что может свидетельствовать об повышении интенсивности обмена этих аминокислот в этом отделе мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liu, J.F. Drug addiction: a curable mental disorder? / J.F. Liu, J.X. Li // *Acta Pharmacol Sin.* – 2018. – Vol. 39, N 12. – P. 1823-1829. doi: 10.1038/s41401-018-0180-x. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30382181; PMCID: PMC6289334.
2. Шабанов, П.Д. Участие ГАМК- и дофаминергических механизмов ядра ложа конечной полоски в подкрепляющих эффектах психотропных средств, реализуемых через латеральный гипоталамус / П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев // *Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова.* – 2011. – Т. 97. – №. 8. – С. 804-813.
3. Noori, H. R. Neurocircuitry for modeling drug effects / H.R. Noori, R. Spanagel, A. C. Hansson // *Addiction Biology.* – 2012. – Vol. 17, N 5. – P. 827-864.
4. Dopamine D(4) receptor activation decreases the expression of mu-opioid receptors in the rat striatum // B. Gago, [et al] // *J Comp Neurol.* – 2007. – Vol. 502, N 3. – P. 358-366. doi: 10.1002/cne.21327. PMID: 17366605.
5. Chronic and intermittent morphine treatment differently regulates opioid and dopamine systems: a role in locomotor sensitization / T. Le Marec, [et al] // *Psychopharmacology.* – 2011. – Vol. 216, N 2. – P. 297-303. doi: 10.1007/s00213-011-2223-6. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21340469.
6. Коррекция пула свободных аминокислот в тканях крыс при прерывистой морфиновой интоксикации / В.В. Лелевич, [и др.] // *Вопросы наркологии.* – 2017. – № 10. – С. 64-75.
7. Средство для коррекции нарушений функции печени при прерывистой алкогольной интоксикации : заявка 20130219 Респ. Беларусь : МПК А61К31/195 (2006.01) / С.В. Лелевич, В.В. Лелевич, В.М. Шейбак ; дата публ. : 30.10.2014.
8. Astroglia and Brain Metabolism: Focus on Energy and Neurotransmitter Amino Acid Homeostasis Colloquium Series on Neuroglia in Biology and Medicine / A. Schousboe, [et al]. - *Physiology to Disease.* – 2015. - 64 p. (<https://doi.org/10.4199/C00130ED1V01Y201506NGL007>)

КИСЛОРОДНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ НОШЕНИЯ МАСКИ

Грищенко А.Н., Меленец М.А.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Введение. Коронавирусная инфекции (COVID-19) является острым вирусным заболеванием с преимущественным поражением органов дыхательной системы. Данное заболевание вызывается SARS-CoV-2, РНК-геномным вирусом рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae* [1].

Одной из основных профилактических мер по ограничению распространения различных видов респираторных инфекционных, в том числе и COVID-19 (SARS-CoV-2) является использование медицинской маски. Предыдущие эпидемии респираторных заболеваний, такие как грипп, тяжелый острый респираторный синдром и др., показали, что использование масок, а также мытье рук и другие меры гигиены, закрытие школ и социальное дистанцирование, являются эффективными стратегиями раннего контроля распространения коронавирусного заболевания (COVID-19) [2].

В настоящее время достаточно распространенными являются исследования связанные с изучением механизмов адаптации к неблагоприятным факторам окружающей среды. К таким неблагоприятным факторам можно отнести: загрязнение окружающей среды, низкие температуры, метаболическую гипоксию и некоторые другие. Все это вызывает в организме человека напряжение адаптационных механизмов, в результате чего ряд органов и систем органов функционируют на пределе своих возможностей. На уровне физиологических процессов это может вызвать развитие гипоксических состояний. Состояние гипоксемии может возникать при уменьшении поступления кислорода. Есть вероятность развития такого состояния в условиях длительного ношения медицинской маски в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 [3].

Большое значение при адаптации организма к продолжительному воздействию гипоксических состояний имеет деятельность кардиореспираторной системы [4].

Для оценки функционального состояния организма используется прибор пульсоксиметр. Пульсоксиметр является неинвазивным средством, с помощью которого можно измерить как уровень насыщения гемоглобина артериальной капиллярной крови кислородом (SpO_2), так и частоту сердечных сокращений (ЧСС). Данный прибор состоит из портативного монитора и фотоэлектрического зонда который закрепляется на пальце руки или ноги или на мочке уха обследуемого. Зонд измеряет количество красного цвета в капилляре во время систолы и диастолы. Монитор высчитывает время между пиками и показывает величину пульса в ударах

в минуту. Также прибор вычисляет значение, основанное на коэффициенте поглощения света на систоле и диастоле и показывает периферийный процент сатурации кислорода (SpO₂) [5].

Среди методических приемов, позволяющих оценить общее функциональное состояние кардиореспираторной системы, устойчивость организма к гипоксии и гиперкапнии, важное место занимают проба Штанге и проба Генчи. Проба Штанге заключается в произвольной задержке внешнего дыхания после глубокого вдоха. Здоровые люди в среднем задерживают дыхание после вдоха в среднем на 45 – 60 секунд. Проба Генчи заключается в регистрации продолжительности произвольной задержки дыхания после максимального выдоха. В норме задержка дыхания после максимального выдоха составляет 20 - 40 секунд. Данные две пробы (проба Штанге и проба Генчи) обладают методической простотой и доступностью, что немаловажно в условиях массовых обследований [6].

Цель: Оценить влияние длительного ношения медицинской маски на кислородное обеспечение организма.

Методы исследования. В исследовании на добровольной основе с использованием информированного согласия были обследованы студенты 2-го курса лечебного факультета (15 юношей) УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Уровень насыщения гемоглобина артериальной капиллярной крови кислородом (SpO₂) измерялся с помощью спирометрического комплекса МАС-1 (режим пульсоксиметрии). Обследуемому устанавливается датчик на первый палец кисти руки, так как его кровоснабжение лучше, чем у других пальце и оно реже нарушается. Далее включаем аппарат и начинается процесс измерения SpO₂ и частоты сердечных сокращений (ЧСС), которые длится 20-30 секунд и после аппарат выводит результаты на монитор [5]. Обследование проводится два раза: сначала до ношения маски, а затем спустя один час ношения маски.

Функциональные дыхательные пробы Штанге (на вдохе) и Генчи (на выдохе) позволяют оценить обеспеченность организма кислородом. Перед замером обследуемому необходимо сделать три обычных цикла вдох-выдох, примерно на 3/4 глубины полного вдоха. Затем, если проводится проба Штанге, ему необходимо задержать дыхание после глубокого вдоха. Проба Генчи проводится после максимального выдоха. С помощью секундомера подсчитывается время задержки дыхания [6]. Данные две пробы выполняются дважды: до ношения медицинской маски и спустя час ношения маски.

Статистическая обработка полученных результатов проводили с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. Для сравнения двух выборок использовали непараметрический статистический тест (критерий) Уилкоксона при уровне значимости $p=0,05$.

Результаты и их обсуждения. Среднее значение сатурации до ношения медицинской маски равно 96,46%, что соответствует норме. Среднее значение данного показателя спустя один час ношения маски осталось на прежнем уровне, а именно 96,46%. Среднее значение ЧСС до ношения медицинской маски равно 84,53 уд/мин, данное значение соответствует норме. Среднее значение ЧСС после одного часа ношения маски незначительно снизилось до 78,73 уд/мин, но осталось в диапазоне, который соответствует норме. Средние значения функциональных дыхательных проб Штанге и Генчи до ношения медицинской маски составило 56,26 секунд и 21 секунда соответственно, что является нормой. Среднее значение пробы Штанге спустя час ношения медицинской маски незначительно снизилось до 53,4 секунд, которое соответствует нормальному диапазону. Среднее значение пробы Генчи незначительно увеличилось и составило 22,8 секунды, что также соответствует нормальному диапазону. При сравнении двух выборок значения уровня значимости для всех используемых показателей оказались выше установленного уровня значимости $p=0,05$, а именно для сатурации уровень значимости равен 0,972, для ЧСС – 0,191, для пробы Штанге – 0,481 и для пробы Генчи – 0,178. Таким образом данные критерии незначимы.

Выводы. Полученные в данном исследовании результаты позволяют констатировать, что ношение медицинской маски не оказывает особого влияния на функциональное состояние организма.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации / Н.И. Брико [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – Том 19. – doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12.
2. Буркова, В.Н. Медицинская маска как средство индивидуальной и коллективной защиты в условиях пандемии COVID-19 (кросс-культурные аспекты) / В.Н. Буркова, Ю.Н. Феденок – Вестник антропологии – 2020. – № 3 – С. 74–91. - doi: 10.33876/2311-0546/2020-51-3/74-91.
3. Соловьев, В.С. Адаптации человека в условиях Ханты-Мансийского автономного округа / В.С. Соловьев, И.А. Погonyшева, Д.А. Погonyшев – Ханты-Мансийск: Печатное дело, 2010 – 299 с.
4. Погonyшева, И.А. Сатурация крови кислородом как индикатор гипоксических состояний у студентов в экологических условиях севера / И.А. Погonyшева, Д.А. Погonyшев – Вестник НВГУ - 2016. - №2 – С. 56 – 58.
5. Пульсоксиметрия, принцип действия, значение показателей, сатурация [Электронный ресурс] / Айр-Мед.РУ. – Москва, 2018. – Режим

доступа: <https://www.air-med.ru/information/90-pulsoksimetrija-saturacia> – Дата доступа: 08.04.2020.

6. Воронин. Р.М. Адаптационные возможности лиц молодого возраста по результатам пробы Штанге / Р.М. Воронин - 2011. - №10 (105) – С. 173 – 175.

ДИНАМИКА КОЛИЧЕСТВА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК У КРЫС С ПЕРИТОНИТОМ В УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ L-АРГИНИНА

Гусаковская Э.В., Максимович Н.Е., Рыбаков Р.В., Трусова И.С.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Течение воспалительного процесса сопровождается активацией образования провоспалительных цитокинов, свободных радикалов, активных форм кислорода и азота, что приводит к увеличению высвобождению протеиназ, разрывающих соединение эндотелиальных клеток с подлежащей интимой, некрозу и десквамации эндотелиоцитов [3]. Принимающий при этом участие монооксид азота (NO) в физиологических условиях препятствует повреждению эндотелиальных клеток за счет вазодилатации, угнетения адгезии и агрегации клеток крови, улучшения микроциркуляции [5]. Однако NO, продуцируемый в больших количествах индуцируемой изоформой NO-синтазы (iNOS) при воспалении, приводит к неизбирательному повреждению клеток [6; 12]. Также известно, что увеличение числа десквамированных эндотелиоцитов в крови наблюдается при эндотоксинемии, гипергомоцистеинемии, гиперлактацидемии, которые сопровождают течение перитонита [2, 3]. В свою очередь, заболевания, характеризующиеся повреждением эндотелия, ассоциируются с увеличением летальности больных [10]. Изучение содержания циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в крови может дать важную информацию о морфо-функциональном состоянии эндотелия и иметь значение для определения тяжести его повреждения при перитоните, а также оценить эффективность фармакологической коррекции данной патологии.

Цель исследования. Оценить морфологическое повреждение эндотелия у крыс с экспериментальным перитонитом (ЭП) в условиях введения субстрата NO-синтазы – L-аргинина.

Материалы и методы. Исследования проведены на крысах-самцах, 230-250 г (n=54). Все животные разделены на 3 равные группы (n=18), которым внутрибрюшинно вводили, 0,6 мл/100 г: 1) «контроль» – 0,9 % хлорида натрия; 2) «ЭП» – 15 %-й каловой взвеси; 3) «ЭП+L-Арг» – 15 %-й каловой взвеси, с внутримышечным введением L-аргинина (L-Арг), 300 мг/кг. Животные всех групп разделены на 3 равные подгруппы (n=6): 1-ю,

2-ю и 3-ю, в соответствии со сроками исследования – полсуток, 1 и 3-е суток ЭП. Степень морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов изучали по количеству ЦЭК в 10 мкл плазмы крови, путем использования световой микроскопии [1, 8]. С целью улучшения визуализации ЦЭК производили их окрашивание путём добавления 10 мкл 5 %-го раствора йода; при этом ЦЭК имели коричневый цвет и четкие контуры. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США).

Результаты исследования. При изучении выраженности десквамации эндотелиоцитов, оцениваемой на основании определения ЦЭК, установлено существенное увеличение морфологического повреждения эндотелия кровеносных сосудов у крыс с ЭП, в частности, количество ЦЭК увеличилось спустя полсуток – до 10,6 (10,0; 11,7)/10 мкл, или на 241,9 % ($p < 0,001$), спустя 1 сутки – до 20,6 (19,4; 21,7)/10 мкл, или на 564,5 % ($p < 0,001$), спустя 3-е суток – до 19,7 (19,4; 21,1)/10 мкл, или на 535,5 % ($p < 0,001$), по сравнению со значением в «контроле». При этом в сравнении с содержанием ЦЭК в крови крыс 1-й подгруппы (спустя полсуток ЭП), значение показателя у животных 2-й (спустя 1 сутки ЭП) и 3-подгруппы (спустя 3 суток ЭП) было больше на 94,3 % ($p < 0,01$) и 85,8 % ($p < 0,01$), соответственно, что свидетельствует об увеличении морфологического повреждения эндотелия в данные сроки. Таким образом, течение острого ЭП сопровождалось выраженной десквамацией эндотелиоцитов кровеносных сосудов во все изучаемые сроки. В наибольшей степени это проявилось у животных 2-й и 3-й подгрупп, что может быть обусловлено «бактериальной агрессией», «утечкой» субстрата от эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) к iNOS в условиях стимуляции цитокинами и бактериальным липополисахаридом с развитием окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, повреждением эндотелиальных клеток [7].

У крыс с введением аминокислоты L-аргинин отмечалось уменьшение количества ЦЭК, особенно в 3-й подгруппе (спустя 3 суток ЭП), по сравнению со значениями показателя у животных с перитонитом без введения препарата. У крыс с использованием L-аргинина число ЦЭК в 1-й подгруппе уменьшилось – до 9,2 (8,3; 10,0)/10 мкл, или на 13,2 % ($p > 0,05$), во 2-й подгруппе – до 17,5 (16,7; 18,9)/10 мкл, или на 15,0 % ($p < 0,05$), у крыс 3-й подгруппы – до 15,5 (14,4; 17,2)/10 мкл, или на 21,3 % ($p < 0,05$), причем в 3-й подгруппе оно оказалось меньше на 11,4 % ($p > 0,05$), чем во 2-й подгруппе, но больше, чем в 1-й – на 68,5 % ($p < 0,01$). При этом количество ЦЭК во 2-й подгруппе было больше на 90,2 % ($p < 0,01$), чем в 1-й подгруппе. В то же время, у крыс с введением L-аргинина продолжали сохраняться различия в количестве ЦЭК, по сравнению со значениями показателя у животных в «контроле», во всех подгруппах. Так, в сравнении с содержанием ЦЭК в крови животных контрольной группы, у крыс с введением L-аргинина в 1-й подгруппе их количество было больше на

196,8 % ($p < 0,001$), во 2-й подгруппе – на 464,5 % ($p < 0,001$), в 3-й подгруппе – на 400 % ($p < 0,001$). Таким образом, введение L-аргинина приводило к некоторому уменьшению морфологического повреждения эндотелия у крыс с ЭП во все изучаемые сроки, через ряд предполагаемых механизмов: «поддержание» экспрессии eNOS [4, 11], увеличение активности клеток ретикуло-эндотелиальной системы, осуществляющих фагоцитоз десквамированных эндотелиоцитов [3], коррекцию ацидоза за счет основных свойств аминокислоты, что приводит к уменьшению проницаемости клеточных мембран и повреждения тканей [9].

Выводы. Таким образом, течение острого ЭП в условиях введения L-аргинина сопровождалось корригирующим эффектом в отношении повреждения эндотелия кровеносных сосудов, который может быть обусловлен реализацией свойств NO эндотелиального происхождения, а также ощелачиванием внутренней среды организма, что важно в условиях развития микроциркуляторных нарушений и ацидоза при воспалении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов, Т. Д. Системные нарушения микроциркуляции как следствие органной постишемической реперфузии / Т. Д. Власов // Сб. науч. трудов «Патофизиология микроциркуляции и гемостаза». – С.-Пб, 1998. – С. 90–106.
2. Гусаковская, Э. В. Альтернативность выбора адекватного способа моделирования перитонита в эксперименте / Э. В. Гусаковская, Н. Е. Максимович // Новости медико-биологических наук. – 2018. – Т. 17, № 2. – С. 73–78.
3. Козловский, В. И. Методы определения числа циркулирующих в крови эндотелиоцитов (методические рекомендации) / В. И. Козловский [и др.] // Витебск, 2008. – 29 с.
4. Максимович, Н. Е. Аминокислота L-аргинин и перспективы её использования в клинике / Н. Е. Максимович, Д. А. Маслаков // Здоровоохранение. – 2003. – № 5. – С. 35–37.
5. Манухина, Е. Б. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев // Вестник ВГМУ. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 5–17.
6. Раевский, К. С. Оксид азота – новый физиологический мессенджер: возможная роль при патологии центральной нервной системы / К. С. Раевский // Бюл. экспериментальной биологии и медицины. – 1997. – Т. 123, № 5. – С. 690–693.
7. Савельев, В. С. Перитонит и эндотоксиновая агрессия / В. С. Савельев, В. А. Петухов // М.: Боргес, 2013. – 326 с.
8. Hladovec, J. Circulating endothelial cells isolated together with platelets and the experimental modification of their counts in rats / J. Hladovec, P. Rossman // Thromb. Res. – 1973. – Vol. 3. – P. 665–67.

9. National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 6322, Arginine. Retrieved March 21, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Arginine>.

10. Santhanam, A. V. R. Vascular regulation by the L-arginine metabolites, nitric oxide and agmatine / A.V. R. Santhanam, D. Madhu // Pharmacological Research. – 2004. – Vol. 49. – P. 397–414.

11. Stefanec, T. Endothelial apoptosis. Could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease / T. Stefanec // Chest. – 2000. – Vol. 274. – P. L908–L913.

12. Tumer, C. Effect of nitric oxide on phagocytic activity of lipopolysaccharide-induced macrophages: Possible role of exogenous L-arginine / C. Tumer [at al.] // Cell Biology International. – 2007. – Vol. 31, № 6. – P. 565–569.

ПУЛ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ СЕРДЦА КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

Дорошенко Е.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Проблема эффективности лечения и профилактики ИБС весьма актуальна. При этом развитие недостаточности кровообращения (НК) сопровождается метаболическим дисбалансом, чертами которого является недостаточность триптофана, в том числе в ЦНС [1], и таурина. Это делает актуальным поиск способов метаболической коррекции.

У пациентов с НК также выявлены нарушения обмена свободных аминокислот, в том числе серосодержащих [2]. В то же время продемонстрированы корригирующие эффекты триптофана, таурина, аргинина и пиридоксальфосфата (ПАЛФ) при недостаточности триптофана в эксперименте [3].

Цель работы: – определить эффекты совместного введения тирозина, триптофана, аргинина и ПАЛФ на состояние пула свободных аминокислот в сердце при экспериментальной недостаточности кровообращения.

Материалы и методы исследования

Экспериментальную НК у крыс моделировали с помощью искусственного сужения просвета брюшной аорты выше места отхождения почечных артерий путем наложения ограничивающей просвет аорты металлической спирали [4, в собственной модификации]. Животным одной из групп была выполнена ложная операция. После выполнения операции животных содержали на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде в течение 12 недель. Начиная с 13-й недели опыта, части

оперированных животных начинали вводить (дважды в сутки внутривенно, в течение 7 сут) композицию, содержащую: таурин 150 мг/кг (здесь и далее – в сутки), триптофан 80 мг/кг, аргинин 245 мг/кг, цинка диаспартат 25 мг/кг. Одновременно животным этой группы внутривенно вводили ПАЛФ (25 мг/кг). Вводимая композиция аминокислот является модификацией композиции «Тритарг» [5] с увеличенным содержанием триптофана.

Свободные аминокислоты и их дериваты определяли в хлорнокислых экстрактах тканей методом обращенно-фазной хроматографией с предколоночной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой/FMOC и детектированием по флуоресценции (338/445 нм) [2]. При хроматографических определениях использовался прибор ВЭЖХ Agilent 1200. При пробоподготовке использовалась центрифуга Biofuge Primo R+ с охлаждаемым ротором (Thermo Scientific, США). Прием данных и обработка хроматограмм – с помощью программы Agilent OpenLab CDS C.01.05.

Результаты и их обсуждение

В сердце крыс операция вызвала повышение уровней 3-метилгистидина, бета-аминоизомасляной кислоты, аспартата. При сужении просвета аорты до 0,7 мм повышался уровень 1-метилгистидина, снижался уровень 3-метилгистидина по отношению к ложнооперированному контролю. Таким образом, можно отметить тенденцию к снижению уровня 3-метилгистидина в сердце при НК, т.е. развивающаяся гипертрофия может характеризоваться относительно более низким распадом миофибриллярных белков, являющихся источником 3-метилгистидина. Другими эффектами НК по отношению к ложнооперированному контролю можно считать снижение уровней глицина и глутамата, а также карнозина.

Метаболическая коррекция совместным введением таурина, триптофана, аргинина и ПАЛФ в течение 7 суток привела к росту уровней цистеинсульфината и тирозина и снижению – фосфосерина, треонина, карнозина, гипотаурина, по отношению к группе животных с НК. По отношению к группе ложнооперированного контроля были повышенными уровни цистеинсульфината, альфа-аминоадипиновой кислоты, но снижались уровни 3-метилгистидина, глицина, фосфоэтаноламина, карнозина и гипотаурина.

Следовательно, примененный способ метаболической коррекции на фоне НК вызывал ряд опосредованных изменений в пуле свободных аминокислот, так как не было зарегистрировано изменений концентраций ни одного из вводимых соединений. В то же время снижение уровня гипотаурина в сердце позволяет предположить, что реакции декарбоксилирования в превращениях серосодержащих аминокислот протекали менее активно, в пользу чего говорит более высокий уровень цистеинсульфиновой кислоты.

По данным дискриминантного анализа, при этом по величине корня 1, на который приходилось 95% полной дисперсии, изменения, вызываемые НК и коррекцией, имели противоположную направленность (Рисунок). На величину этого корня наибольшее влияние оказывали уровни ГАМК и тирозина (положительная связь), а также орнитина, гипотаурина и гистидина (отрицательная связь), т.е. более высокие значения корня, которые наблюдались в группе с метаболической коррекцией, сопровождалось меньшими уровнями гипотаурина, орнитина и гистидина. В то же время по величине корня 2 обе опытные группы практически не различались между собой, хотя существенно отличались от ложнооперированного контроля.

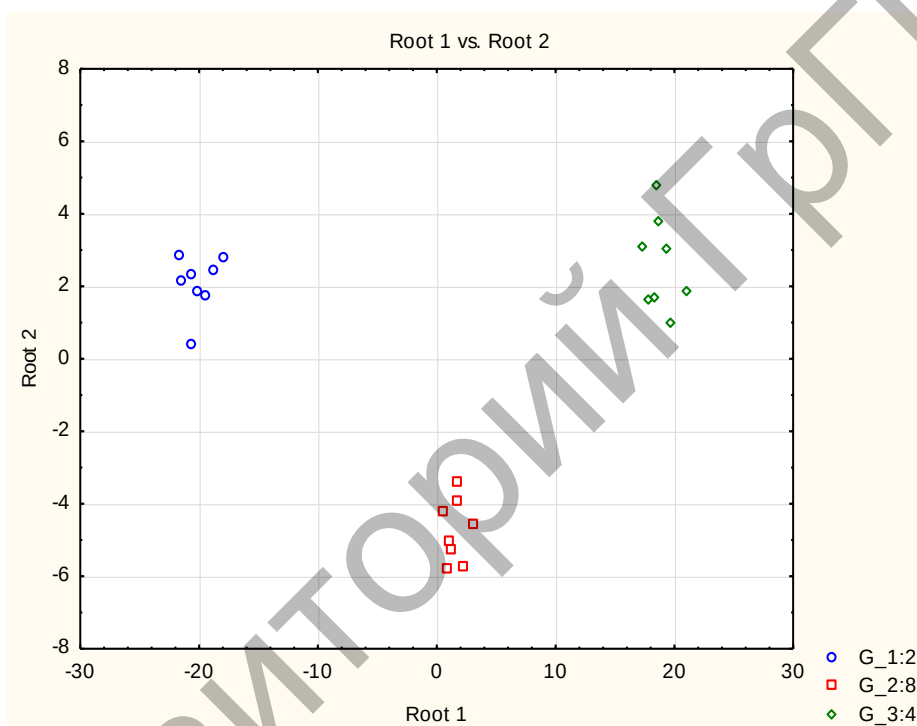


Рисунок – Расположение реализаций на плоскости двух корней дискриминантных функций: группа G_1 – НК, группа G_2 – ложнооперированный контроль, группа G_3 – НК с примененной метаболической коррекцией.

Заключение. При экспериментальной НК в сердце снижается уровень 3-метилгистидина, т.е. развивающаяся гипертрофия может характеризоваться относительно более низким распадом миофибриллярных белков. Эффекты НК описываются более высокими уровнями снижения уровней глицина и глутамата. Примененный способ метаболической коррекции привел к изменению соотношений уровней серосодержащих аминокислот, предположительно связанный со снижением скорости декарбоксилирования в синтезе таурина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Doroshenko, Ye. M. Biogenic monoamines, their precursors, and metabolites in the brain of rats under experimental circulatory failure / Ye. M. Doroshenko V. V. Lelevich // *Neurochemical Journal*, 2020. – Vol. 14, No. 3. – P. 295–302.
2. Дорошенко, Е.М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточности / Е.М. Дорошенко, В.А. Снежицкий, В.В. Лелевич // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 551-556.
3. Дорошенко, Е.М. Пул свободных аминокислот и их производных при экспериментальной недостаточности триптофана и введении аминокислот на её фоне / Е.М. Дорошенко // *Сборник статей II Белорусского биохимического конгресса (г. Гродно, 17-18 мая 2018 г.)* / НАН Беларуси; РНИУП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси»; под ред. И. Н. Семенени, А. Г. Мойсеенка. – Минск : ИВЦ Минфина, 2018. – С. 139-146.
4. Непомнящих Л.М., Лушникова Е.Л., Непомнящих Т.И. Морфометрия и стереология гипертрофии сердца. – Новосибирск: Наука, 1986. – 303 с.
5. Влияние тритарга на спектр протеиногенных аминокислот в сыворотке крови и лимфоцитах / В.М. Шейбак, А.Ю. Павлюковец, М.В. Горецкая, Е.М. Дорошенко // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2011. – Т. 74, № 9. – С. 32–34.

СОСТОЯНИЕ ПУЛА СВОБОДНЫХ АМИНОИСЛОТ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА

Дорошенко Е.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Проблема эффективности лечения и профилактики ИБС весьма актуальна. Биохимические аспекты ее патогенеза интенсивно изучаются, однако остается невыясненным ряд метаболических предпосылок развития и прогрессирования.

Среди биохимических сдвигов у пациентов с заболеваниями сердца и сосудов обращает на себя внимание частота нарушений обмена свободных аминокислот, в том числе имеющих отношение к синтезу биологически активных соединений, участвующих в регуляции ритма и проводимости, сократительной функции [1].

Цель работы: – определить состояние пула свободных аминокислот в плазме крови при экспериментальной ишемии миокарда.

Материалы и методы исследования

В качестве модели ишемии миокарда использована модификация модели изадрин-питуитринового инфаркта миокарда у крыс, характеризующаяся развитием множественного мелкоочагового инфаркта миокарда [2]. Питуитрин был заменен на Арг-вазопрессин в дозе 1,6 мкг/кг, близкой по вазопрессорному эффекту.

Свободные аминокислоты и их дериваты определяли в хлорнокислых экстрактах тканей методом обращенно-фазной хроматографией с предколоночной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой/FMOC и детектированием по флуоресценции (338/445 нм) [3]. Аденозин и другие пурины определяли методом обращенно-фазной ВЭЖХ с УФ-детектированием. Гомоцистеин и другие аминотиолы определяли методом ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией аммоний-7-фторбензол-2-оксо-1,3-диазола-4-сульфонатом [4].

При хроматографических определениях использовался прибор ВЭЖХ Agilent 1200. При пробоподготовке использовалась центрифуга Biofuge Primo R+ с охлаждаемым ротором (Thermo Scientific, США). Прием данных и обработка хроматограмм – с помощью программы Agilent OpenLab CDS C.01.05.

Для анализа различий контрольных и опытных групп использовали бутстрепированный t-критерий Стьюдента. Использован бесплатный пакет статистических программ R.

Результаты и из обсуждение

Через 1 сут после моделирования острой ишемии миокарда (острый период) в плазме крови наблюдался ряд существенных изменений в пуле свободных аминокислот и их производных (Таблица).

Так, более высокими, чем в контроле, были концентрации аспартата и аспарагина, серина, глицина, треонина, аргинина, цитруллина, аланина, аминокислот с разветвленной углеводородной цепью и ароматических аминокислот, лизина, альфа-аминоадипиновой кислоты, пролина, оксипролина, саркозина, альфа-аминомасляной кислоты. Наиболее выраженным был рост уровней 1- и 3-метилгистидинов (в 7 и 2,5 раза, соответственно).

уровней абсолютно незаменимых (треонин, лизин) и большинства других незаменимых аминокислот, что характерно для достаточно массивного распада белка; серина, аспартата, аспарагина, аланина, альфа-аминоадипината, что может быть связано с активацией катаболизма углеродных скелетов аминокислот, в пользу чего говорит также повышение уровней аргинина и цитруллина; глицина, пролина и оксипролина может объясняться распадом коллагена; наконец, необычно высокий уровень метилгистидинов может рассматриваться как признак активного распада сократительных белков. Таким образом, изменения в пуле свободных аминокислот плазмы крови характерны для наличия зоны

повреждения ткани с высоким содержанием коллагена и миофибриллярных белков.

Таблица – Содержание свободных аминокислот и родственных соединений в плазме крови (мкмоль/л) крыс через 1 и 6 сут после моделирования острой ишемии миокарда (ОИМ), среднее $\pm$ средняя ошибка среднего

	Интактный контроль 1 сут	ОИМ 1 сут	Интактный контроль 6 сут	ОИМ 6 сут
Asp	11,7 $\pm$ 0,87	17,3 $\pm$ 1,3*	21,4 $\pm$ 3,05	25,5 $\pm$ 4,09
Asn	32,5 $\pm$ 2,18	52,8 $\pm$ 2,57*	58,5 $\pm$ 2,62	63,4 $\pm$ 3,77
Ser	103 $\pm$ 12	162 $\pm$ 12,1*	151 $\pm$ 14,9	204 $\pm$ 16,1*
aAAA	1,41 $\pm$ 0,13	3,6 $\pm$ 0,517*	0,793 $\pm$ 0,101	0,964 $\pm$ 0,158
His	44,7 $\pm$ 4,2	53 $\pm$ 3,78	68,1 $\pm$ 5,15	85,6 $\pm$ 3,67*
3-MHis	4,1 $\pm$ 0,301	29,5 $\pm$ 3,07*	7,53 $\pm$ 0,788	6,51 $\pm$ 0,375
Gly	145 $\pm$ 14,6	228 $\pm$ 12,6*	172 $\pm$ 10	205 $\pm$ 12,2
Thr	142 $\pm$ 13,4	284 $\pm$ 23*	187 $\pm$ 16,2	235 $\pm$ 19,4
1-MHis	4,07 $\pm$ 0,322	10,5 $\pm$ 1,01*	2,68 $\pm$ 0,232	2,85 $\pm$ 0,273
Ctr	49,2 $\pm$ 4,28	85,2 $\pm$ 3,86*	77,6 $\pm$ 2,7	88,7 $\pm$ 4,16
Arg	77,3 $\pm$ 7,5	122 $\pm$ 10,1*	136 $\pm$ 9,05	149 $\pm$ 9,71
Ala	155 $\pm$ 13,6	263 $\pm$ 20,2*	623 $\pm$ 28,7	724 $\pm$ 49,6
Tyr	39,1 $\pm$ 2,99	60 $\pm$ 5,01*	86,1 $\pm$ 4,54	84,8 $\pm$ 4,82
aABA	14,7 $\pm$ 1,82	28,3 $\pm$ 3,65*	5,28 $\pm$ 0,578	6,5 $\pm$ 0,584
Val	91,2 $\pm$ 6,07	222 $\pm$ 20,7*	160 $\pm$ 11,7	171 $\pm$ 8,58
Phe	31,3 $\pm$ 2,64	47,4 $\pm$ 3,22*	52 $\pm$ 2,4	55,5 $\pm$ 2,58
Ile	54,4 $\pm$ 3,68	87,2 $\pm$ 6,21*	69,8 $\pm$ 3,89	76,8 $\pm$ 3,64
Leu	66,8 $\pm$ 5,77	151 $\pm$ 13,1*	121 $\pm$ 7,67	136 $\pm$ 7,12
Lys	282 $\pm$ 37,5	500 $\pm$ 46*	135 $\pm$ 25,5	175 $\pm$ 31,1
HPro	74,6 $\pm$ 3,54	213 $\pm$ 38,7*	78 $\pm$ 10,4	87,4 $\pm$ 5,74
Sar	11,1 $\pm$ 1,42	22 $\pm$ 2,3*	11,7 $\pm$ 1,9	13,6 $\pm$ 1,13
Pro	319 $\pm$ 16,7	954 $\pm$ 81,9*	1305 $\pm$ 155	1508 $\pm$ 133
Met	21,8 $\pm$ 1,59	42,2 $\pm$ 2,75*	36,8 $\pm$ 2,31	41,3 $\pm$ 2,15
HpTau	1,18 $\pm$ 0,294	2,75 $\pm$ 0,484*	2,43 $\pm$ 0,31	2 $\pm$ 0,384
Hcy	9,68 $\pm$ 1,87	15,5 $\pm$ 1,81*	10,7 $\pm$ 1,19	8,4 $\pm$ 0,508
gGluCys	4,37 $\pm$ 0,567	6,07 $\pm$ 0,36*	4,41 $\pm$ 0,353	4,83 $\pm$ 0,488
Hyp	0,278 $\pm$ 0,0328	0,0528 $\pm$ 0,011*	0,0515 $\pm$ 0,0061	0,0698 $\pm$ 0,0066
Ado	0,43 $\pm$ 0,116	0,411 $\pm$ 0,115	0,396 $\pm$ 0,0459	0,214 $\pm$ 0,0264*

* $p < 0,05$ по отношению к интактному контролю соответствующего срока

Данные сдвиги можно подразделить на несколько групп: повышение
Через 6 сут после острой ишемии миокарда (ОИМ) в плазме была повышена концентрация гистидина, но не метилгистидинов, а также серина. Другие достоверные сдвиги относительно соответствующего контроля отсутствовали. Следовательно, после окончания острой фазы

повреждения все вышеуказанные изменения, характеризующие повреждение мышечной ткани, быстро исчезают.

Через 1 сут ОИМ в плазме имелись также изменения в пуле серосодержащих низкомолекулярных соединений. Так, была повышена концентрация метионина, гипотаурина, но не таурина, имела место гипергомоцистеинемия (Таблица). Повышалось содержание гамма-глутамилцистеина, но не других интермедиатов гамма-глутамильного цикла, что может означать снижение синтеза глутатиона в тканях. Через 6 ч после ОИМ сдвигов в пуле свободных серосодержащих АК не отмечалось.

В пуле пуринов через 1 сут после ОИМ отмечено существенно снижение уровня гипоксантина (Нур) при неизменном уровне инозина (Ino), что может означать торможение нуклеозидазной активности, а через 6 сут – снижение уровня аденозина.

Заключение. Острая экспериментальная ишемия миокарда вызывает гипераминоацидемию, характерную для повреждения мышечной ткани и усиленного распада коллагена, а также гипергомоцистеинемия. Наиболее характерным сдвигом при ишемии является существенный рост уровня метилированных гистидинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Metabolite profiling identifies pathways associated with metabolic risk in humans / S. Cheng [et al.] // *Circulation*. – 2012. – V. 125, N. 18. – P. 2222-2231.
2. Резников, К.М., Моделирование поражений миокарда различной степени выраженности / К.М. Резников, А.Н. Леонов, Р.И. Китаева, [и др] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 1985. – Т. XCIC, №. 5. – С.532-534.
3. Дорошенко, Е.М. Пул свободных аминокислот и родственных соединений в плазме крови при экспериментальной недостаточности кровообращения / Е.М. Дорошенко // *Материалы респ. научно-практ. конф. [Электронный ресурс]* / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – Электрон. текст. дан. (объем 8,7 Мб). – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 282-286.
4. Дорошенко Е.М., Новгородская Я.И. Лабораторно-диагностическая технология одновременного определения в пробе анализируемого материала (ткани, биологической жидкости) гомоцистеина и других физиологически активных аминотиолов с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*, 2020, Т. 9, № 1–2. – С. 135-143.

ИНДУЦИРОВАННОЕ ИОНАМИ Ca^{2+} ФОРМИРОВАНИЕ ПОР ВЫСОКОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ В МИТОХОНДРИЯХ СЕРДЦА КРЫС

Коваленя Т.А.

*УО «Гродненский государственный университет имени Я. Купалы»
г. Гродно, Республика Беларусь*

Митохондриальный Ca^{2+} является ключевым регулятором энергетического метаболизма. Сердечная недостаточность характеризуется нарушением регуляции гомеостаза ионов Ca^{2+} в миоците. Поглощение ионов кальция митохондриями из цитозоля контролирует скорость производства энергии, которая снижается при сердечной недостаточности. Митохондриальный унипортер Ca^{2+} и митохондриальный обменник $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ являются основными путями транспорта ионов кальция через внутреннюю митохондриальную мембрану [1]. При патологии изменяется кинетика поглощения Ca^{2+} митохондриями кардиомиоцитов. Перегрузка митохондрий Ca^{2+} может способствовать открытию митохондриальных пор высокой проницаемости (Mitochondrial Permeability Transition Pore, МРТР) во внутренней митохондриальной мембране, способствуя процессу некроза и/или апоптоза, который приводит к сердечной недостаточности [1]. Ответ митохондрий на внесение экзогенного кальция зависит от его концентрации и от уровня митохондриального кальция. Митохондрии способны накапливать ионы кальция в матриксе до уровня $\sim 4 \text{ nmol/mg}$ митохондриального белка. Истечение ионов кальция из митохондрий достигает постоянной скорости (для митохондрий печени эта скорость составляет 5 nmol/min/mg митох белка) и не зависит от уровня ионов кальция в матриксе и от уровня внемитохондриального кальция. Когда ионы Ca^{2+} добавлены во внемитохондриальное пространство, кальциевый унипортер аккумулирует ионы Ca^{2+} до тех пор, пока уровень внемитохондриального кальция не уменьшается до значений, при которых скорость поглощения ионов унипортером не становится равной скорости выброса [4].

Материалы и методы исследования: Митохондрии выделяли методом дифференциального центрифугирования из сердца крыс при температуре $+4^\circ\text{C}$, непосредственно после декапитации животного [2]. Митохондриальный осадок суспензировали в среде выделения, содержащей: 25 мМ сахарозу, 2,5 мМ трис- HCl , 1мМ ЭДТА pH 7,2-7,4 до концентрации белка 15-20 мг/мл. Концентрацию белка определяли методом Лоури и соавт [3].

Исследование Ca^{2+} -индуцированного набухания крыс митохондрий сердца проводили в среде следующего состава: 120 мМ KCl , 20 мМ HCl , 2 мМ KH_2PO_4 , 0,05 мМ ЭГТА при 25°C . Концентрация белка в пробе составляла 0,5 мг/мл. Набухание митохондрий определяли

спектрофотометрически по изменению оптической плотности суспензии митохондрий во времени при длине волны 540 нм.

Результаты: Формирование пор высокой проницаемости в митохондриях сердца крыс в присутствии ионов Ca^{2+} оценили в экспериментальной модели *in vitro*. Избыточное внесение ионов кальция (100 мкМ, 200 мкМ, 400 мкМ, 800 мкМ) в суспензию митохондрий сопровождается набуханием митохондрий вследствие открытия пор высокой проницаемости, что регистрировали по изменению светорассеяния суспензии митохондрий.

Скорость формирования пор высокой проницаемости оценивали из кинетических кривых набухания митохондрий сердца.

На рисунке 1 показаны репрезентативные кривые Ca^{2+} -индуцированного набухания митохондрий в присутствии различных концентраций Ca^{2+} . Предварительное внесение циклоспорина А в концентрации 1 мкМ приводит к ингибированию набухания митохондрий.

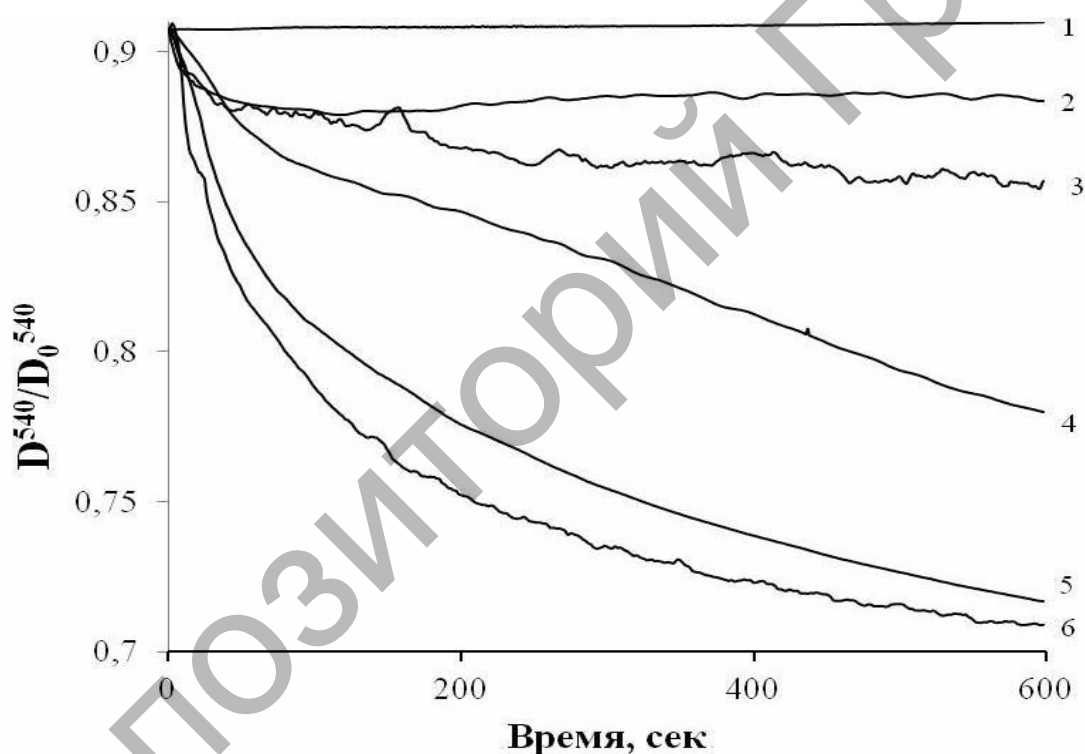


Рисунок 1 – Репрезентативные кривые Ca^{2+} -индуцированного формирования пор высокой проницаемости:

1 – митохондрии в отсутствии Ca^{2+} ; 2 – 100 мкМ Ca^{2+} ; 3 – 800 мкМ Ca^{2+} + CsA 1 мкМ; 4 – 200 мкМ Ca^{2+} ; 5 – 600 мкМ Ca^{2+} ; 6 – 800 мкМ Ca^{2+}

На рисунке 2 представлена концентрационная зависимость Ca^{2+} -индуцированного формирования пор высокой проницаемости в митохондриях кардиомиоцитов.

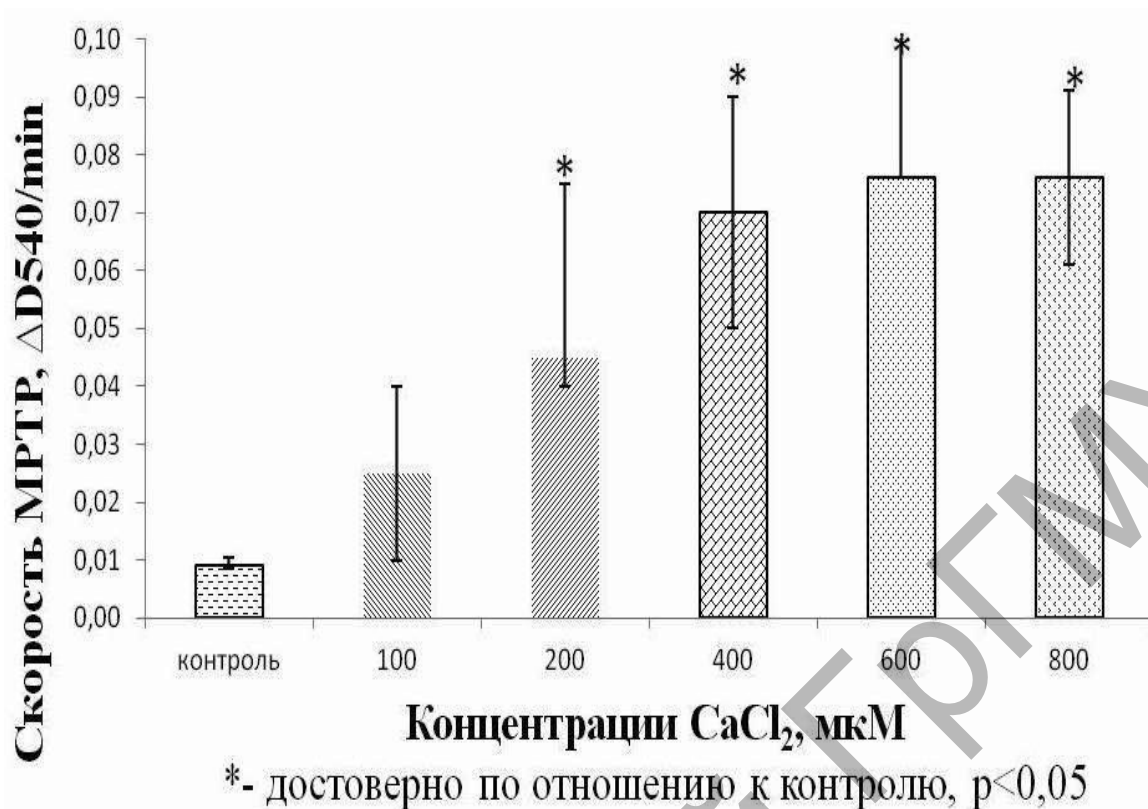


Рисунок 2 - Эффект Ca^{2+} -индуцированного формирования пор высокой проницаемости.

Заключение. Скорость проапоптотического процесса формирования пор высокой проницаемости возрастает с увеличением концентрации ионов Ca^{2+} в суспензии митохондрий. Следовательно, избыточное накопление ионов кальция приводит к гибели кардиомиоцитов по механизму апоптоза, начальным этапом которого является процесс формирования пор высокой проницаемости. В тоже время чувствительность митохондрий сердца к Ca^{2+} -индуцированному формированию МРТР значительно ниже по сравнению с митохондриями печени (данные не представлены).

ЛИТЕРАТУРА

1. Chen, L. Mitochondria and heart failure: new insights into an energetic problem / L. Chen, A.A. Knowlton // *Minerva Cardioangiol.* – 2010. – Vol. 58. – I. 2. – P. 213-229.
2. Larche, J. Inhibition of mitochondrial permeability transition prevents sepsis-induced myocardial dysfunction and mortality / J. Larche [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – Vol. 48. – P. 377-385.
3. Lowry, O.H. Protein measurements with the Folin phenol reagent / O.H. Lowry [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1951. – Vol. 193. – P. 265-275.

4. Wong, R. Mitochondrial permeability transition pore and calcium handling / R. Wong [et al.] // Methods Mol Biol. – 2012. – Vol. 810. – P. 235-242.

КВЕРЦЕТИН И ЕГО КОМПЛЕКС С 2-ГИДРОКСИПРОПИЛ- β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ В РЕГУЛЯЦИИ МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА МИТОХОНДРИЙ ПЕЧЕНИ КРЫС

Коваленя Т.А., Ильич Т.В., Савко А.И., Заводник И.Б.

УО «Гродненский государственный университет имени Я. Купалы»

г. Гродно, Республика Беларусь

Введение. Дисфункция митохондрий занимает центральное место в механизме развития значительного количества патологических состояний. Гомеостаз кальция является ключевым компонентом кальций-опосредованного клеточного ответа на внеклеточные стимулы, поскольку контролирует ключевые функции митохондрий.

В условиях покоя концентрация Ca^{2+} в цитоплазме клетки составляет около 100 нМ. Некоторые органеллы выполняют функцию внутриклеточных депо Ca^{2+} (аппарат Гольджи и эндоплазматический ретикулум (ЭПР), митохондрии). Концентрация этого катиона в них достигает 300–1000 мкМ [10]. Градиент концентрации внутриклеточного Ca^{2+} на уровне ЭПР является фундаментальным для клеточной жизни. Быстрое высвобождение Ca^{2+} из ЭПР и митохондрий определяет переходные волны концентрации ионов кальция в цитоплазме и митохондриях, которые могут индуцировать пролиферацию либо гибель клеток.

Митохондрии могут накапливать значительное количество Ca^{2+} в своем матриксе, в 10 раз больше, чем в цитозоле [3]. Ca^{2+} перетекает из ЭПР в митохондрии через специализированные области, называемые «митохондриально-ассоциированными мембранами» (МАМ), где две органеллы организуют динамические контакты [7]. Снижение концентрации Ca^{2+} инициирует активацию Ca^{2+} -каналов-рецепторов инозитол-1,4,5-трифосфата в ЭПР в результате восстанавливается уровень ионов кальция благодаря Ca^{2+} -АТФазным насосам, которые транспортируют Ca^{2+} в ЭПР.

Ca^{2+} выступает сложным регулятором многочисленных клеточных функций, включая гибель клеток [11]. Высвобождение Ca^{2+} из митохондрий нарушает кальциевый гомеостаз в клетке, что запускает механизмы апоптоза. Несколько антиапоптотических белков и онкогенов, таких как Bax-1, Bcl-2, RAS, снижают концентрацию Ca^{2+} в ЭПР, что является одним из защитных механизмов. Ca^{2+} вызывает активацию каспаз, истечение цитохрома C посредством открытия пор высокой

проницаемости в митохондриях, что, в свою очередь, ведет к гибели клетки.

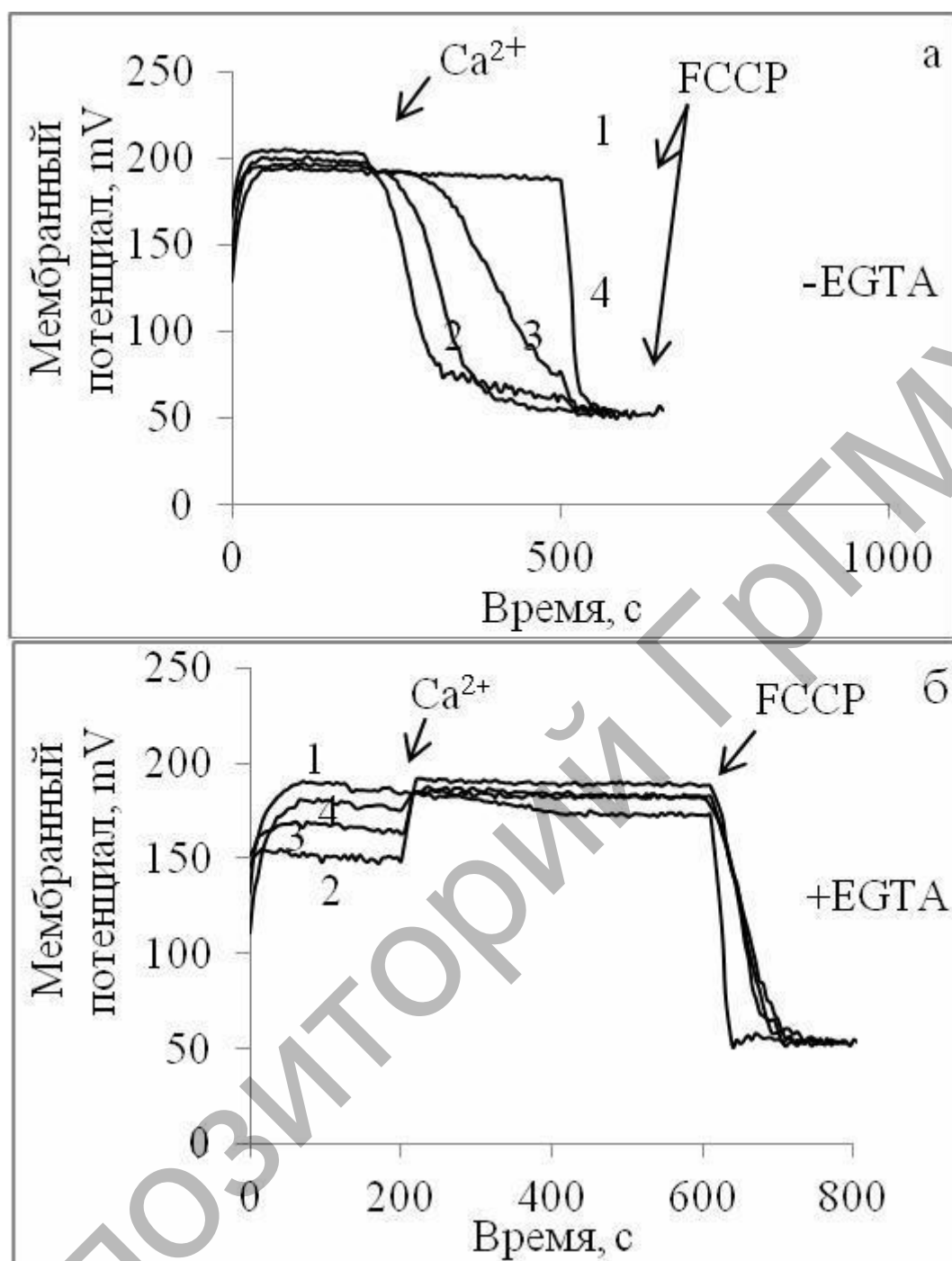
Митохондриальными эффектами обладают соединения, применение которых при патологических состояниях является перспективным направлением коррекции [2]. К таким соединениям относятся полифенолы, обладающие антиоксидантным, противовирусным, антимутагенным, противоопухолевым и противовоспалительным действиями.

Цель работы: выявить эффекты кверцетина и его супрамолекулярного комплекса с 2-гидроксипропил- β -циклодекстрином (HP- β -CD) на мембранный потенциал изолированных митохондрий печени крыс.

Материалы и методы. Комплексы включения полифенолов с циклодекстринами были получены согласно методу, предложенному И. М. Савиком (I. M. Savic) и соавторами [4]. Митохондрии печени крыс изолировали методом дифференциального центрифугирования [5]. Мембранный потенциал митохондрий измеряли спектрофлуориметрически с помощью флуоресцентного зонда сафранин О (Solar CM 2203, Беларусь) (среда содержала 0,01 М Трис-HCl, 0,05 М сахарозы, 0,125 М KCl, 2,5 мМ KH_2PO_4 , 0,5 мМ EGTA, 5 мМ MgSO_4 , pH 7,5) [1]. Содержание белка в пробах определяли по методу Лоури (Jasco V-650, Япония) [8].

Результаты. В настоящей работе мы оценили эффект кверцетина/комплекса кверцетин-HP- β -CD на величину мембранного потенциала митохондрий в присутствии Ca^{2+} (60 мкМ). Внесение в среду, не содержащую EGTA, экзогенных ионов Ca^{2+} индуцирует быструю диссипацию мембранного потенциала митохондрий (рисунок 1 а).

Кверцетин (50 мкМ) не оказал значительного влияния на процесс Ca^{2+} -индуцируемой деполяризации мембран митохондрий. Комплекс кверцетин-HP- β -CD более эффективно предотвращает Ca^{2+} -индуцированную диссипацию мембранного потенциала. В среде, содержащей EGTA – хелатор ионов кальция, ионы кальция не вызывали значимой деполяризации мембраны. При внесении кверцетина/комплекса кверцетин-HP- β -CD в присутствии ионов Ca^{2+} , мы также не наблюдали изменения величины мембранного митохондриального потенциала (рисунок 1 б).



а) репрезентативные кривые Ca^{2+} -индуцируемой диссипации мембранного потенциала митохондрий (среда без EGTA);

б) репрезентативные кривые Ca^{2+} -индуцируемой диссипации мембранного потенциала митохондрий (среда с EGTA);

1 – контроль; 2 – 60 мкМ Ca^{2+} ; 3 – кверцетин 50 мкМ + 60 мкМ Ca^{2+} ;
4 – комплекс кверцетин 50 мкМ-НР- β -CD + 60 мкМ Ca^{2+}

Рисунок 1 – Ca^{2+} -индуцированная диссипация мембранного потенциала митохондрий в присутствии кверцетина/комплекса кверцетин-НР- β -CD

Закключение. Таким образом, митохондрии представляют мишень специфического терапевтического воздействия флавоноидов, результатом которого может быть предотвращение патологии, ассоциированной с митохондриальной дисфункцией [6]. Одним из переносчиков флавоноидов через клеточную мембрану выступает мембранный транспортер билинтрansлоказа [9]. Известна способность флавоноидов аккумулироваться в мембранных структурах, в частности, в липидных рафтах, что позволяет им взаимодействовать с рецепторами и трансдукторами клеточных сигнальных каскадов [9]. Комплекс включения кверцетин-HP- β -CD оказал более выраженный протекторный эффект на Ca^{2+} -индуцируемую диссипацию митохондриального мембранного потенциала по сравнению с кверцетином, что связано с увеличением гидрофильности молекулы кверцетина в составе комплекса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akerman, K. E. O. Safranin as a probe of the mitochondrial membrane potential / K. E. O. Akerman, M. K. F. Wikström // FEBS Letters. – 1976. – Vol. 6, № 2. – P. 191–197.
2. Antioxidative enzyme and glutathione S-transferase activities in diabetic rats exposed to long-term ASA treatment / E. A. Lapshina [et al.] // Life Sciences. – 2006. – № 79. – P. 1804–1811.
3. Downregulation of the mitochondrial calcium uniporter by cancer-related miR-25 / S. Marchi [et al.] // Current Biology. – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 58–63.
4. Investigation of properties and structural characterization of the quercetin inclusion complex with (2-hydroxypropyl)- β -cyclodextrin / I. M. Savic [et al.] // Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. – 2015. – Vol. 82. – P. 383–394.
5. Johnson, D. Isolation of liver or kidney mitochondria / D. Johnson, H. A. Lardy // Methods in Enzymology. – 1967. – Vol. 10. – P. 94–101.
6. Mitochondria accumulate large amounts of quercetin: prevention of mitochondrial damage and release upon oxidation of the extramitochondrial fraction of the flavonoid / M. Fiorani [et al.] // Journal of Nutritional Biochemistry. – 2010. – Vol. 21, № 5. – P. 397–404.
7. Mitochondria-associated membranes: composition, molecular mechanisms, and physiopathological implications / C. Giorgi [et al.] // Antioxid Redox Signal. – 2015. – Vol. 22. – P. 995–1019.
8. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 1951. – Vol. 193, № 1. – P. 265–275.
9. Role of endothelial cell membrane transport in red wine polyphenols-induced coronary vasorelaxation: involvement of bilitranslocase / L. Ziberna [et al.] // Food of Functional. – 2013. – Vol. 4, № 10. – P. 1452–1456.

10. Subcellular calcium measurements in mammalian cells using jellyfish photoprotein aequorin-based probes / M. Bonora [et al.] // Nature Protocols. – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. 2105–2118.

11. The versatility of mitochondrial calcium signals: from stimulation of cell metabolism to induction of cell death / A. Rimessi [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta. – 2008. – Vol. 1777. – P. 808–816.

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЯ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ТЕРМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ КОЖИ У КРЫС

Ковальчук-Болбатун Т.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность. Термические ожоги кожи, особенно обширные по площади и значительные по глубине, могут представлять серьезную угрозу как жизни беременной женщины, так и плода [5]. При таких ожогах возникают значительные сдвиги как в функции, так и в морфологии почти всех органов и систем. В качестве одного из первостепенных факторов патогенеза полиорганной недостаточности при термических ожогах выделяют чрезмерную активацию свободнорадикальных процессов, на фоне снижения антиоксидантной защиты, что ведет к развитию окислительного стресса [1]. По данным литературы термическая травма чаще наблюдалась во втором триместре беременности, в связи с этим целесообразным является исследование NO-зависимых процессов и прооксидантно-антиоксидантного состояния у крыс с термическим ожогом кожи в среднем периоде беременности [7].

Материалы и методы исследования. Экспериментальное исследование проводилось на 36 беременных самках беспородных белых крыс массой 300-350г, которые были разделены на две контрольные и две опытные группы в зависимости от срока выведения животных из эксперимента (по 9 крыс в каждой группе). Согласно Европейской конвенции о гуманном обращении с лабораторными животными ожог наносили после введения тиопентала натрия (внутрибрюшинно, в дозе 50 мг/кг). Методика выполнения экспериментальной травмы предусматривала ожог III степени освобожденной от шерсти кожи спины. Ожог наносили на 10 сутки беременности (первым днем беременности считался день обнаружения сперматозоидов во влагалищных мазках) горячей жидкостью (вода) при температуре 99-100°C в течение 15 секунд специально разработанным устройством [4]. В результате воздействия термического агента создавались стандартные по площади (около 12 см²) ожоговые раны. Под адекватным наркозом (50-60 мг/кг тиопентала натрия

интраперитонеально) на 3-и и 10-е сутки от момента нанесения ожога животные выводились из эксперимента, производился забор крови.

Активность свободнорадикальных процессов оценивали по содержанию первичных – диеновые конъюгаты (ДК) и промежуточных – малоновый диальдегид (МДА) продуктов ПОЛ. Уровень ДК в плазме определяли по интенсивности поглощения липидным экстрактом монохроматического светового потока в области спектра 232–234 нм, характерного для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов [2]. Оптическую плотность измеряли на спектрофлуориметре СМ 2203 «СОЛАР» (Беларусь) при длине волны 233 нм по отношению к контролю. Концентрацию ДК выражали в $\Delta D_{233}/\text{мл}$. Содержание МДА оценивали по взаимодействию с 2'-тиобарбитуровой кислотой (ТБК), которая при нагревании в кислой среде приводит к образованию триметинового комплекса розового цвета [2]. Интенсивность окраски измеряли спектрофотометрически на спектрофотометре РВ1251С «СОЛАР» (Беларусь) при длине волны 535 нм по отношению к контролю. Концентрацию МДА выражали в мкмоль/л.

Для определения активности каталазы в плазме использовали метод М. Королук [3], основанный на спектрофотометрической регистрации количества окрашенного продукта реакции H_2O_2 с молибденово-кислым аммонием, имеющим максимальное светопоглощение при длине волны 410 нм. Активность каталазы выражали в нмоль H_2O_2 /мин/мг белка. За единицу активности принимали количество фермента, катализирующее образование 1 ммоль продукта за 1 минуту в условиях испытания. Концентрацию α -токоферола и ретинола определяли по методу S.L. Taylor [8], основанному на определении интенсивности флуоресценции гексанового экстракта при длине волны возбуждения 286 нм и испускания 350 нм (для α -токоферола) и при длине волны возбуждения 325 нм и испускания 470 нм (для ретинола) на спектрофлуориметре СМ 2203 «СОЛАР» (Беларусь).

В контрольную пробу вместо исследуемого материала вносили аликвоту бидистиллированной воды, а в стандартную – рабочего раствора, приготовленного из стандартов α -токоферола и ретинола («Sigma»). Концентрацию α -токоферола и ретинола в плазме выражали в мкмоль/л. Измерение уровня нитрат/нитритов в плазме проводили спектрофотометрическим методом при длине волны 540 нм с реактивом Грисса [6].

Для суждения о влиянии термического ожога кожи на течение беременности учитывали преимплантационную гибель зигот (разность между числом желтых тел в яичниках и числом мест имплантации в матке от общего числа желтых тел в процентах) и постимплантационную гибель эмбрионов (разность между числом мест имплантации и числом живых плодов в матке от числа мест имплантации в процентах).

Результаты и их обсуждение. Состояние прооксидантно-антиоксидантного баланса при моделировании термического ожога кожи у беременных крыс через трое суток характеризовалось значительным подъемом концентрации ДК в плазме крови 2,5 (1,4; 2,7), $p < 0,05$, $\Delta D_{233}/\text{мл}$ в сравнении с контролем 1,2 (1,1; 1,5) $\Delta D_{233}/\text{мл}$. Уровень данного первичного продукта ПОЛ оставался увеличенным на 100% ($p < 0,05$) и на 10-е сутки от момента нанесения ожога. Содержание МДА на 3-и сутки было повышено на 52% ($p < 0,05$), на 10-е - на 33% ($p < 0,05$). На фоне возросшей активности процессов перекисного окисления липидов отмечалось значительное угнетение механизмов АОЗ. Так на 3-и сутки после ожога активность каталазы в плазме крови снизилась на 26% ($p < 0,05$), на 10-е сутки – на 15,6% ($p < 0,05$). Также наблюдалось снижение концентрации ретинола и α -токоферола в плазме крови. Наиболее выраженный рост концентрации стабильных метаболитов оксида азота отмечался на 3-и сутки после термической травмы (на 88%, $p < 0,05$) и сохранялся на 10-е сутки (на 41,7%, $p < 0,05$).

Нарушение течения беременности проявлялось в виде прерывания беременности (22,2%) и повышения значений постимплантационной смертности плодов (34,3%) в сравнении с контролем (0%).

Выводы. Термические ожоги кожи у крыс в среднем периоде беременности сопровождаются значительной активацией свободнорадикальных процессов в острый период ожоговой травмы, которые проявляются увеличением содержания нитрат/нитритов, ДК и МДА в плазме крови, а также истощении АОЗ (уменьшение активности каталазы и уровня α -токоферола и ретинола), вследствие чего возникает прооксидантно-антиоксидантный дисбаланс и развивается окислительный стресс. Развитие окислительного стресса приводит к прерыванию беременности (22,2%) и постимплантационной смертности плодов (34,3%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение ожогового шока: клинические рекомендации / А. А. Алексеев [и др.]. – Москва: Общероссийская общ. орг-ция «Объединение комбустиологов «Мир без ожогов», 2014. – 17с.
2. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 томах. Том 1. / В. С. Камышников. 2-е изд. Мн.: Беларусь, 2002. 465 с.
3. Королук М. А. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. 1988. № 1. С. 16–19.
4. Устройство для моделирования ожоговой раны у лабораторного животного: пат. 7927 Респ. Беларусь, А.В. Глуткин, Т.В. Ковальчук, В.И. Ковальчук; заявитель Грод. гос. мед. ун-т - № u 20110576; заявл. 15.07.11; опубл. 28.02.12. // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2012. - №1. – С.256.

5. Шифман Е.М. Травма во время беременности / Е. М. Шифман, А. В. Пырегов // Медицинский алфавит. Неотложная медицина. - 2010. - Т.1 №2. - С. 36-38.

6. Determination of nitrite/nitrate in human biological material by the simple Griess reaction / I. Guevara [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 1998. – Vol. 274, № 2. – P. 177–188.

7. Rezaei E. Acute burn during pregnancy: A retrospective study / E. Rezaei, Beiragi-Toosi A., Aliakbarian H., Reza Alijani H., Shariat-Gonabadi G. // Jornal of midwifery and reproductive health. – 2016. - Vol. 4, iss. 1. – P. 540-543. – doi: <https://dx.doi.org/10.22038/jmrh.2016.6123>.

8. Taylor, S.L. Sensitive fluorometric method for tissue tocopherol analysis / S.L. Taylor, M.P. Lamden, A.L. Tappel // Lipids. – 1976. – Vol. 11, № 7. – P. 530–538.

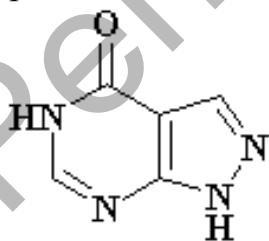
ИНГИБИТОРЫ КСАНТИНОКСИДАЗЫ НА ОСНОВЕ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ИЗОКСАЗОЛИНОВ

Ковганко Н.Н.¹, Ковганко В.Н.², Принькова Т.Ю.¹

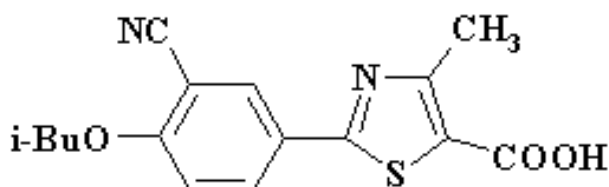
¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

² УО «Белорусский государственный технологический университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Подагра – заболевание, обусловленное нарушением обмена пуринов и повышением содержания мочевой кислоты в плазме крови. Мочевая кислота является конечным метаболитом пуриновых оснований, образующимся в организме под действием фермента ксантиноксидазы. Вследствие плохой растворимости мочевая кислота может образовывать в тканях кристаллы, что в дальнейшем приводит к развитию воспалительной реакции, сопровождающейся болью [1]. Для лечения заболевания используются препараты на основе ингибиторов ксантиноксидазы. Уменьшение активности ксантиноксидазы приводит к прекращению образования мочевой кислоты и постепенному выведению через почки её в виде солей - уратов.



I



II

Основные лекарственные средства, используемые в терапии подагры в качестве действующего вещества содержат аллопуринол I (пуриновый аналог) [1,2]. Препараты на его основе применяются более пятидесяти лет. Однако аллопуринол имеет ряд недостатков. При его применении

возможны серьезные побочные реакции: васкулит, гепатит, эозинофилия, развитие почечной недостаточности. Применять препараты аллопуринола в период обострения подагры нельзя, а лечение болезни длительное по времени [1,2].

Именно поэтому интерес к новым ингибиторам ксантиноксидазы огромен [1,2]. При этом основной проблемой при создании новых более эффективных лекарственных средств для лечения подагры, является токсичность входящих в их состав ингибиторов ксантиноксидазы [1].

Цель работы: изучить способность соединений, содержащих 2-изоксазолиновый цикл, ингибировать работу фермента ксантиноксидазы.

Материалы и методы. Для изучения способности полученных соединений ингибировать действие фермента ксантиноксидазы использовали ксантин, аллопуринол и фермент ксантиноксидазу фирмы «Sigma». Исследования проводили при 37°C в условиях открытого воздуха при pH 7.4 (фосфатный буфер). Для того, чтобы оценить ингибирующие свойства синтезированных соединений, использовали методику, основанную на спектрофотометрическом определении количества образовавшейся мочевой кислоты в УФ-области при 293 нм [3]. К буферному раствору добавляли ксантин (20 μM), синтезированное вещество (раствор в ДМСО) и фермент. Конечная концентрация исследуемого вещества в растворе составляла 5,3 μM . В качестве контроля использовали раствор ксантина и исследуемого вещества (для нивелирования поглощения при длине волны 293 нм). Стандартный образец представлял собой раствор в буфере ксантина (20 μM) и фермента. По разности оптических плотностей стандартного и опытного образцов определяли % ингибирования действия фермента в присутствии синтезированного соединения с концентрацией 5,3 μM .

Результаты и их обсуждение. Исследованные вещества в целом проявили ингибирующие свойства. При этом следует отметить, что активность изученных соединений оказалась невысокой по сравнению с активностью аллопуринола. Показано, что наиболее активным соединением оказался бензиловый эфир 2-изоксазолин-5-карбоновой кислоты, который ингибировал фермент на 22,6% при концентрации 5,3 μM . В целом просматривается закономерность, что бензильные производные обладают наибольшей способностью ингибировать работу фермента ксантиноксидазы. Также на ингибирующие свойства оказывает полярность заместителей в структуре соединений: чем больше полярных группировок в молекуле, тем степень ингибирования больше. В тоже время, наличие в молекуле неполярных алкильных заместителей приводит к уменьшению активности.

Выводы. Таким образом, синтезированные гетероциклические соединения на основе 2-изоксазолина оказывают влияние на работу фермента ксантиноксидазы и выступают ее ингибиторами. Среди исследованных соединений наибольшую активность проявили

производные 2-изоксазин-5-карбоновой кислоты. Приведенные данные могут быть использованы для дальнейшего направленного синтеза новых ингибиторов на основе замещенных азолов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Okamoto, K. A New-Generation Uric Acid Production Inhibitor: Febuxostat. / K. Okamoto, S. Kondo, T. Nishino // In: Analogue-Based Drug Discovery III. Ed. Fischer J., Ganellin C. R., Rotella D. P. – Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA – 2013 – P. 365–376.
2. Borges, F. Progress Towards the Discovery of Xanthine Oxidase Inhibitors. / F. Borges, E. Fernandes, F. Roleira // Curr. Med. Chem. – 2002. – Vol. 9, № 2. – P. 195–217.
3. Wang, S. Synthesis of some 5-phenylisoxazole-3-carboxylic acid derivatives as potent xanthine oxidase inhibitors. / S. Wang, J. Yan, J. Wang, J. et al // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – Vol. 45, № 6. – P. 2663–2670.

ГИПОПРОТЕИНЕМИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ С СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ

Козич А.А.¹, Синица Л.Н.²

¹УЗ «Мостовская ЦРБ», г. Мосты, Республика Беларусь;

²УО «Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Сепсис характеризуется высокой летальностью даже в тех случаях, когда известен инфекционный агент и используется адекватная антибактериальная терапия [1]. Для сепсиса характерен значительный внутрисосудистый дефицит жидкости, развивающийся вследствие вазодилатации, венозного застоя и капиллярной утечки. В настоящее время нет законченного представления о физиологии повышенной проницаемости сосудов микроциркуляции при состоянии здоровья и при сепсисе. Кроме того, в исследованиях наблюдается недостаток адекватных конечных критериев заместительной инфузионной терапии. Сепсис и септический шок связаны как с относительной, так и с абсолютной гиповолемией [1, 2]. Вызванные сепсисом функциональные расстройства выражаются в увеличении концентрации лактата в крови, олигоурии, нарушениях свёртываемости и изменениях сознания. Каскад воспалительных реакций, вовлекающий множество медиаторов, приводит к увеличению проницаемости сосудов микроциркуляции и капиллярной утечке, которая в свою очередь ведёт к накоплению интерстициальной жидкости, потерям белка и отёку тканей [2, 3]. В такой ситуации из-за транкапиллярного выхода и нарушения синтеза альбумина печенью часто обнаруживается гипоальбуминемия, вызывающая снижение внутрисосудистого коллоидно-осмотического давления (КОД), что ещё

больше нарушает способность к сохранению внутрисосудистого объёма [3]. Вследствие этого, для сепсиса и септического шока характерны уменьшение преднагрузки на сердце и снижение сердечного выброса, ведущие к артериальной гипотонии. Развитие артериальной гипотонии связано с нарушенной перфузией тканей и оксигенацией органов, за которыми следует органная дисфункция. Одной из главных черт вызванного воспалением органного повреждения является увеличение капиллярной утечки и отёк [2, 4]. Интенсивный выход макромолекул из капилляров, обусловленный повышенной капиллярной проницаемостью, ведёт к выходу жидкости из сосудов, снижению внутрисосудистого КОД, гиповолемии, гипопротеинемии и гипоальбуминемии.

Цель: определить в динамике уровень общего белка, альбумина в сыворотке крови у детей с септическим шоком в неонатальном периоде.

Материалы и методы исследования. Обследовано 49 детей, рожденных в период с 2016 по 2020 г, которые выхаживались в Гродненском областном клиническом перинатальном центре. Всем детям в течение 72 часов после рождения был выставлен диагноз: врожденный сепсис, септический шок. Все пациенты получали помощь в соответствии с протоколом диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии № 81 от 28.01.2011 г. Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Исходя из клинической ситуации проводилась адекватная кардиореспираторная поддержка и инфузионная терапия, парентеральное питание и развивающий уход, возмещение дефицита эндогенного сурфактанта по показаниям, антибактериальная терапия в соответствии с результатами посевов на микробиологический профиль и чувствительность к антибактериальным препаратам.

К пациентам I группы отнесены новорожденные, которые поступили и получили реанимационную помощь в условиях отделения анестезиологии и реанимации для новорожденных детей непосредственно из родильного зала – 19 (38,8%). К пациентам II группы отнесены 30 новорожденных (61,2%), которые поступили в отделение анестезиологии и реанимации из педиатрического отделения спустя некоторое время после родов ввиду нарастания симптомов дыхательной и гемодинамической недостаточности.

Группы были сопоставимы по гестационному возрасту, массе тела при рождении, оценке по шкале Апгар. Критериями исключения явились: недоношенность, сопутствующие врожденные пороки развития, способные оказать влияние на течение основного заболевания.

Был проведен анализ состояния здоровья матери, особенностей течения беременности родов. Все новорожденные были обследованы клинически, проведены лабораторные и инструментальные исследования. Определение показателей биохимического статуса проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе BS-800M. Для статистического анализа данных применяли программы Microsoft Excel и

STATISTICA 10.0. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, приводились в виде медианы, 25,0% и 75,0% квартилей. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использовался критерий Мана-Уитни. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты. По результатам исследования установлено, что социально-медицинский портрет родильниц не имел статистически значимых различий. Преимущественно матери были в возрасте 24–29 лет (64,3%), по роду занятий преобладали служащие – 56,3%, рабочих было 43,7%. Экстрагенитальную патологию имели 22 женщины (44,9%). Беременность протекала с угрозой прерывания у 24 женщин (48,9%). Течение беременности осложнилось преэклампсией у 5 женщин (10,2%). Путем операции кесарево сечение извлечено 25 новорожденных (57,2%), из них по экстренным показаниям – 14 детей (48,3%). В группе детей, извлечённых путем операции экстренного кесарева сечения, по показаниям матери родилось 3 ребенка (21,4%), а по показаниям плода – 9 детей (78,6%).

Оценены биохимические показатели сыворотки крови у пациентов с септическим шоком до и после стабилизации гемодинамики. Нормализацию гемодинамики фиксировали по клинко-инструментальным данным: стабильная артериальная нормотензия, нормализация микроциркуляции и диуреза, снижение вазопрессорной терапии, прекращение волемической реанимации, нормализация показателей эхокардиографии. Полученные результаты биохимического анализа крови показали нормальную функцию печени и почек у пациентов, что позволило продолжить анализ белковых фракций сыворотки крови как маркеров синдрома повышенной проницаемости капилляров. Результаты представлены в таблице.

Таблица – Уровень общего белка, альбумина в сыворотке крови у новорожденных детей с септическим шоком, Me (Q1;Q3)

Биохимические показатели	I группа, n=19	II группа, n=30	p
общий белок, г/л			
до начала лечения	39 (29,7;40,9)	32 (24,9;35,6)	$p < 0,05$
после стабилизации	55 (48,5;62,8)	50,3 (45,5;57,1)	$p > 0,05$
альбумин, г/л			
до начала лечения	31,7 (27,5;39,1)	26,1 (21,8;29,4)	$p < 0,05$
после стабилизации	47,2 (43,6;49,3)	43,2 (41,1;50,7)	$p > 0,05$

При анализе данных таблицы 1 получена статистически значимая разница в анализируемых группах по уровням альбумина и общего белка до начала лечения септического шока.

Выводы:

1. Все новорожденные, требующие лечения септического шока,

исходно имели низкий уровень общего белка и альбумина, что может указывать на повышенную проницаемость сосудистого русла у пациентов при нестабильной гемодинамике.

2. У пациентов II группы, которым лечебные мероприятия были начаты отсроченно, на момент начала лечения септического шока уровни общего белка и альбумина были значимо ниже, а соответственно данные пациенты требовали больше терапевтических усилий для стабилизации онкотического давления и состояния в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Handbook of sepsis / ed. by W. J. Wiersinga, C. W. Seymour. – Cham : Springer, 2018. – 268 p.

2. Кулагин, А. Е. Шок: патофизиология, классификация, принципы неотложной и интенсивной терапии у детей / А. Е. Кулагин, Л. Л. Миронов, В. И. Волков. – Минск : БелМАПО. – 44 с.

3. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children / S. L. Weiss [et al.] // Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 46, Suppl. 1. – P 10–67.

4. American College of Critical Care Medicine Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock / A. L. Davis [et al.] // Crit. Care Med. – 2017. – Vol. 45. – P. 1061–1093.

РИСК РЕЦИДИВА МИОМЫ МАТКИ ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ДЕФИЦИТОМ ВИТАМИНА D

Кухарчик Ю.В.¹, Кухарчик И.В.¹, Кузьмич И.И.²

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет»,

²УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Введение. Миома матки (ММ) представляет собой одну из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женской репродуктивной системы. В настоящее время частота встречаемости ММ увеличилась среди женщин молодого репродуктивного возраста [1, 2]. Данный показатель не имеет тенденции к снижению и продолжает неуклонно расти, что говорит о снижении возрастного порога женщин с этим заболеванием. Эпидемиологические данные свидетельствуют о распространенности ММ среди женщин фертильного возраста в пределах от 5,4 до 77% [2, 5]. Следует отметить, что у каждой третьей пациентки репродуктивного возраста, прооперированной по поводу ММ, наблюдается рецидив заболевания, что нередко влечет за собой повторные оперативные вмешательства, зачастую органосохраняющие, и невозможность реализации

репродуктивного потенциала [4]. Вопросы причин манифестации заболевания разнообразны и остаются дискуссионными. По данным ряда авторов, ММ имеет многофакторную природу и представляет собой сочетание факторов средовых и генетически опосредованных [1, 5].

В настоящее время в генезе ММ особая роль отводится дефициту витамина D. Многими учеными показаны четкая взаимосвязь между сниженным уровнем витамина D в плазме крови и повышенным риском развития ММ, а также его протективная роль при развитии данного заболевания [3, 6, 7].

Цель: определить риск рецидива ММ после оперативного лечения у женщин репродуктивного возраста с дефицитом витамина D.

Материалы и методы исследования. Нами обследовано и пролечено 39 пациенток репродуктивного возраста 20–42 лет (средний возраст – $36,9 \pm 3,48$ года) с нереализованными репродуктивными планами. Всем женщинам выполнено оперативное лечение в объеме лапаротомной миомэктомии по поводу ММ. Основные показания к миомэктомии: быстрый рост узлов и аномальные маточные кровотечения.

Всем женщинам, участвующим в обследовании, выполнен ряд общепринятых клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

Забор крови из периферической вены осуществлялся утром натощак для определения уровня витамина D в сыворотке крови. Полученные данные обработаны с использованием прикладных компьютерных программ «Statistika 10.0». За уровень статистической значимости принят $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Основные жалобы женщин: нециклические тазовые боли (28,2%), обильные и болезненные менструации (35,9%), отсутствие беременности (33,3%), причем первичное бесплодие зарегистрировано в 20,5% случаев, вторичное – 10,3% и невынашивание гестации – 10,3%. Средний возраст манифестации ММ у обследованных женщин составил $29,3 \pm 2,7$ года. При анализе показателей репродуктивной функции установлено, что 20,5% женщин в анамнезе имели беременности, из них у 15,4% гестаций закончились родами.

Средний ИМТ – $24,1 \pm 2,3$ кг/м², причем избыточная масса тела зарегистрирована у 20,5% и ожирение (ИМТ > 30) – у 5,1% пациентов.

По данным УЗИ средний диаметр миоматозных узлов варьировал в пределах от 47,6 мм до 110,2 мм.

Нами установлены следующие виды экстрагенитальной патологии: у 38,5% – малые аномалии сердца, у 23,1% – железодефицитная анемия, у 15,4% – гипотиреоз и миопия слабой степени, у 10,3% – нефроптоз, также выявлены: артериальная гипертензия, нарушения ритма, уретерогидронефроз, ожирение в 7,7% каждый, в 5,1% – варикозное расширение вен нижних конечностей и хронический гастрит соответственно.

При анализе показателей крови после оперативного лечения значительных отклонений от референтных значений не выявлено: средние показатели следующие – гемоглобин $114 \pm 11,2$ г/л, эритроциты $3,86 \pm 0,3 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты $225 \pm 59,3 \times 10^9$ /л, лейкоциты $11,47 \pm 7,3 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов – $5,2 \pm 1,8$ мм/ч.

Анализ оценки рецидива ММ через 1 год после проведенной миомэктомии показал, что у обследованных пациентов появление новых миоматозных узлов зарегистрировано у 64,1% женщин, отсутствие рецидива – у 35,9%.

В группе рецидива ММ уровень витамина D в сыворотке крови составил 19,2 нг/мл, в группе без рецидива значимо выше и составил 43,6 нг/мл ($p < 0,05$).

Нами выполнен ROC-анализ полученных данных. Установлена чувствительность в пределах 86,5%, т.е. у 86,5% женщин, не имеющих рецидива миомы, уровень витамина D выше 43,6 нг/мл. Специфичность равна 89,3%, таким образом, у 89,3% пациентов с рецидивом ММ уровень витамина D меньше 30,2 нг/мл. Предсказательная способность отсутствия рецидива миомы составляет 79,2%, т.е. в 79,2% случаев, когда уровень витамина D оказался больше 30,2 нг/мл, женщины не имели рецидива. Предсказательная способность рецидива составляет 87,5%, т.е. в 87,5% наблюдений, когда уровень витамина D меньше 30,2 нг/мл, наблюдается рецидив ММ. Следовательно, достижение женщинами уровня витамина D выше 30,2 нг/мл может быть рекомендовано в практике.

Выводы. Полученные нами результаты исследования подтверждают важную роль витамина D в развитии рецидива ММ после оперативного лечения, а достижение женщинами уровня витамина D более 30,2 нг/мл может быть рекомендовано в практике для профилактики рецидива ММ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis / Q.Shen [et al.]// Fertil Steril.- 2013.-№100 (6).- P.1722–6.
2. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review /E.A.Stewart [et al.]// BJOG.- 2017.-№124 (10).-P.1501–12.
3. Kumar, J., Yadav A. Vitamin D deficiency pandemic among pregnant women / J.Kumar, A.Yadav // J. Family Med. Primary Care. - 2019. - №8(4). - P.1515-1516.
4. Submucosal fibroids and the relation to heavy menstrual bleeding and anemia / K.Puri [et al.]// Am J Obstet Gynecol. – 2014. –Vol. 210 (1). –P. 38.
5. Van Voorhis, B. A 41-year-old woman with menorrhagia, anemia, and fibroids: review of treatment of uterine fibroids / B.Van Voorhis // JAMA. – 2017. - Vol. 301. – P. 82-93.
6. Vitamin D and the risk of uterine fibroids / D.D.Baird [et al.]// Epidemiology.- 2013.- Vol. 24.-№3.-P.447–53.

7. Vitamin D status in women with uterine leiomyomas / A.Paffoni [et al.] // J. Clin Endocrinol Metab.- 2013.- Vol. 98.-№8. – P.1374–1378.

ВЛИЯНИЕ КЕТОНОВЫХ ТЕЛ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Лагунова А.В., Наумов А.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Низкоуглеводная диета, физическая активность, голодание стимулируют кетогенез. Кетоновые тела, в частности β -гидроксибутират (β ОНВ), эндогенно синтезируемый в печени, действует плеiotропно (т.е. одновременно влияет на разные процессы, происходящие в организме) как промежуточный продукт метаболизма, сигнальная молекула и эпигенетический модификатор [1]. Известно, что состояние эндотелия и сердечно-сосудистой системы, во многом зависит от метаболических процессов в организме. При сердечно-сосудистых заболеваниях, атеросклерозе, микро- и макрососудистых осложнениях сахарного диабета наблюдается нарушения их функционирования. Установлено, что при низкой концентрации эндогенно продуцируемых кетоновых тел употребление кетогенной диеты или добавок кетоновых тел может оказаться полезным для улучшения функции эндотелия и, следовательно, профилактики патологий, при которых происходит его повреждение [8]. Согласно данным последних исследований, β -гидроксибутират участвует в замедлении клеточного старения, в процессах почечного воспаления, в развитии артериальной гипертензии, индуцирует посттрансляционную модификацию гистонов (гидроксибутилированием и ацетилированием), что служит основным эпигенетическим механизмом влияния β -гидроксибутирата на процессы воспаления и объясняет положительное влияние кетоновых тел на течение онкологических, неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний [9].

Роль β -гидроксибутирата при сердечной недостаточности

Основными энергетическими источниками для кардиомиоцитов являются жирные кислоты и глюкоза. В норме сердце использует также: кетоновые тела, аминокислоты, лактат - что зависит от их доступности для выработки АТФ. Патологические стрессовые нагрузки сердечно-сосудистой системы, включая гипертензию, артериовенозное шунтирование и ишемию ткани, приводят к снижению окисления жирных кислот, что частично компенсируется повышенным гликолизом, кетолизом и другими типами окисления.

Исследования показывают, что повышенный метаболизм кетоновых тел является признаком сердечно-сосудистой недостаточности: у пациентов отмечается повышение активности а) митохондриальной

β-гидроксибутиратдегидрогеназы (BDH1) - фермента, катализирующего НАД-зависимое превращение ацетоацетата и βОНВ, б) *сукцинил-КоА трансферазы (SCOT)* - митохондриального фермента, катализирующего обратимую реакцию сукцинил-КоА + ацетоацетат ↔ сукцинат + ацетоацетил-КоА [1]. Полученные субстраты используются в реакциях окислительного фосфорилирования для выработки энергии, что может быть адаптивной реакцией уменьшения тяжести сердечной недостаточности, т.к. внутривенная инфузия кетоновых тел улучшает сердечную функцию у пациентов с сердечной недостаточностью.

Роль β-гидроксибутирата в клеточном старении

Клеточное старение - процесс, который потенцирует различные стрессовые нагрузки, приводит к необратимому прекращению роста клеток, которые, накапливаясь, участвуют в развитии различных возрастных заболеваний в том числе сердечно-сосудистых патологий.

Установлено, что β-гидроксибутират взаимодействует с *гетерогенными ядерными рибонуклеопротеинами A2/B* [2], которые в свою очередь связываются и осуществляют процессинг пре-мРНК в ядре. Комплекс β-гидроксибутирата с пре-мРНК стабилизирует *октамер-связывающий фактор транскрипции 4 (Oct4)*, важнейший активатор самообновления недифференцированных эмбриональных стволовых клеток. Кроме того, происходит активация маркеров клеточного покоя (АМФК, p27, Lamin B1) и ингибирование маркеров старения: *γH2AX* (фосфорилированной по серину¹³⁹ формы гистоновых белков H2AX, участвующих в репарации ДНК); *секреторный фенотип стареющих клеток (SASP)*, который предусматривает избыточную секрецию провоспалительных цитокинов, иммуномодуляторов, факторов роста и протеаз [5]. Это лежит в основе механизма замедления старения клеток сосудов и снижает риск развития сердечно-сосудистой патологии.

β-гидроксибутират также подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-1α, активируемых H₂O₂, и способствует увеличению фаз G0/G1 клеточного цикла. Эти два механизма предотвращают преждевременное старение, вызванное окислительным стрессом [5].

Роль β-гидроксибутирата в лечении артериальной гипертензии

При артериальной гипертензии развитие воспалительных процессов, индуцируемых почечной NLRP3-инфламмасомой, нарушает функцию почек. Почечная NLRP3-инфламماسома представляет собой комплекс белков, включающий непосредственно *NLRP3* - цитоплазматический клеточный рецептор (играет важную роль во врождённом иммунитете и относится к «образ-распознающим рецепторам»); *апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок (ASC)* – ключевой белок активации инфламماسом; фермент апоптоза *каспаза-1 (Casp-1)*. Этот комплекс индуцирует расщепление и активацию провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-18 и провоцирует развитие воспаления. Однако введение в рацион предшественника β-гидроксибутирата (1,3-бутандиола)

подавляет воспалительный процесс в почках: снижает экспрессию NLRP3, Casp1, Il1b и Il18 и уровень *липокалина-2* (маркера почечного воспаления, связывающего железо) [6].

Кроме того, установлено, что дополнительное введение 1,3-бутандиола способно снижать признаки гипертонии, включая систолическое, диастолическое давление [7], [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Cotter DG, Schugar RC, Crawford PA. Ketone body metabolism and cardiovascular disease // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013. Vol. 304. P. 363-374.
2. Choi, H.S., et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 regulates the self-renewal and pluripotency of human embryonic stem cells via the control of the G1/S transition // *Stem Cells*. 2013. Vol. 31. P. 2647–2658.
3. Newman, J.C., Verdin, E. b-hydroxybutyrate: much more than a metabolite // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014. Vol.106, P.173–181.
4. Chakraborty S, Galla S, Cheng X, et al. Salt-responsive metabolite, b-hydroxybutyrate, attenuates hypertension // *Cell Reports*. 2018. Vol. 25. P. 677–689.
5. Han YM, Bedarida T, Ding Y, et al. b-Hydroxybutyrate Prevents Vascular Senescence through hnRNP A1-Mediated Upregulation of Oct4 // *Molecular Cell*. 2018. Vol. 71. P. 1-15.
6. Place DE, Kanneganti TD. Fueling Ketone Metabolism Quenches Salt-Induced Hypertension // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2019. Vol. 30(3). P. 145-146.
7. Chakraborty S, Galla S, Cheng X, et al. Salt-responsive metabolite, b-hydroxybutyrate, attenuates hypertension // *Cell Reports*. 2019. Vol. 35. P. 677–689.
8. Nasser S, Vialichka V, Biesiekierska M, et al. Effects of ketogenic diet and ketone bodies on the cardiovascular system: Concentration matters // *World J Diabetes*. 2020. Vol. 11(12). P. 584-595.
9. Dabek A., et al. Modulation of Cellular Biochemistry, Epigenetics and Metabolomics by Ketone Bodies. Implications of the Ketogenic Diet in the Physiology of the Organism and Pathological States // *Nutrients*. 2020. Vol. 12(3). P. 788.

ГРЕЛИН ГРУДНОГО МОЛОКА

Лебедева Е.Н., Мачнева И.В., Афолина С.Н., Карнаухова И.В.
УО «Оренбургский государственный медицинский университет»,
г. Оренбург, Россия

Женское молоко является особым объектом исследования, поскольку дает возможность оценить обеспеченность организма ребенка раннего

возраста теми или иными нутриентами. В последнее десятилетие изучение компонентов грудного молока и их влияние на организм ребенка как в данный момент, так и в долгосрочном периоде становятся все более актуальным и перспективным.

В настоящее время в составе женского молока выделен целый ряд биологически активных веществ: витамины, гормоны, короткоцепочечные пептиды и т.д. Особый интерес представляет изучение этих компонентов поскольку они играют важную роль в формировании метаболических и иммунологических процессов в организме ребенка не только в период грудного вскармливания, но и более позднем возрасте. Одним из таких гормонов является грелин [1].

Впервые о данном гормоне стало известно в 1999г из работ японских ученых. По своей природе это пептид, основным местом синтеза которого являются клетки желудочно-кишечного тракта. Название гормона в переводе означает «расти» [3]. Наиболее изученным эффектом грелина является усиление чувства голода, возбуждение аппетита и стимуляция потребления пищи.

Грелин обладает выраженным липогенным свойством, влияет на секрецию соматотропного гормона (СТГ), увеличивая ее, влияет на энергетический метаболизм, способствует накоплению жировой массы.

Грелин тормозит действие инсулина, направленное на снижение эндогенной продукции глюкозы (ГНГ), но усиливает действие инсулина, касающееся распределения глюкозы в организме. Он усиливает процесс кислотообразования и моторики в желудке, способствует улучшению сна, набору массы тела. Грелин был назван «гормоном голода». Считается, что грелин взаимно дополняет гормон лептин, участвующий в регуляции аппетита ребенка [4].

Цель работы.

Определить уровень грелина в грудном молоке женщин постоянно проживающих в России на территории Оренбургской области.

Материалы и методы.

В исследовании приняли участие 45 женщин проживающие на территории России в Оренбургской области, средний возраст которых составил 28 лет. Все участники были разбиты на 2 группы: 27 женщин первородящие (62%), 18- имеющих в анамнезе предыдущие роды (38%). Вторая классификация всех участниц была предложена на основе пола ребенка: в исследовании приняли участие 25 женщин (56%), родивших девочек и 20, родивших мальчиков (44%).

Грудное молоко перед исследованием подвергалось двойному центрифугированию: первое – для удаления липидного слоя, второе, после осаждения казеина, раствором уксусной кислоты. Далее в центрифугат дополнительно вносили апротеин для стабилизации ацилированной формы грелина.

Определение проводилось на приборе «Иммуноферментный фотометр 680» фирмы Bio-Rad Laboratories, Inc., США.

Обсуждение результатов.

Согласно литературным данным, в норме содержание грелина в грудном молоке составляет 0,0973–0,3325 нг/мл. В нашем исследовании получены следующие результаты: в грудном молоке первородящих женщин Оренбургской области концентрация грелина составил- $0,340 \pm 0,10$ нг/мл ($p > 0,05$), повторнородящих- $0,477 \pm 0,18$ нг/мл ($p > 0,05$); у женщин родивших мальчиков – $0,366 \pm 0,07$ ($p > 0,05$), родивших девочку- $0,383 \pm 0,06$ ($p > 0,05$).

Полученные данные показали, что содержание грелина было выше верхней границы нормы и составило в среднем $0,375 \pm 0,045$ нг/мл. При этом концентрация грелина в молоке повторнородящих женщин имела тенденцию к повышению по сравнению с первородящими. Следует отметить, что достоверных различий в концентрации грелина в молоке женщин, родивших мальчиков, по сравнению с женщинами, родившими девочек, не наблюдалось.

Выводы.

В процессе исследования были выявлены некоторые особенности в содержании грелина в грудном молоке женщин Оренбуржья. Они заключались в том, что концентрация данного адипокина у оренбургских женщин имела тенденцию к повышению по сравнению с нормой, причем более высокий уровень грелина отмечался у повторнородящих женщин. Как известно, грелин – это своеобразный «гормон голода», который стимулирует потребление пищи и участвует в регуляции энергетического гомеостаза, углеводного обмена, массы тела. Именно ацилированная форма грелина, которая определялась в молоке женщин, имеет важное значение в регуляции питания и секреции инсулина [2-4]. Более высокие концентрации грелина на фоне сниженного содержания ТАГ в грудном молоке женщин Оренбуржья могут иметь адаптивное значение для организма ребенка, способствуя активации липогенеза и формированию жировой ткани в раннем детском возрасте.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Лебедева Е.Н. Полифункциональность адипокинов грудного молока/ Е.Н. Лебедева, С.Н. Афонина// Оренбургский медицинский вестник- 2017- Том V- №1.- С.4-11.
2. Лобашова В.Л. Грелин: синтез, структура, физиологическая роль в организме/ В.Л. Лобашова, А.П. Шепелькевич// Медицинский журнал.- 2018.-№1.-С.15-22.
3. Никонова Л.В. Грелин: физиологические аспекты действия/ Л.В. Никонова, Э.В. Давыдчик // Журнал Гродненского государственного медицинского университета.- 2013.-№3.-С.23-25.
4. Takaya K. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in

humans //J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000.-Vol.85.-p.4908-4911.

5. Tereshhenko I., Kayushev P. (2014) Sistema grelin – obestatin v norme i pri patologii [The system ghrelin-obestatin in health and disease]. Terapevticheskij arhiv, pp. 116–120. doi: 10.17116/ter- arkh20148612116-120 (in Russian).

ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС ЭРИТРОЦИТОВ КРЫС ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ОТМЕНЕ АЛКОГОЛЯ

Лелевич А.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Введение. Циркулирующие эритроциты реагируют на изменения метаболизма в организме. Через эритроцитарную мембрану проходит большое количество кислорода, в них создаются предпосылки для генерации активных форм кислорода (АФК) в больших объемах, чем в других клетках. АФК проявляют токсическое действие через инициацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах, содержащих ненасыщенные жирные кислоты, что в итоге приводит к гемолизу эритроцитов. Кроме того, АФК превращают гемоглобин в метгемоглобин, возникает угроза окислительных повреждений структурных белков и ферментов [5]. Метаболизм этанола может приводить к генерации дополнительных количеств АФК. Кроме того, этанол при острой алкогольной интоксикации (ОАИ) способен внедряться между полярными головками молекул фосфолипидов, что может приводить к уменьшению плотности упаковки их в мембране, нарушению мембранного транспорта, в том числе и для молекулы кислорода [3].

Таким образом, эритроциты представляют удобную модель для изучения биохимических и физиологических следствий окислительных повреждений при алкогольной интоксикации.

Цель исследования: изучить влияние острой и хронической алкоголизации крыс на прооксидантно-антиоксидантный статус мембран эритроцитов.

Материалы и методы исследования. Эксперименты были выполнены на 42 белых беспородных крысах-самцах массой 160-230 г.

ОАИ моделировали путем внутрибрюшинного введения раствора этанола дозе 2,5 г/кг массы тела животного, вызывающей среднюю степень алкогольного опьянения.

Хроническую алкогольную интоксикацию (ХАИ) моделировали методом неполной водной депривации. Данный метод воспроизводили, исходя из имеющихся аналогий в своей модификации [1]. Опытная группа крыс в течение 8 месяцев потребляла раствор этанола в качестве

единственного источника жидкости. Концентрация раствора в течение первых 2-х недель составляла 5%, следующих 2-х недель – 10%, а затем до конца эксперимента – 15%. Потребление этанола в перерасчете на абсолютный при этом колебалась: 6,1 – 12,4 г/кг массы тела в сутки. Животных содержали на сухом корме. Контрольная группа содержалась в аналогичных условиях и потребляла воду. Алкогольный абстинентный синдром моделировали у хронически алкоголизированных крыс (8 месяцев) методом неполной водной депривации путем замены раствора этанола на воду на периоды времени, равные 1-м и 3-м суткам. Затем крысы были разделены на группы: 1-я – контрольная; 2-я – ХАИ; 3-я – 1-е сутки отмены; 4-я – 3-и сутки отмены этанола.

Смешанную венозную кровь забирали в гепаринизированные шприцы из правого предсердия крыс под эфирным наркозом.

О состоянии ПОЛ судили по содержанию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС) [8]. Состояние антиоксидантной системы оценивали по содержанию восстановленного глутатиона (ВГ) и активности глутатионпероксидазы (ГП). Концентрацию GSH определяли в суспензии эритроцитов по Элману [6]. Активность эритроцитарной ГП исследовали по методу Martinez [7]. Активность измерялась путем определения количества ВГ, окисленного в глутатионпероксидазной реакции, с использованием реактива Элмана.

Признаки выражали в виде медианы (Me) и рассеяния (25, 75 перцентилей). Для сравнения величин при этом использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных осуществляли с применением пакета STATISTICA 6.0.

Результаты исследований. Как показали результаты, при ОАИ в эритроцитах крыс происходит снижение уровня ВГ на 9,7 % ($p=0,019$) и активности ГП на 7,8 % ($p=0,042$), что свидетельствует о развитии окислительного стресса.

При ХАИ не было обнаружено отличий исследуемых показателей от контрольной группы, что свидетельствует о развитии адаптационных изменений в мембранах эритроцитов. Наши результаты дополняют данные литературы о развитии мембранной толерантности, проявляющейся отсутствием явлений окислительного стресса, при многократном чередовании периодов длительного потребления этанола с периодами его полной отмены [4].

Изменения исследуемых показателей отмечаются в группе животных на 3-и сутки отмены этанола. Так, уровень ТБКРС в данной группе повышается относительно контрольной группы на 47,7% ($p=0,046$) и группы с хронической алкоголизацией на 39,6% ($p=0,035$).

На 3-и сутки отмены понижается уровень ВГ на 39,4% по сравнению с группой ХАИ, $p=0,034$. Активность ГП при этом снижается по

сравнению с контрольной группой на 35,6% ($p=0,012$); с группой ХАИ на 26,9% ($p=0,22$) и группой однодневной абстиненции на 25,5% ($p=0,034$).

На 3-й день абстиненции происходит активация ПОЛ и снижается активность антиоксидантной системы. Избыточная активация процессов ПОЛ при отмене этанола может возникать вследствие измененного соотношения доноров и акцепторов электронов в тканях, наступающая при нарушении их кислородного обеспечения [2].

Выводы:

1. Острая алкогольная интоксикация в дозе 2,5 г/кг приводит к сдвигу прооксидантно-антиоксидантного состояния эритроцитов в сторону радикалообразования, проявляющемуся снижением уровня восстановленного глутатиона и активности глутатионпероксидазы.

2. Отсутствие изменений прооксидантно-антиоксидантного статуса эритроцитов при 8-месячной алкоголизации у крыс свидетельствует об адаптационных реакциях данных функциональных систем к длительному действию этанола.

3. В период отмены этанола на 3 сутки после хронической алкогольной интоксикации у крыс прооксидантно-антиоксидантный статус смещается в сторону усиления процессов перекисного окисления липидов и снижения активности антиоксидантной системы эритроцитов, что может являться следствием нарушения утилизации кислорода тканями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буров, Ю. В. Биологические модели хронического алкоголизма / Ю. В. Буров, В. Н. Жуков // Теоретические основы поиска средств для лечения алкоголизма : науч. обзор / под ред. А. В. Вальдмана. – Москва : ВИНТИ, 1984. – С. 57-92. – (Итоги науки и техники. Токсикология ; Т. 13 / ВИНТИ).

2. Зинчук, В. В. Функциональная система транспорта кислорода: фундаментальные и клинические аспекты : [монография] / В. В. Зинчук, Н. А. Максимович, М. В. Борисюк ; под ред. В. В. Зинчука ; Гродн. гос. мед. ун-т. – Гродно : ГрГМУ, 2003. – 236 с.

3. Изменения физико-химических свойств биологических мембран при развитии толерантности к этанолу / С. А. Сторожок [и др.] // Вопр. мед. химии. – 2001. – Т. 47, № 2. – С. 198-208.

4. Козак, Л. П. Роль окисного метаболізму у формуванні адаптаційного ефекту за умов впливу етанолу та коригуючої дії імпульсного гіпоксичного тренування / Л. П. Козак, О. І. Терлецька, С. М. Ковальчук // Фізіол. журн. – 2002. – Т. 48, № 6. – С. 74-79.

5. Сторожук, П. Г. Ферменты прямой и косвенной антирадикальной защиты эритроцитов и их роль в инициации процессов оксигенации гемоглобина, антибактериальной защите и делении клеток / П. Г. Сторожук // Вестн. интенсив. терапии. – 2000. – № 3. – С. 8-13.

6. Ellman, G. L. Tissue sulfhydryl groups / G. L. Ellman // Arch. Biochem. Biophys. – 1959. – Vol. 82, № 1. – P. 70-77.

7. Martinez, J. I. A sensitive fluorimetric microassay for the determination of glutathione peroxidase activity. Application to human blood platelets / J. I. Martinez, J. M. Launay, C. Dreux // Anal. Biochem. – 1979. – Vol. 98, № 1. – P. 154-159.

8. Stocks, J. The autoxidation of human red cell lipids induced by hydrogen peroxide / J. Stocks, T. L. Dormandy // Br. J. Haematol. – 1971. – Vol. 20, № 1. – P. 95-111.

МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ АЛКОГОЛИЗМА В ГРОДНЕНСКОЙ БИОХИМИЧЕСКОЙ ШКОЛЕ

Лелевич В.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

В Республике Беларусь и широко за её пределами хорошо известна Гродненская научная биохимическая школа, которая начала функционировать и развиваться с начала 60-х годов прошлого века. Её основателем и идейным руководителем был академик АН БССР, профессор Юрий Михайлович Островский. Возглавив кафедру биохимии в Гродненском государственном медицинском институте (ГГМИ) (1959г.) Юрий Михайлович в кратчайший срок сформировал коллектив, оснастил кафедру необходимым учебным и научным оборудованием, обеспечил полноценное обучение студентов и инициировал интенсивную научно-исследовательскую работу. В это время сформировалась научная тематика кафедры биохимии, которая затрагивала изучение различных аспектов обмена витамина В₁ (тиамина), включая его коферментные и некоферментные функции. В 1967г. была организована проблемная витаминологическая лаборатория на базе кафедры биохимии и ЦНИЛ ГГМИ, которая в 1970г. реорганизована в отдел регуляции обмена веществ (ОРОВ), а в 1985г. в Институт биохимии АН БССР.

Наряду с витаминологией с середины 70-х годов прошлого века научные интересы Юрия Михайловича стали распространяться на такую актуальную медико-социальную патологию как алкоголизм. Это было обусловлено широкой распространённостью данного заболевания, его многочисленными отрицательными последствиями. Недостаточный объем точных научных сведений, касающихся патогенеза алкоголизма, методов ранней диагностики и профилактики, трудности терапевтического воздействия естественного вызвали необходимость дальнейшего целенаправленного и детального его изучения.

Изучение биохимических аспектов патогенеза алкоголизма в ОРОВ АН БССР (в последствие Институт Биохимии) было начато на крысах с

различной алкогольной мотивацией. Предпосылкой этому явилась информация о существовании инбредных линий животных, предпочитающих воду или этанол в условиях свободного выбора. Метод получения таких линий не позволяет полностью дифференцировать генетически обусловленные и вызванные этанолом особенности метаболизма. Учитывая это, был предложен оригинальный метод отбора крыс по признаку предпочтения эт

В различных лабораториях ОРОВ были изучены особенности обмена отдельных классов органических соединений при феномене алкогольной мотивации. Важными метаболическими отличиями предпочитающих этанол животных являются более низкий уровень эндогенного этанола в тканях, более активное потребление ацетата в биосинтезе липидов, отклонения уровней отдельных свободных аминокислот, пониженная активность ферментов метаболизма глюкозы в сравнении с особями, предпочитающими воду.

Умеренная алкогольная интоксикация сглаживала ранее наблюдаемые различия между группами, подтверждая, тем самым, активное участие этанола в формировании определенного метаболического фона. Обобщение этих новых научных результатов по данной проблеме позволило Ю.М. Островскому выдвинуть «Метаболическую концепцию генеза алкоголизма» (1980 г.). Суть его заключается в следующем – сам этанол, его производные и другие двухуглеродные соединения вступают в организме в сложные (синергизм, конкуренция, образование необходимых метаболитов и т.п.) взаимоотношения и взаимодействия, формируя в конечном итоге состояние метаболического фона, к которому организм стремится (комфорт) или которого избегает (дискомфорт).

В дальнейшем в экспериментальную практику были внедрены другие модели алкоголизации – острая и хроническая алкогольная интоксикация, алкогольный абстинентный синдром. В рамках всесоюзного симпозиума «Биохимия алкоголизма» (1980 г.) был организован круглый стол, где прошло обсуждение доз этанола при острой интоксикации. Участники пришли к коллективному заключению, что дозы этанола в пределах 1 г/кг массы тела следует считать небольшими, 2,5 г/кг – средними, 5 г/кг и выше – токсическими. При моделировании острой алкогольной интоксикации алкоголь вводили двумя способами – внутрижелудочно или внутривентально.

Более разнообразными являются модели хронической алкогольной интоксикации (ХАИ), которые воспроизводились разными исследователями. При моделировании ХАИ переменными являются три ключевых фактора – длительность интоксикации, суточная доза этанола и способ его введения в организм экспериментальных животных. Длительность ХАИ определяется целями и задачами эксперимента и колеблется в достаточно широком диапазоне – от нескольких дней до 9

месяцев. Суточная доза этанола при ХАИ зависела от способа его введения в организм, и находилось в пределах 5-9 г/кг массы тела. Важным моментом при моделировании ХАИ является путь введения алкоголя в организм. Внутрижелудочное и внутрибрюшинное введения имеют вполне понятные ограничения при длительности эксперимента более 10-15 суток. В этой связи чаще всего использовался метод потребления этанола в качестве единственного источника жидкости (В.В. Лелевич, 1991г.; В.М. Шейбак 1998г.), а концентрация растворов этанола колебалась в пределах 5-15%. Реже ХАИ воспроизводили с использованием жидкой алкогольной диеты различного состава.

Следующим важным этапом в изучении метаболических аспектов алкогольной интоксикации биохимиками г. Гродно стало использование модели алкогольного абстинентного синдрома (ААС). ААС воспроизводили методом интрагастральных интубаций по Майхровичу в собственной модификации. Крысам внутрижелудочно вводили 25% раствор этанола в дозе 5 г/кг массы тела два раза в сутки с интервалом в 12 часов на протяжении 5 дней. Животных декапитировали через 1-7 суток после последнего введения этанола. Это позволило установить важные биохимические отклонения не только на высоте поведенческих отклонений алкогольной абстиненции (1 сутки), но и в более отдаленные сроки.

Несмотря на структурные и кадровые изменения, произошедшие в Институте Биохимии в 90-е годы прошлого века «алкогольное» направление исследований продолжало плодотворно развиваться.

Среди множества форм алкоголизации в человеческой популяции наиболее часто встречается прерывистый прием алкоголя, который можно рассматривать как чередование более или менее длительных периодов алкогольной интоксикации и её отмены. Прерывистую алкогольную интоксикацию (ПАИ) следует расценивать как новое клиническое состояние алкогольной болезни с учетом выраженных клинических и патохимических симптомов абстиненции. Модель ПАИ была разработана и внедрена в экспериментальную практику в 2004 году (В.В. Лелевич). Моделирование данного экспериментального состояния осуществлялось путём внутрижелудочного введения этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела два раза в сутки в виде 25% раствора в режиме прерывистой алкоголизации по следующей схеме: 4 суток алкоголизации – 3 суток отмена. Такие циклы повторялись несколько раз в зависимости от целей эксперимента.

Большой объём фактических данных о патохимических изменениях при различных формах алкогольной интоксикации позволил определить подходы целенаправленной коррекции выявленных метаболических нарушений. С этой целью в различных лабораториях использовали обширную группу природных биологически активных соединений – аминокислоты и их производных, витамины, ненасыщенные жирные кислоты, а также композиции с различным составом данных соединений. В

ряде случаев были получены хорошие корригирующие эффекты отдельных соединений на фоне алкогольной интоксикации. Это направление «метаболической коррекции» в экспериментальной наркологии имеет важное прикладное значение, так как позволяет выявить потенциально перспективные для практической наркологии вещества или композиции.

Все вышеперечисленные модели экспериментальной алкоголизации в своей основе подразумевают действие одного этиологического фактора – этанола. Однако, если перенести алкоголизацию на реалии человеческой популяции, то там, она наслаивается на действие ряда других сопутствующих факторов – стресс, гиподинамия, никотин, ксенобиотики, сопутствующая патология. Все эти сложные сочетания не принимались во внимание в ранее проводимых моделях алкоголизма. В этой связи актуальным является моделирование сочетанного действия хотя бы двух наиболее часто встречающихся факторов: алкоголь + стресс, алкоголь + гиподинамия, алкоголь + никотин. Это позволит установить эффекты суммированного действия данных факторов на организм, выявить индивидуальную картину отклонений различных систем и процессов при конкретном варианте совместного воздействия. Такой методологический подход в моделировании экспериментального алкоголизма начал реализовываться на кафедре биохимии Гродненского медицинского университета в 2019 году.

ОСОБЕННОСТИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ПРЕДПОЧТЕНИЕМ К ЭТАНОЛУ

Лелевич В.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Наиболее часто используемыми экспериментальными моделями алкоголизма является длительная интоксикация животных с последующим развитием физической зависимости от этанола. Это позволило достаточно подробно изучить метаболические эффекты различных вариантов алкогольной интоксикации, их тканевую специфику. Однако, что является пусковым механизмом избыточного потребления этанола, чем определяется неодинаковая чувствительность к алкоголю и различия в эффектах одинаковых доз этанола у разных лиц – до настоящего времени остаётся вопросом открытым.

Эксперименты на разных инбредных линиях мышей показали значительную роль генетических различий в проявлении той или иной тенденции к потреблению алкоголя [1]. Это свидетельствует о том, что склонность к алкоголю находится под генетическим контролем, хотя и обнаруживает зависимость от некоторых средств воздействий. Исходя из

данных литературы, нами были взяты для исследований мыши линий СВА – с низким уровнем алкогольной мотивации и линии C57BL/6 – с выраженным предпочтением к этанолу [2]. При проверке уровня предпочтения в условиях свободного выбора между водой и 10% раствором этанола особи линии СВА потребляли в среднем 90 мл воды и 16 мл 10% раствора этанола на кг массы тела в сутки. Мыши линии C57BL/6 отличались противоположным соотношением объемов потребляемых жидкостей – 11 мл воды и 145 мл раствора алкоголя. То есть мыши линии СВА относятся к предпочитающим воду (ПВ) животным, а C57BL/6- к предпочитающим этанол (ПЭ) особям.

Методы исследования. Исследования проведены на 60 мышах линий C57BL/6 и СВА. Острую алкогольную интоксикацию моделировали внутрибрюшинным введением 25% раствора этанола в дозе 2,5 г/кг массы тела за один час до декапитации. Активность ферментов гликолиза определяли в центрифугатах печени (10000g x 20 мин) с использованием высокоспецифических ферментативных методов. Содержание субстратов углеводного обмена находили в безбелковых центрифугатах, получаемых с помощью 6% HClO_4 из замороженной в жидком азоте ткани [2].

Результаты и их обсуждение. Мыши линий СВА и C57BL/6 в интактном состоянии менее разнородны по показателям углеводного обмена в печени в сравнении с крысами ПВ и ПЭ [1]. Из всего круга изученных показателей различия выявлены только по активности глюкокиназы, которая у особей с выраженной алкогольной мотивацией на 25% ниже, чем у линии СВА (Таблица 1). Аналогичная, хотя и более выраженная закономерность, ранее нами была выявлена у крыс ПЭ в сравнении с группой ПВ.

Из представленных материалов видно, что пониженная активность глюкокиназы печени ассоциирует с высоким уровнем алкогольной мотивации, регистрируемом на различном экспериментальном материале. Данный факт может служить основой для разработки одного из диагностических тестов повышенной алкогольной мотивации. Определенные трудности здесь обусловлены тем, что активность глюкокиназы определяется только в печени и β -клетках островков Лангерганса.

Таблица 1 - Активность ферментов гликолиза (нМоль/мг белка · мин) в печени мышей линий СВА и C57BL/6 при острой алкогольной интоксикации

Группа	СВА	C57BL/6	Р
<u>Гексокиназа</u>			
Контроль	4,79 ± 0,51	3,86 ± 0,29	< 0,2
Опыт	3,64 ± 0,30	3,52 ± 0,36	> 0,5
<u>Глюкокиназа</u>			
Контроль	12,14 ± 0,92	9,27 ± 0.56	< 0,05

Опыт	$8,09 \pm 0,78^*$	$7,69 \pm 0,76$	$> 0,5$
<u>Фосфофруктокиназа</u>			
Контроль	$13,05 \pm 1,19$	$12,17 \pm 0,97$	$> 0,5$
Опыт	$10,60 \pm 0,80$	$9,80 \pm 0,71$	$< 0,5$
<u>Пируваткиназа</u>			
Контроль	$13,34 \pm 1,71$	$15,42 \pm 1,30$	$< 0,5$
Опыт	$12,30 \pm 1,46$	$16,81 \pm 1,11$	$< 0,05$
<u>Лактатдегидрогеназа</u>			
Контроль	$239,2 \pm 18,4$	$267,4 \pm 19,2$	$< 0,5$
Опыт	$322,4 \pm 12,6^*$	$331,4 \pm 21,6^*$	$> 0,5$

Острая алкогольная интоксикация сопровождается определенными отклонениями функционирования углеводного обмена в печени мышей СВА и С57BL/6 (таблицы 1 и 2). Активность глюкокиназы у линии С57BL/6 статистически значимо не изменяется, а у особей СВА снижается на 33 % ($p < 0,01$). Это приводит к тому, что на фоне алкоголизации исчезает изначальная разница по активности глюкокиназы между линиями. Активность фосфофруктокиназы и пируваткиназы при назначении этанола не изменяется в группах мышей с различной алкогольной мотивацией. Однако в опытной группе активность пируваткиназы у особей С57BL/6 выше, чем у животных СВА. Введение этанола приводит к однотипному повышению активности ЛДГ в сравнении с контролем у мышей обеих генетических линий. Содержание глюкозо-6-фосфата и лактата при этом также повышается в одинаковой степени в исследуемых группах (табл. 2). Увеличение концентрации лактата в печени на фоне алкоголизации согласуется с активацией здесь лактатдегидрогеназы, что объясняется изменением редокс-состояния при окислении этанола. Повышение содержания глюкозо-6-фосфата при назначении алкоголя может быть связано, очевидно, с активацией гликогенолиза, о чем свидетельствует снижение концентрации гликогена в печени мышей обеих линий (Таблица 2).

Таблица 2 - Содержание субстратов углеводного обмена (мкМоль/г) в печени мышей линий СВА и С57BL/6 при острой алкогольной интоксикации

Группа	СВА	С57BL/6	Р
<u>Глюкоза</u>			
Контроль	$7,55 \pm 0,51$	$8,03 \pm 0,63$	$> 0,5$
Опыт	$8,49 \pm 0,90$	$8,99 \pm 0,74$	$> 0,5$
<u>Глюкоза-6-фосфат</u>			
Контроль	$0,39 \pm 0,04$	$0,30 \pm 0,02$	$< 0,1$
Опыт	$0,71 \pm 0,06^*$	$0,63 \pm 0,07^*$	$< 0,5$
<u>Лактат</u>			
Контроль	$3,68 \pm 0,31$	$3,93 \pm 0,24$	$> 0,5$

Опыт	4,87 ± 0,27*	5,22 ± 0,30*	< 0,5
<u>Гликоген</u>			
Контроль	178,4 ± 10,2	183,3 ± 21,5	> 0,5
Опыт	110,6 ± 11,3*	115,0 ± 9,6*	> 0,5

Примечание: * - статистически значимые различия между контрольной и опытной группами.

Сравнение эффектов острой алкогольной интоксикации на углеводный обмен в печени линейных мышей и крыс с различным предпочтением к этанолу следует отметить более выраженные изменения у последних [1]. Этанол оказывает преимущественное воздействие на ПЭ крыс, нивелируя при этом метаболические различия по ряду показателей углеводного обмена между ПВ и ПЭ группами. У линейных мышей воспроизводится лишь эффект, касающийся активности глюкокиназы.

Выводы.

1. Мыши линии СВА (предпочитающие воду) отличаются от мышей С57BL/6 (предпочитающие этанол) в интактном состоянии более высокой активностью глюкокиназы в печени.
2. Острая алкогольная интоксикация (2,5 г/кг) повышает в печени активность лактатдегидрогеназы, концентрацию глюкоза-6-фосфата, лактата, но снижает содержание гликогена у мышей С57BL/6. При этом у линии СВА снижается активность глюкокиназы и уровень гликогена, но повышается активность лактатдегидрогеназы, содержание глюкозо-6-фосфата и лактата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Островский Ю.М. Метаболические предпосылки и последствия потребления алкоголя / Ю.М. Островский [и др.]. – Мн.: Наука и техника, 1988. - 263с.
2. Лелевич В.В. Роль нарушений углеводно-энергетического обмена головного мозга в патогенезе экспериментального алкоголизма: дис. ...докт. мед. наук: 10.00.45 / В.В. Лелевич – Москва, 1992. - 402с.

ПУЛ СВОБОДНЫХ АМИНОКИСЛОТ В МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ ПРЕРЫВИСТОМ ВВЕДЕНИИ МОРФИНА И НА ФОНЕ НАЗНАЧЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНОЙ КОМПОЗИЦИИ

Лелевич В.В., Веницкая А.Г.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность. Систематический прием опийных наркотиков вызывает комплекс метаболических сдвигов в тканях, большинство из которых рассматриваются как адаптационные и зависят от стадии болезни.

Метаболические сдвиги, вызванные употреблением наркотика, затрагивают практически все системы организма, включая центральную нервную систему и периферические ткани (печень, скелетная мускулатура, и др.) [1].

В экспериментальной наркологии активно применяется морфин, который является легальным наркотическим средством, и одним из метаболитов героина [1-3]. В литературе описаны два экспериментальных режима длительной морфиновой интоксикации, относящиеся к хроническому (continuous) и прерывистому (intermittent) введению наркотика [2]. Последний прерывистый способ моделирует ситуацию с употреблением наркотиков в человеческой популяции, когда происходит чередование периодов потребления наркотика и его отмены [3].

В настоящее время активно проводится поиск лекарственных средств, которые бы оказывали нормализующее воздействие на патологический метаболический статус, развивающийся при употреблении наркотических средств. Экспериментальные данные показывают эффективность применения различных аминокислот, их производных и композиций на их основе в терапии различного рода метаболических нарушений. Перспективным представляется использование композиций, составленных из естественных метаболитов человека (аминокислоты, их производные, витамины, др.), поскольку применение таких препаратов теоретически способно производить коррекцию метаболических нарушений на фоне минимальных нежелательных эффектов [4].

Целью исследования явилась оценка состояния пула свободных аминокислот в скелетной мускулатуре крыс при прерывистой морфиновой интоксикации (ПМИ) и введении на ее фоне аминокислотной композиции.

Материалы и методы исследования.

Нами была проведена модель ПМИ, основанная на циклическом, внутрибрюшном введении крысам 1% раствора морфина гидрохлорида в увеличивающихся дозах от 15 до 30 мг/кг, согласно схеме «*4 суток морфин + 3 суток отмена морфина*» [4]. В группе ПМИ было проведено три таких цикла с забоем животных на 22-е сутки после начала эксперимента. В группе «ПМИ + Тритарг» использовали ту же схему введения морфина, однако в свободные от препарата периоды времени внутривентрально в два приема вводили аминокислотно-микроэлементную композицию «тритарг» в суточной дозе 350 мг/кг массы тела. В состав Тритарга вошли аминокислоты таурин, триптофан, аргинин и цинка диаспарат в определенном соотношении [5]. Контрольная группа была сформирована из животных, которым внутривентрально, 2 раза в сутки, вводили эквивалентные количества физиологического раствора, используя прерывистые схемы введения, как в группе ПМИ. Забой крыс контрольной группы и группы ПМИ+ Тритарг осуществляли на 4-е сутки после последней инъекции морфина и физиологического раствора.

После декапитации были отобраны образцы скелетной мускулатуры, которые хранились в условиях глубокой заморозки. В хлорных экстрактах мышц измеряли уровни свободных аминокислот и их производных методом обращенно-фазной хроматографии на хроматографе Agilent 1100. Концентрации исследуемых показателей выражали в нмоль на грамм ткани. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statistica 10. Достоверность различий между группами оценивали при помощи дисперсионного анализа (ANOVA) с применением критерия Тьюки для апостериорных групп при нарушении условий применимости параметрического теста.

Результаты исследований и их обсуждение.

Прерывистое введение морфина на протяжении 21 суток оказало влияние на ряд показателей аминокислотного пула скелетной мускулатуры. Это выражалось как в изменении уровней отдельных аминокислот относительно контроля, так и групп аминокислот. Так, достоверно выросли соотношения «заменимые / незаменимые аминокислоты» и «гликогенные / кетогенные аминокислоты» без изменения групповых концентраций аминокислот. Одновременно увеличились уровни глицина, серина и треонина и снизилось содержание таурина. Концентрации других свободных аминокислот в этой группе достоверно не изменились. Наблюдаемые сдвиги в аминокислотном пуле мышечной ткани при ПМИ коррелируют с результатами наших предыдущих исследований [3].

Назначение композиции, содержащей таурин, триптофан, аргинин и цинка дияспартат, на фоне ПМИ привело к достоверным сдвигам некоторых показателей аминокислотного пула мышечной ткани как в сравнении с контролем, так и группой ПМИ. Так, добавление в аминоксоль таурина привело к нормализации уровня этой аминокислоты в скелетной мускулатуре крыс этой группы относительно контроля. Одновременно нормализовался уровень серина, но сохранилось повышение уровня треонина. По литературным данным, однократное введение таурина животным достоверно снижало общее содержание аминокислот в плазме крови. По мнению авторов, этот эффект мог быть связан с активацией таурином транспорта аминокислот в ткани организма [6].

Помимо этого, компоненты Тритарга на фоне ПМИ способствовали повышению в мышце уровней отдельных незаменимых аминокислот (треонина, метионина, лизина и триптофана) по сравнению с группой ПМИ. При этом суммарный пул незаменимых аминокислот мышечной ткани достоверно не изменился. Однако значительное снижение пула заменимых аминокислот в этой группе привело к статистически значимому уменьшению соотношения «заменимые / незаменимые аминокислоты». Рост концентрации фенилаланина при введении Тритарга сопровождался увеличением общего пула ароматических аминокислот, что не наблюдалось при введении одного морфина.

Выводы.

1. Введение морфина в цикловом, прерывистом режиме вызывает дисбаланс аминокислотного пула скелетной мускулатуры, что проявляется в изменении концентраций четырех аминокислот (глицина, серина, треонина, таурина) и росте соотношений пулов аминокислот: «заменимые / незаменимые» и «гликогенные / кетогенные».

2. Аминокисотно-микроэлементная композиция Тритарг (таурин, триптофан, аргинин, цинка диаспартат), вводимая на фоне ПМИ, проявляет корригирующее действие в отношении уровней таурина и серина в мышечной ткани, но сохраняет повышенное содержание треонина, по сравнению с группой ПМИ. Уменьшение пула заменимых аминокислот и повышение концентраций отдельных незаменимых аминокислот на фоне введения Тритарга может свидетельствовать об повышении интенсивности обмена аминокислот в мышечной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Востриков, В.В. Биохимические маркеры алкогольной и опиатной зависимости / В.В. Востриков, В.П. Павленко, П.Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 18-55.

2. Chronic and intermittent morphine treatment differently regulates opioid and dopamine systems: A role in locomotor sensitization / T. Le Marec, [et al] // Psychopharmacology (Berl). – 2011. – Vol. 216, N. 2. – P. 297-303. Doi: 10.1007/s00213-011-2223-6. Epub 2011 Feb 22

3. Лелевич В.В., Биохимические аспекты морфиновой абстиненции: экспериментальное исследование / В.В. Лелевич, А.Г. Веницкая, С.В. Лелевич // Наркология. – 2020. – Т. 19, № 8. – С. 64-76.

4. Коррекция пула свободных аминокислот в тканях крыс при прерывистой морфиновой интоксикации / В.В. Лелевич, [и др.] // Вопросы наркологии. – 2017. – № 10. – С. 64-75.

5. Средство для коррекции нарушений функции печени при прерывистой алкогольной интоксикации : заявка 20130219 Респ. Беларусь : МПК А61К31/195 (2006.01) / С.В. Лелевич, В.В. Лелевич, В.М. Шейбак ; дата публ. : 30.10.2014.

6. Острый эффект однократного введения таурина: специфический или неспецифический? / В.М. Шейбак, [и др.] // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 18. – №. 2. DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2019.2.37>

КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ КОМПОЗИЦИЯМИ АМИНОКИСЛОТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Лелевич В.В., Леднёва И.О., Скибицкая Д.Д.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Введение. Исследование патогенеза алкоголизма с использованием разнообразных методологических подходов делает возможным выявление существенных биологических факторов заболевания на уровне метаболических систем, эндокринных расстройств и др. Такой комплексный подход позволяет более дифференцированно оценить вклад тех или иных систем организма в развитии патологического процесса [1].

Дефицит многих нутриентов, в том числе аминокислот, большая потребность в белке у больных алкоголизмом [2], делают обоснованным применение аминокислот и их композиций при данной патологии. Это позволяет использовать аминокислоты не только в качестве пластического и энергетического материала, но и как соединения, обладающие специфическими функциями. В связи с этим разработка новых фармакологических подходов к коррекции нарушений метаболизма при алкоголизации представляется важной и актуальной.

Целью данной работы явилось определение активности ферментов (АлАТ, АсАТ, ЩФ), уровней субстратов (глюкоза) и гормонов (инсулин, ТЗ, Т4, ТТГ) в крыс при хронической алкогольной интоксикации и применении композиций аминокислот «Тривамин», «Талерин».

Материалы и методы. Эксперименты были выполнены на 30 белых беспородных крысах-самках массой 180 – 220 г, разделенных на 5 равных групп. Животным контрольной группы внутрижелудочно дважды в сутки вводили физиологический раствор. При моделировании хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) животным внутрижелудочно вводили 25%-ный раствор этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела 2 раза в сутки в течение 14 и 29 суток. Аминокислотную смесь «Тривамин» (лейцин – изолейцин – валин – таурин – триптофан) вводили внутрижелудочно через 30 минут после каждого введения этанола в дозе 600 мг/кг, а композицию «Талерин» (таурин – лейцин – рибофлавин – цинка сульфат – магния сульфат) назначали по аналогичной схеме в дозе 125 мг/кг. Определение спектра биохимических показателей в сыворотке крови было выполнено с помощью биохимического анализатора KONELAB 30i (Финляндия). Активность ферментов определяли модифицированными кинетическими методами в соответствии с рекомендациями Международной Федерации Клинической химии (IFCC) [3]. Исследование гормонов в сыворотке крови (инсулин, тироксин, трийодтиронин, тиреотропный гормон) проводили радиоиммунологическим методом с использованием наборов реактивов Института биоорганической химии

НАН Беларуси. Все манипуляции с экспериментальными животными проводили согласно действующим международным биоэтическим нормам. Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакета статистических программ STATISTiCa. Сравнение экспериментальных групп по количественным признакам проводили, используя параметрический t-критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Хроническая алкогольная интоксикация сопровождается изменениями ряда биохимических показателей в печени и сыворотке крови крыс. Двухнедельное введение этанола приводит к статистически значимому повышению профиля гликемии (на 26%) с дальнейшим потенцированием этого эффекта к 29 суткам интоксикации (на 30% по сравнению с контролем). Профиль гликемии – достаточно переменчивый показатель при ХАИ. Его изменения определяются дозой и длительностью интоксикации, состоянием основных путей метаболизма глюкозы, содержанием гликогена в печени, гормональным статусом, режимом питания и рядом других факторов. Первоначальные стадии ХАИ чаще характеризуются развитием гипергликемии, что является следствием интоксикационного стресса [4].

В наших экспериментальных условиях развитие гипергликемии через 14 суток алкогольной интоксикации логически согласуется со снижением содержания инсулина (на 63%) и значительным повышением уровня ТТГ в сыворотке крови. Через 29 суток интоксикации содержание инсулина нормализуется, но статистически значимо возрастает концентрация тироксина (на 38%). Это, с нашей точки зрения, обуславливает повышенный профиль гликемии в данный период ХАИ.

Повышение активности АлАТ, АсАТ в сыворотке крови традиционно рассматривается как один из признаков токсического поражения печени. В наших экспериментах активность трансаминаз в сыворотке крови не изменяется, что свидетельствует об отсутствии глубоких токсических повреждений паренхимы печени при данном режиме алкоголизации. В то же время в печеночной ткани активность АлАТ через 29 суток назначения этанола статистически значимо увеличивалась на 34%, а АсАТ – на 24%. Следует отметить, что данный эффект зависит от длительности алкоголизации и не проявляется после двухнедельного введения этанола. Активация АлАТ может являться следствием адаптационных изменений интеграции углеводного и аминокислотного обменов и осуществляется на уровне глюкозо – аланинового шунта. В данной ситуации ферментемия, по всей вероятности, имеет не цитолитический, а метаболический смысл [5].

При двухнедельной интоксикации отклонения активности ЩФ в сыворотке крови от контрольного уровня не отмечается, а через 29 суток активность фермента статистически значимо увеличивается на 36%.

Применение аминокислотной композиции «Тривамин» способствует нормализации уровня глюкозы в сыворотке крови, повышенного при 29-

суточной алкогольной интоксикации. В печени «Тривамин» проявляет корректирующий эффект в отношении АлАТ и ЩФ, активность которых повышается при четырехнедельной алкогольной интоксикации. «Тривамин» снижает также содержание инсулина в сравнении с группой ХАИ-29 суток, не изменяя уровни других определяемых гормонов.

«Талерин», как и «Тривамин», нормализует в печени повышенную активность АлАТ, ЩФ. В сыворотке крови «Талерин» не оказывает влияние на повышенное при ХАИ содержание глюкозы, что может быть связано со снижением уровня инсулина на фоне назначения данной композиции. «Талерин» также снижает до контрольных значений уровень тироксина, повышенный при хронической алкоголизации.

Заключение. Выраженность метаболических отклонений при ХАИ в печени для маркерных показателей (АлАТ, АсАТ, ЩФ) зависит от длительности алкоголизации. В сыворотке крови активность исследуемых ферментов достоверно не изменяется. Изменения профиля гликемии при ХАИ можно рассматривать как проявления неспецифических адаптационных изменений и следствием гормонального дисбаланса с участием разных звеньев эндокринной системы. Апробированные аминокислотные композиции «Тривамин» и «Талерин» показали определенный корректирующий эффект при хронической алкогольной интоксикации, который проявляется в большей степени в отношении показателей печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лелевич, С.В. Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации / С.В. Лелевич. – Гродно: ГрГМУ, 2015. – 251 с.
2. Аминокислоты и их производные в коррекции метаболических нарушений при наркологических заболеваниях / А.В. Козловский [и др.] // Мед. новости. – 2004. – № 7. – С. 27-33.
3. Schumann, Y. New IFCC reference procedures for the determination of catalytic activity concentrations of five enzymes in serum: preliminary upper reference limits obtained in hospitalized subjects / Y. Schumann, R. Kbanke // Clin. Chem. Acta. – 2003 – V. 327. – № 1–2. – P. 69-79.
4. Бохан, Н.А. Окислительный стресс при алкоголизме: возможности метаболической коррекции на этапе формирования ремиссии / Н.А. Бохан, С.А. Иванова // Наркология. – 2010. – № 10. – С. 45-49.
5. Рослый, И.М. Биохимия и алкоголизм (II): биохимические показатели при тяжелом алкогольном синдроме / И.М. Рослый [и др.] // Вопросы наркологии. – 2004. – № 3. – С. 69-78.

ПАТОХИМИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Лелевич С.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Хроническая морфиновая интоксикация приводит к возникновению целого ряда изменений, которые обуславливают формирование патологического влечения, направленного на поиск и потребление наркотика. Процесс формирования влечения к морфину при этом проходит ряд стадий: на первой из них он потребляется для получения приятных ощущений, связанных с непосредственным влиянием на специфические рецепторные образования мозга.

Постоянное наличие в крови морфина и его метаболитов, формирующееся при хронической интоксикации, приводит к развитию ярко выраженного положительного эмоционального состояния, которое возникает при взаимодействии наркотика с соответствующими рецепторами в ЦНС [1]. Это в конечном итоге ведет к тому, что определенная концентрация морфина в крови становится для организма метаболической константой. Любое изменение этой величины сопровождается активацией соответствующих рецепторных образований и, как следствие, приводит к возникновению специфической консолидации элементов головного мозга, на основе, которой формируется непреодолимое влечение к дополнительному приему морфина. В данных условиях у организма есть только два пути регуляции уровня наркотика: снижение за счет постоянно происходящей инактивации, а также увеличение по причине его поступления извне. Рост доз вводимого морфина вызывает постепенную перестройку функциональной системы, которая выражается в том, что для организма необходимым становится все более высокий уровень наркотика в крови, а для его поддержания необходимы все большие количества вводимого морфина [4].

Таким образом, при длительном введении морфина в организме формируется специфическая функциональная система, результатом деятельности которой является получение положительного эмоционального подкрепления. Итогом хронического потребления наркотика становятся метаболические нарушения в разных структурах ЦНС, которые начинают выступать в качестве причин, инициирующих организацию функциональной системы потребления наркотических препаратов. Сложившаяся система становится патологической и разрушает в первую очередь мозг и психику.

В формировании признаков хронической морфиновой интоксикации значительную роль играют нарушения функционального состояния, а также взаимодействия основных нейромедиаторных систем: опиоидной, дофаминергической, норадренергической, серотонинергической, ГАМК-

ергической и др. Данные нарушения имеют непосредственное отношение к формированию феномена пристрастия. Аддиктивный потенциал длительно вводимого морфина реализуется как на уровне синаптической передачи, так включает и изменения систем вторичных мессенджеров [2].

Важнейшее место в патогенезе хронической морфиновой интоксикации занимает церебральная «система подкрепления». Активация именно этой системы играет одну из определяющих ролей в развитии феномена пристрастия к наркотику. Центральным звеном «системы подкрепления» являются дофаминергические нейроны A10 вентральной области покрышки и проекции этих нейронов в прилежащее ядро (*nucleus accumbens*), а также префронтальную кору. Активация данной системы опосредуется высвобождающимся в прилежащем ядре дофамином через D₁- и D₂-рецепторы, находящиеся в тесной функциональной взаимосвязи, в том числе и в процессах нейроиммунотензии. Вклад данных типов рецепторов в механизмы формирования хронической морфиновой интоксикации, в частности, был установлен при изучении нейронных связей, которые лежат в основе процесса самовведения наркотика экспериментальными животными. Данный факт также подтверждают результаты исследований сложной системы внутреннего подкрепления морфином, в деятельность которой вовлечены нейромедиаторные механизмы [3].

При длительном введении морфина установлено увеличение экспрессии D₁- и D₂-рецепторов в хвостатом и прилежащем ядрах экспериментальных животных. В ряде других исследований показано наличие у крыс генетических разновидностей рецепторов D₂-типа (подтипов D_{2S} и D_{2L}), соотношение которых играет важную роль в процессах формирования синдрома зависимости от морфина. Кроме того, имеются данные о функциональной роли D₃-рецепторов в морфин-индуцированных эффектах обогащения и увеличения двигательной активности.

В регуляции функциональной активности дофаминергической «системы подкрепления» принимают участие опиоидные рецепторы всех типов. μ - и δ -опиоидные рецепторы при этом активируют дофаминергические нейроны A10 вентральной области покрышки посредством блокирования тормозных ГАМК-интернейронов. В результате этого происходит усиление базальной секреции дофамина в *nucleus accumbens* и активация «системы подкрепления». Одной из важных функций μ -агонистов является пре- или постсинаптическая модуляция дофаминергической нейромедиации в некоторых нейрональных путях [5]. В ряде исследований показано, что при хронической морфиновой интоксикации наркотик, связываясь с μ -опиоидными рецепторами, локализованными на дофаминовых терминалях стриатума, оказывает пресинаптический эффект, вызывая при этом длительные локальные изменения выделения моноаминов.

Важным элементом патогенеза хронической морфиновой интоксикации являются нарушения и других нейромедиаторных систем. Так, при длительном введении наркотика во фронтальной коре головного мозга крыс наблюдается снижение содержания 5-НТ₃ рецепторов. В других исследованиях показано, что в центральных морфин-индуцированных эффектах принимают участие рецепторы 5-НТ₄-типа. Существуют данные о том, что в процессе ослабления морфиновой анальгезии у экспериментальных животных имеется тесное взаимодействие нейромедиаторных систем серотонина и ГАМК. Причем оно оказалось более эффективным, чем воздействие каждой из них по отдельности. Существуют данные о вовлечении в механизмы толерантности к морфину каскада N-метил-D-аспартатных рецепторов (NMDA) и глутамата.

Хроническая морфиновая интоксикация относится к болезням патологической зависимости (БПЗ). Они возникают при длительном злоупотреблении психоактивными веществами. К ним, помимо морфина, также относятся этанол и другие химические вещества, которые оказывают стимулирующее, седативное, снотворное и галлюциногенное действие на ЦНС. Для БПЗ характерно изменение толерантности к эффектам действующего вещества и формирование патологической зависимости от ПАВ. Индивидуальная чувствительность и реакция на морфин проявляется разной степенью риска формирования синдрома зависимости, наличием или отсутствием выраженной эйфории, различной врожденной толерантностью и нетипичными реакциями. К факторам риска хронического морфинизма относятся функциональная недостаточность мезолимбической системы мозга, которая может быть генетически обусловлена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лелевич, С. В. Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич. – Гродно : Гродн. гос. мед. ун-т, 2015. – 252 с.
2. Bolanos, C. A. Neurotrophic mechanisms in drug addiction / C. A. Bolanos, E. J. Nestler // *Neuromolecular. Med.* – 2004. – Vol. 5, № 1. – P. 69–83.
3. Psychiatric emergencies in drug addiction / A. Benyamina, J. Bouchez, H. Rahioui [et al.] // *Rev. Prat.* – 2003. – Vol. 53, № 11. – P. 1201–1088.
4. Tomkins, D. M. Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence / D. M. Tomkins, E. M. Sellers // *CMA J.* – 2001. – Vol. 164, № 6. – P. 817–821.
5. Zilles, K. Transmitter receptors and functional anatomy of the cerebral cortex / K. Zilles, N. Palomero-Gallagher, A. Schleicher // *J. Anat.* – 2004. – Vol. 205, № 6. – P. 417–432.

**ОЦЕНКА ГЕМОСОВМЕСТИМОСТИ ИММОБИЛИЗОВАННЫХ
НАНОАЛМАЗОВ ДЕТОНАЦИОННОГО СИНТЕЗА *IN VITRO*
Макаревич Д.А.¹, Рябцева Т.В.¹, Ковганко Н.Н.¹, Принькова Т.Ю.¹,
Штемплук Р.Г.²**

¹ - Белорусский государственный медицинский университет;

² –НП ЗАО «Синта», г. Минск, Республика Беларусь

Введение. Наноструктурные материалы – частицы, имеющие размер менее 100 нм [1]. С уменьшением размера частиц большинство материалов приобретают новые свойства, это определяется наличием большего количества атомов вещества на поверхности частиц и, соответственно, увеличением свободной поверхностной энергии. Наноразмерные детонационные наноалмазы (нДА) – углеродные наноматериалы, обладающие высокими адсорбционными характеристиками. Поверхности нДА отличаются от алмазов, полученных другими методами. На поверхности нДА можно обнаружить разное количество органических функциональных групп, которые сохраняются даже после их химической очистки. Наноразмерность, наличие пористой структуры и высокое содержание различных химических групп на поверхности наноалмазов, делают их весьма привлекательными для иммобилизации в объеме полимерной матрицы и использования в качестве адсорбента.

Для некоторых типов наноалмазов изучена биосовместимость и безопасность контакта с внутренней средой млекопитающих [2]. Внутривенные инъекции стерильных золь наноалмазов в растворе D-глюкозы разным представителям класса млекопитающих в условиях эксперимента не приводили к гибели животных. Внутривенные и внутримышечные инъекции наноалмазных золь не оказывают какого-либо влияния на мембрану эритроцитов и на активацию иммунной системы. [3]. Также за счет активных групп на поверхности наноалмазов их можно модифицировать различными лекарственными веществами, биосенсорами. Описанные на настоящий момент области применения нДА в медицине: внутриклеточная доставка лекарственных средств, противоопухолевая и антибактериальная терапия, клеточная фототерапия терапия, синтез имплантов [4]. Перспективным выглядит лигандизация нДА и их иммобилизация для получения экспериментальных образцов сополимеров с наноуглеродными частицами. Иммобилизованные наноалмазы можно будет использовать для удаления билирубина и других токсических метаболитов при гемоперфузии и плазмоперфузии. Для этого необходимо оценить биосовместимость наноалмазов, введенных в структуру полиакриламидного гидрогеля.

Цель работы - адаптировать методику получения сополимера полиакриламида с углеродными наночастицами и оценить гемосовместимость полученных образцов сорбентов.

Материал и методы исследования. В исследовании использовали углеродные наночастицы 4 модификаций. УДА-ЧОШ-СП – наноалмаз селективного окисления, сухой порошок черного цвета (количество окисляемых форм углерода 38,4%, степень окислительного разложения: 0,28; удельная поверхность: 399 м²/г; объем пор: 0,993 см³/г; удельная адсорбция потенциалопределяющих ионов: 0,485·10⁻³ мг-экв/г; функциональные поверхностные группы: CO₂H, CO₂R, CH_x, C₆H_x). УДА-СП и УДА-ГО-СП - наноалмаз глубокой очистки– сухой порошок серого цвета (содержание окисляемых форм углерода 1,2%; степень окислительного разложения: 0,98; удельная поверхность: 295 м²/г; объем пор: 0,84 см³/г; удельная адсорбция потенциалопределяющих ионов: 0,495·10⁻³ мг-экв/г; химические функциональные поверхностные группы: CO₂H, CO₂R, CH_x, C-N, C=N, C-O-O, OH, CO. Для получения сополимера и иммобилизации наноалмазов использовали классический метод радикальной полимеризации акриламида с N,N-метиленбисакриламидом [5].

Гемосовместимость определяли по степени гемолиза эритроцитов донорской крови после кратковременного контакта с сополимером. Степень гемолиза эритроцитов представляли в процентах относительно гемолиза 100 мкл цельной крови в 100 мкл дистиллированной воды. Гемолиз оценивали по оптической плотности плазмы крови (разведенной в 100 раз) при 540 нм. Эксперименты по оценке гемосовместимости проводили в двух модификациях. 1. Смешивали суспензию наноалмазов (10 мг/мл) с цельной кровью в равных объемах. Инкубировали при комнатной температуре 1, 30 и 60 минут. Затем центрифугировали и оценивали оптическую плотность надосадочной жидкости. 2. В емкость с гелем (2 мл), содержащим наноалмазы (10мг), вносили капельно 1 мл цельной крови доноров. После перфузии крови через полиакриламидную матрицу кровь собирали в чистую емкость для центрифугирования. Время контакта крови с полимером составляло 1-2 мин. Статистический анализ проводили методами непараметрической статистики, результаты описывали в виде медианы, 25 и 75 перцентилей.

Результаты и их обсуждение. Результаты показали 14,24[10,63;18,93]% гемолиза к 60-й минуте инкубации суспензии наноалмазов УДА-ЧОШ-СП, что связано, по-видимому, с наличием достаточно большого количества различных примесей в виде окисляемых форм углерода в составе этой марки наноалмазов. Значения гемолиза остальных наноалмазных суспензий было незначительным и составило от 0,5% до 1,8% (Таблица 1).

Таблица 1 - Процент гемолиза после контакта с крови и суспензии наноалмазов

Образец	Процент гемолиза, %		
	1 минута	30 минута	60 минута
УДА-ЧОШ-СП	20,61[18,74;22,15]	16,16[15,26;18,98]	14,24[10,63;18,93]
УДА-ГО-СП	0,40[0,34;0,56]*	0,51[0,43;0,59]*	0,54[0,42;0,69]*
УДА-СП	1,07[0,87; 1,20]*	4,9[2,13; 6,7]*	1,07[0,87; 1,20]*
УДА-СП(тип ζ+)	0,77[0,64;0,81]*	3,8[2,31;5,04]*	1,30[1,18;1,47]*
Контроль +ДВ	100	100	100
Контроль – ФР	0,43 [0,36;0,47]	0,43 [0,36;0,47]	0,43 [0,36;0,47]

Примечание: * – результаты достоверны ($p \leq 0,05$); ДВ – дистиллированная вода, ФР – физраствор.

Введение наноалмазов в полиакриламидную матрицу повышает гемосовместимость наноалмазных порошков, так как после перфузии крови максимальное значение 0,48 [0,42;0,53]% гемолиза отмечалось только для полиакриламидного гидрогеля без лиганда. Наноалмаз УДА-ГО-СП и УДА-СП показал низкие значения гемолиза и может быть перспективным лигандом для создания сорбентов (Таблица 2).

Таблица 2 - Процент гемолиза крови после контакта с полиакриламидным гелем, лигандизированным наноалмазами

Образец	Процент гемолиза, %
Контроль + (дист. вода)	100
УДА-ЧОШ-СП-ПААГ	0,38 [0,32;0,43]
УДА-ГО-СП-ПААГ	0,18 [0,12;0,25]
УДА-СП (тип ζ+)- ПААГ	0,14 [0,09;0,19]
УДА-СП - ПААГ	0,30 [0,26;0,37]
ПААГ	0,48 [0,42;0,53]

Примечание: * – результаты достоверны при $p \leq 0,05$

Выводы. Из полученных результатов можно сделать вывод о приемлемой гемосовместимости образцов наноалмазных порошков и о высокой гемосовместимости образцов сорбентов с нанокремнеземными алмазами. К перспективным образцам для создания сорбентов можно отнести образцы наноалмазов УДА-ГО-СП и УДА-СП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gleiter, H. Nanostructured materials: basic concepts and microstructure // ActaMaterialia. –2000. – Vol. 48, N 1. – P. 1 – 29.
2. Gharbi, N. Fullerene is a Powerful Antioxidant in Vivo with No Acute or Subacute Toxicity / N. Gharbi [et al.] // Nano Letters. – 2005. – Vol. 5, N 12. P. 2578–2585.

3. Tsai, L.W. Nanodiamonds for Medical Applications: Interaction with Blood in Vitro and in Vivo / L.-W. Tsai [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2016. – Vol. 17, N 7. – P. 2-17.

4. Turcheniuk, K., Mochalin, V.N Biomedical applications of nanodiamond / K. Turcheniuk, V. Mochalin, // Nanotechnology. – 2017. – Vol.28, N25. – P. 1-27.

5. ОФС 1.2.1.0023.15 Электрофорез в полиакриламидном геле / МЗ Российской Федерации, общая фармакопейная статья.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ И СРЕДНЕГО МОЗГА КРЫС ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА ФОНЕ ГИПОДИНАМИИ

Мамедова А.Е., Лелевич В.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Введение. Изучению дофаминергической системы мозга при различных типах алкогольной интоксикации посвящено множество научных работ. Степень выраженности изменений концентрации дофамина, его предшественников и метаболитов при алкоголизации зависит от дозы вводимого алкоголя, длительности введения, а также от времени экспозиции [2].

Многие научные данные указывают на возникновение нарушений в двигательной сфере при дисбалансе обмена биогенных аминов [3]. Их уровень является одним из показателей, которые отражают состояние нервных структур, так как выполняют медиаторную и гормональную функции, участвуют во множестве регуляторных процессов, в том числе регуляции моторного поведения.

По оценкам ВОЗ, у 60% населения Земли физическая активность ниже уровня, необходимого для поддержания и сохранения здоровья; смертность в результате малоподвижного образа жизни ежегодно составляет около 1,9 млн. человек [1]. Ввиду данных обстоятельств, очевидна необходимость изучения сочетанного действия алкогольной интоксикации и гиподинамии на организм человека.

Материал и методы. Эксперимент проводился на беспородных белых крысах самцах массой 180-200 г. Моделирование гиподинамии осуществлялось в соответствии с имеющимися аналогами путем помещения крыс в индивидуальные клетки-пеналы, ограничивающие их подвижность на сроки 7, 14 и 28 суток [3]. За 1 час до декапитации внутрибрюшинно вводился 25%-й раствор этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела. Контрольные животные (1-я группа) находилась в клетке с обычным

двигательным режимом, за 1 час до декапитации им внутривенно вводили эквивалентное количество 0,9%-ного раствора натрия хлорида.

Были сформированы следующие экспериментальные группы: 1-я – контроль, 2-я – гиподинамия 7 суток (ГД7), 3-я – гиподинамия 14 суток (ГД14), 4-я – гиподинамия 28 суток (ГД28), 5-я – острая алкогольная интоксикация (ОАИ), 6-я – гиподинамия 7 суток + ОАИ (ГД7+ОАИ), 7-я – гиподинамия 14 суток + ОАИ (ГД14+ОАИ), 8-я – гиподинамия 28 суток + ОАИ (ГД28+ОАИ). В каждой группе было по 8 животных. Все манипуляции выполнялись в соответствии с правилами использования лабораторных животных.

Определение содержания компонентов дофаминергической системы осуществлялось посредством предколонной ВЭЖХ прибором Agilent 1200. Было произведено определение следующих показателей: тирозина, дигидроксифенилаланина (ДОФА), дофамина, гомованилиновой кислоты (ГБК), 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), норадреналина, норметанефрина и 3-метокси-4-оксифенилэтиленгликоля (МОФЭГ). Значения в группах сравнивали с помощью ANOVA-теста Краскела-Уоллиса, с последующим попарным сравнением, с использованием критерия Манна-Уитни.

Результаты. После 28-суточной гиподинамии у крыс наблюдалась повышенная агрессия, которая была обусловлена сочетанием двух стрессовых факторов – гиподинамии и зоосоциальной изоляции. Движения у отдельных особей были неуверенные, сопровождающиеся покачиванием.

Гиподинамия сроком 7 суток (2-я группа) приводила к достоверному снижению концентрации тирозина и дофамина в среднем мозге по сравнению с контролем. При увеличении срока двигательной депривации до 14 суток (3-я группа) содержание тирозина по сравнению с контрольной и 2-й группой продолжало падать, при этом отмечалось увеличение уровня ДОФА по отношению к контролю и 2-й группе, а также дофамина по отношению ко 2-й группе. В 4-й группе (ГД 28 суток) концентрация тирозина ниже чем в контроле, но выше, чем в 3-й группе. В то же время уровень ДОФА и дофамина остается выше, чем во 2-й группе.

ОАИ (5-я группа) не приводила к статистически значимым изменениям в среднем мозге крыс.

Гиподинамия сроком 7 (6-я группа) и 14 суток (7-я группа) с последующей ОАИ не отличалась выраженностью метаболических сдвигов. Так, в обеих группах наблюдалось падение концентрации лишь тирозина по сравнению с контролем и 5-й группой.

На 28-е сутки двигательной депривации с последующей алкоголизацией (8-я группа) уровень тирозина остается низким по отношению к контролю, 4-й и 5-й группам, а содержание ДОФА в сравнении с теми же тремя группами возрастает. Кроме того, уровень МОФЭГ по сравнению с контрольными показателями падает.

В коре больших полушарий головного мозга крыс метаболические сдвиги практически во всех группах выражены в большей степени, чем в среднем мозге. При ГД сроком 7 суток (2-я группа) отмечается снижение концентрации тирозина и ДОФА по сравнению с контролем. При увеличении срока гиподинамии до 14 суток (3-я группа) наблюдается увеличение концентрации норметанефрина по отношению к контролю и 2-й группе, а также тирозина по сравнению со 2-й группой. При двигательной депривации сроком 28 суток (4-я группа) концентрация тирозина, ГВК и МОФЭГ статистически значимо ниже контрольных значений. Содержание ДОФА и норметанефрина при этом выше, чем во 2-й группе. По отношению к 3-й группе происходит повышение уровня ДОФА, но содержание ГВК, норметанефрина и МОФЭГ снижается.

При моделировании ОАИ (5-я группа) в коре больших полушарий мозга статистически значимых изменений не наблюдается.

Гиподинамия сроком 7 суток (6-я группа) с последующей ОАИ сопровождается падением в коре больших полушарий концентрации тирозина, ДОФА и норадреналина по сравнению с контролем, а также уровня ДОФА по отношению к 5-й группе (ОАИ). При более длительном сроке гиподинамии (ГД14+ОАИ, 7-я группа) наблюдается нормализация всех показателей, кроме тирозина, уровень которого остается низким. Содержание ДОФА ниже по сравнению с 5-й группой.

Наиболее выраженные изменения наблюдаются при двигательной депривации сроком 28 суток с последующей ОАИ. По сравнению с контролем наблюдается повышение 5 показателей: ДОФА, дофамина, ДОФУК, норадреналина и норметанефрина. Уровень тирозина, дофамина, ГВК, ДОФУК, норадреналина, норметанефрина и МОФЭГ статистически значимо выше, чем в 4-й группе. Содержание ДОФА, дофамина, ГВК, ДОФУК, норадреналина и норметанефрина выше, чем при ОАИ (5-я группа). Данные изменения говорят об увеличении оборота дофамина по двум причинам: за счет активации дофаминергической системы, а также за счет увеличения синтеза норадреналина из дофамина.

Стоит отметить, что для изученных нами отделов мозга при гиподинамии сроком 28 суток с последующей ОАИ изменения более выражены в коре больших полушарий мозга крыс, чем в среднем мозге. В коре происходит повышение концентрации ДОФА, дофамина, ДОФУК, норадреналина и норметанефрина, в то время как в среднем мозге наблюдается лишь накопление ДОФА и падение концентрации МОФЭГ. В целом, это говорит об активации мезокортикального дофаминергического пути, тела нейронов которого располагаются в среднем мозге, а отростки этих нейронов достигают коры. Согласно источникам, мезокортикальный тракт отвечает за процессы обучения, памяти, внимания, мотивации и эмоциональных реакций [4].

Выводы. 1. Острая алкогольная интоксикация приводит к изменению содержания дофамина и его метаболитов только при двигательной депривации на более поздних сроках (28 суток).

2. В коре головного мозга крыс при ОАИ на фоне гиподинамии сроком 28 суток происходит увеличение оборота дофамина, о чем свидетельствует повышение концентрации самого дофамина, а также его предшественников и метаболитов.

3. Острая алкогольная интоксикация на фоне гиподинамии сопровождается замедлением синтеза дофамина в среднем мозге.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амлаев, К. Р. гиподинамия: как переломить ситуацию. Современные рекомендации по планированию физической активности / К. Р. Амлаев, С. М. Койчуева и др. // Известия самарского научного центра российской академии наук. – 2012. – Т. 14, №5-2. – С. 518-522.

2. Лелевич, С. В. Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации: монография / С. В. Лелевич. – Гродно: ГрГМУ, 2015. – 252 с.

3. Федоров, И. В. Проблемы космической биологии. Обмен веществ при гиподинамии / И. В. Федоров. – М.: Наука, 1982. – Т. 44. – 254 с.

4. Ayano, G. Dopamin: receptors, functions, synthesis, pathways, locations and mental disorders / G. Ayano // J Ment Disord Treat. – 2016. – Vol.2, iss. 2. – 4 p.

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ N-АРАХИДОНОЛАМИНОФЕНОЛА И БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

**Марцинкевич А.Ф., Коневалова Н.Ю., Фомченко Г.Н.,
Козловская С.П., Телепнева Е.Ю., Куликов В.А., Орлова Л.Г.,
Буянова С.В., Гребенников И.Н.**

*УО «Витебский государственный медицинский университет»,
г. Витебск, Республика Беларусь*

История медицинского применения парацетамола насчитывает более столетия и начинается в 1886 году [1]. За прошедшее время парацетамол (пара-ацетоаминофенол, ацетаминофен) уверенно зарекомендовал себя как мощное антипиретическое и анальгетическое средство – количество торговых наименований достигает нескольких сотен, он включен как в перечень основных лекарственных препаратов ВОЗ, так и в аналогичные перечни РФ и РБ. Вместе с тем, парадоксальным является то, что, несмотря на многократные и хорошо воспроизводимые исследования эффективности и безопасности, точный механизм действия парацетамола до сих пор остается неясным.

Традиционно ацетаминофен относят к группе нестероидных лекарственных средств, что, по сути, является неверным – биологической активности по отношению к любой из типов циклооксигеназ показано не было, а периферическое противовоспалительное действие выражено крайне слабо. Были предприняты попытки объяснить действие парацетамола посредством ингибирования ЦОГ-3, якобы локализованной в центральной нервной системе, которые не завершились успехом, так как существование циклооксигеназы третьего типа у *Homo sapiens* подтверждено не было.

В дальнейшем объяснение фармакологических эффектов ацетаминофена опиралось на его активный метаболит – N-арахидоноиламинофенол (AM404), структурно схожий с эндогенным каннабиноидом, анандамидом (арахидоноилэтаноламидом), который посредством активации каннабиноидных CB₁-рецепторов играет важную роль в восприятии боли.

Несмотря на близость топологии молекулярной структуры AM404 не способен напрямую активировать CB₁-рецепторы, поэтому до последнего времени лидировала гипотеза, согласно которой действие AM404 опосредовано ингибированием амидогидролазы жирных кислот (*англ.* fatty acid amido hydrolase, FAAH). Предполагалось, что обратный захват анандамида происходит путем простой диффузии, скорость которой зависит от интенсивности гидролитического расщепления при помощи FAAH. Однако существуют аргументы, ставящие указанный механизм под сомнение: в одном из исследований [2] было показано, что интернализация анандамида является процессом, независимым от FAAH, что косвенно указывает на существование активных переносчиков, присутствие которых вскоре было подтверждено.

Одним из таких переносчиков является белок, связывающий жирные кислоты (*англ.* fatty-acid-binding proteins, FABP) [3], осуществляющий обратный транспорт анандамида из синаптической щели. Теоретически, ингибирование FABP при взаимодействии с N-арахидоноиламинофенолом может объяснить некоторые из фармакологических эффектов ацетаминофена, однако таких сведений в доступной научной литературе найдено не было.

Вместе с тем, в открытых источниках существует компьютерная модель структуры FABP в комплексе с анандамидом [4], доступность которой и послужила предпосылкой для настоящего исследования.

Таким образом целью данной работы было молекулярное моделирование взаимодействия N-арахидоноиламинофенола и белка, связывающего жирные кислоты.

В ходе исследования была использована рентгеноструктурная модель белка, связывающего жирные кислоты, полученная из Protein Data Bank [4]. Молекулярное моделирование связывания FABP и лиганда выполняли с помощью консольной утилиты AutoDockVina, расчет

характеристик фармакофора произведен в LigandScout. В качестве лигандов были проанализированы AM404, анандамид и 2-арахидоноилглицерол (2-AG), в качестве внутреннего стандарта использовалась молекула арахидоновой кислоты и парацетамола. Статистическую обработку полученных результатов выполняли при помощи пакета прикладных программ R. Различия считали статистически значимыми при p -значении $< 0,05$.

В ходе исследования было показано, что энергия образования комплексов (величина, обратная стабильности) убывает в следующем ряду: “Ацетаминофен” $>$ “Арахидоновая кислота” $>$ “Анандамид” $>$ “2-AG” $>$ “AM404”.

Таким образом, наиболее прочную связь с FABP образует AM404 (примечательно, что стабильность данного комплекса даже выше, чем комплекса с нативным лигандом), а наименее устойчивым оказался комплекс с внутренним стандартом – ацетаминофеном.

Аффинность всех перечисленных лигандов по отношению к FABP статистически значимо отличалась друг от друга, за исключением 2-AG и анандамида (p -значение = 0,0587).

Указанные результаты подтверждают возможность образование прочного комплекса “FABP-AM404”, однако не дают оснований для каких-либо утверждений относительно подавления активности транспортера – теоретически, высокое сродство FABP к AM404 может указывать на его интенсивный трансмембранный перенос. Таким образом, следующим этапом исследования было моделирование фармакофора – характеристика пространственного и электронного строения активного центра FABP, отвечающего за связывание лиганда (рисунок 1).

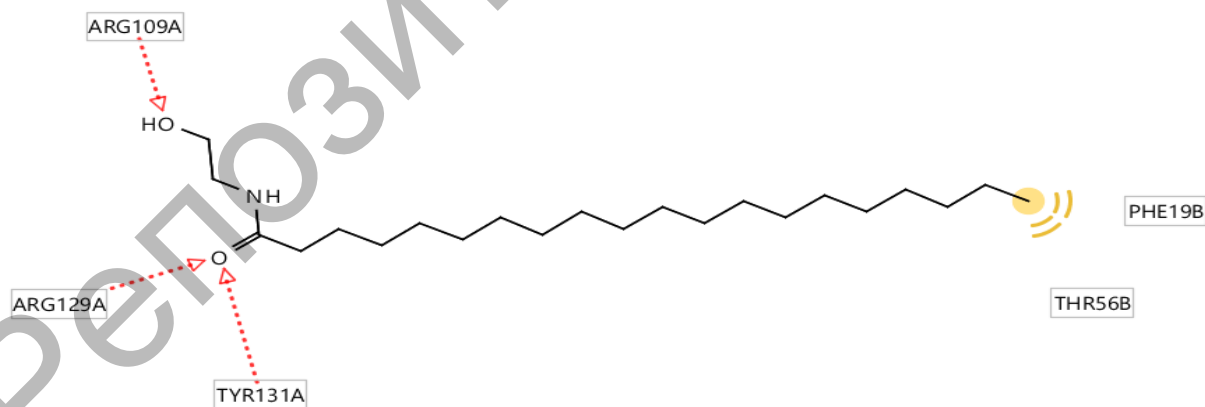


Рисунок 1 -Строение фармакофора для нативного лиганда, анандамида

Исходя из полученных результатов видно, что в связывании лиганда участвуют обе полипептидные цепи, фиксирование анандамида за счет гидрофобных взаимодействий осуществляется аминокислотными остатками В-цепи (Phe19B и Thr56B), а боковые группы аминокислот А-

цепи (Arg109A, Arg129A и Tyr131A) формируют водородные связи. Вместе с тем, фармакофор, полученный для комплекса “FABP-AM404” имеет кардинально иное строение (рисунок 2).

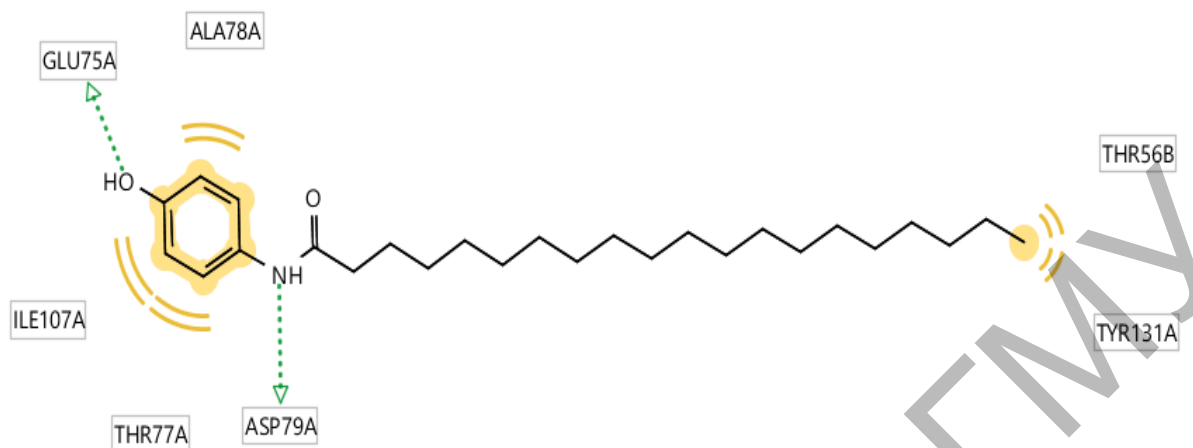


Рисунок 2 - Строение фармакофора для метаболита ацетаминофена, AM404

Мозаика функциональных групп, участвующих в связывании AM404 разительно отличается - схожесть присутствует только лишь в присутствии остатка треонина-56 из полипептидной цепи В. Как и в случае с анандамидом он принимает участие в фиксировании жирнокислотного остатка, однако наряду с ним гидрофобный контакт осуществляется и с Tyr131A, который в случае анандамида образовывал водородную связь с атомом кислорода амидной группы. Также следует отметить, что в фармакофоре для AM404 выявлена дополнительная локация для гидрофобного взаимодействия, а в образовании водородных связей участвуют иные аминокислотные остатки.

Таким образом, учитывая высокую прочность комплекса “FABP-AM404” и иную картину межмолекулярных взаимодействий, существуют определенные основания предположить, что связывание N-арахидоноиламинофенола с белком, переносящим жирные кислоты, приведет к ингибированию последнего.

Отдельно хотелось бы отметить, что настоящее исследование, имея теоретический характер, требует дополнительного эмпирического подтверждения, но может лечь в основу для создания новых лекарственных веществ, осуществляющих регуляцию высвобождения эндогенных каннабиноидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bertolini, A. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug / A. Bertolini [et al.] // CNS Drug Reviews. – 2007. – V. 12. – P. 250-275.
2. Fegley, D. Anandamide transport is independent of fatty-acid amide hydrolase activity and is blocked by the hydrolysis-resistant inhibitor AM1172 /

D. Fegley [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2004. – V. 101, №23. – P. 8756-8761.

3. Kaczocha, M. Identification of intracellular carriers for the endocannabinoid anandamide / M. Kaczocha, S. T. Glaser, D. G. Deutsch // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2009. – № 106 (15). – P. 6375–6380.

4. AZR – Human epidermal fatty acid-binding protein (FABP5) in complex with the endocannabinoid anandamide [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.rcsb.org/structure/4AZR>. – Date of access: 01.04.2021.

АРОМАТИЧЕСКИЕ АМИНОКИСЛОТЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ВОЗМОЖНЫХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРИ ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Мотылевич Ж.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Цель исследования – оценка ароматических аминокислот и некоторых их производных в качестве возможных диагностических маркеров при опухолях молочной железы. Предмет исследования – ароматические аминокислоты и их метаболиты. Объект исследования – плазма крови и моча практически здоровых лиц (14 человек), моча пациенток с доброкачественными опухолями молочной железы [14]. Высокий уровень заболеваемости и широкая распространенность опухолей данной локализации делает актуальной проблему поиска диагностических показателей особенно для разграничения доброкачественных и злокачественных опухолей. Изучение взаимосвязи между важнейшими метаболитами обмена фенилаланина и другими компонентами пула свободных аминокислот при опухолевом росте до сих пор не проводилось, хотя именно такой комплексный подход может позволить повысить эффективность диагностики. Несмотря на то, что уровень отдельных метаболитов аминокислот в организме человека и животных был относительно изучен, в настоящее время имеются только отдельные данные об уровнях ароматических аминокислот в биологических средах при различных стадиях опухолевого роста [1,2,4]. Полученные результаты косвенно свидетельствуют о возможном использовании уровней ароматических аминокислот, или их отдельных метаболитов в качестве диагностических маркеров. В работе использованы оригинальные модификации методов определения ароматических аминокислот и продуктов превращения фенилаланина у практически здоровых лиц и у пациенток с фибroadеномой молочной железы [3].

В результате проведенных исследований было установлено, что уровень фенилацетата в моче при опухолевом росте имеет тенденцию к

снижению. Соотношение уровней фенилацетата и глутамина в моче позволяет разграничивать практически здоровых лиц и пациентов с опухолями молочной железы. Сдвиги уровней ароматических аминокислот и метаболитов фенилаланина в моче, а также их соотношений сохраняются через 10 сут после операции. В качестве контрольной группы обследованы 14 практически здоровых женщин (по данным доступной медицинской документации) в возрасте 44 (40-50) лет. Пациентки имели преимущественно нормальную массу тела – индекс массы тела равнялся 22,1 (20,0-24,3) кг/м² в группе.

Для всех исследованных показателей определяли базовые параметры описательной статистики. Для сравнения групп использовали медианный тест Манна-Уитни. Корреляционные связи между определенными переменными в пределах контрольной группы определяли путем построения корреляционных матриц Пирсона. Анализ данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q).

Результаты. При поступлении у пациенток с фиброаденомами молочной железы наблюдалась явная тенденция к гипераминоацидурии. После операции выраженность гипераминоацидурии у пациенток с фиброаденомой молочной железы сохранялась. Уровень фенилацетата в моче оставался сниженным. Но, как и при поступлении, повышенными были уровни ароматических аминокислот. После операции распределение уровней фенилацетилглутамина в моче у пациенток с фиброаденомой по прежнему отличалось от нормального, для фенилацетата, глутамина и ароматических аминокислот это отличие исчезало.

Таблица 1 - Соотношения уровней аминокислот и метаболитов фенилаланина в моче пациенток с доброкачественной опухолью молочной железы, до операции, мкМ, медиана (верхняя / нижняя квартиль)

	Контроль	Фиброаденома
PAG/PAC	42,7 (28,0 / 54,8)	107 (42,5 / 157)
PAG/ <u>Gln</u>	16,0 (11,6 / 23,9)	1,2 (1,11 / 1,3)*
PAC/ <u>Gln</u>	0,310 (0,242 / 0,745)	0,018 (0,0115 / 0,026)*
PAG/ <u>Phe</u>	74,0 (64,3 / 98,8)	6,3 (5,63 / 10,5)*
<u>Phe/Gln</u>	0,222 (0,181 / 0,301)	0,18 (0,146 / 0,18)

* — p<0,05 по отношению к контролю (тест Манна-Уитни)

Таблица 2 - Соотношения уровней аминокислот и метаболитов фенилаланина в моче пациенток с доброкачественной опухолью молочной железы без учета сроков наблюдения, мкМ, медиана (верхняя / нижняя квартиль).

	Контроль	Доброкачественная опухоль
PAG/PAC	43,7 (31,6 / 54,8)	86,4 (42,5 / 154)
PAG/Gln	16,0 (11,6 / 23,9)	1,13 (0,99 / 1,4)*
PAC/Gln	0,310 (0,242 / 0,745)	0,0206 (0,0111 / 0,031)*
PAG/Phe	74,0 (64,3 / 98,8)	6,01 (5,09 / 7,3)*
Phe/Gln	0,222 (0,181 / 0,301)	0,184 (0,165 / 0,20)

* — $p < 0,05$ по отношению к контролю (тест Манна-Уитни)

Таким образом, уровни отдельных соединений (ароматических аминокислот и метаболитов фенилаланина, метаболически связанных с ними показателей), хотя и претерпевают изменения при опухолях молочной железы, но недостаточно информативны в качестве маркеров опухолевого роста либо динамики опухолевого процесса. Общей тенденцией, очевидно, является снижение уровня фенилацетата и повышение уровня фенилацетилглутамина в моче при опухолях молочной железы. В связи с этим, мы попытались оценить информативность индекса соотношения уровней этих соединений. Дополнительным преимуществом такого подхода может быть независимость этого показателя от общего уровня аминокислотурии и выделительной функции почек. Коэффициенты корреляции Пирсона между уровнями PAG и PAC внутри групп приведены в табл.1. Из этой таблицы видно, что в контроле уровни PAG и PAC коррелируют, и ни в одной из групп не отмечено достоверной отрицательной корреляции их уровней, поэтому можно ожидать, что факторы, влияющие на величину их соотношения, будут влиять только на вариабельность этого соотношения между группами, но не внутри групп.

После операции по поводу фиброаденомы описываемые индексы изменялись по направленности так же, как до операции. Индекс PAC/Gln снижался в наибольшей степени и все значения в группе пациенток были ниже любого в контроле. Так как во всех сроках наблюдения нами не было обнаружено принципиальных различий в направленности изменения показателей, мы попытались оценить достоверность изменений величины индексов на объединенной выборке, без учета сроков наблюдения (поступление, после операции).

Установлено, что при фиброаденомах молочной железы индексы PAG/Gln, PAC/Gln и PAG/Phe снижаются по отношению к контролю. Индекс PAG/PAC достоверно не изменялся (табл.2).

Таким образом, использование уровней фенилаланина, глутамина и метаболитов фенилаланина в моче для диагностики опухолевого процесса при фиброаденоме молочной железы возможно при условии корректного определения в моче глутамина, путем анализа соотношений концентраций этих соединений. Трудности при определении глутамина могут быть связаны с его неустойчивостью в водных растворах, что важно при заборе

мочи и пробоподготовке. При этом индекс PAc/Gln наиболее надежен для разграничения практически здоровых лиц и пациентов с опухолями.

Полученные нами данные о высокой информативности уровня глутамина в моче и его соотношений с другими соединениями согласуется с данными о важной роли глутамина для репрограммировании метаболизма в организме опухоленосителя [5].

Выводы. Анализ содержания ароматических аминокислот и метаболитов фенилаланина в моче у пациенток с фиброаденомой молочной железы выявил, что:

1. Индивидуальные уровни ароматических аминокислот в моче не претерпевают специфических изменений при опухолевом росте, хотя при фиброаденоме имеется тенденция к гипераминоацидурии.
2. Уровень фенилацетата в моче при опухолевом росте имеет тенденцию к снижению.
3. Соотношение уровней фенилацетилглутамина и фенилацетата, фенилацетата и глутамина, фенилацетилглутамина и глутамина в моче могут быть информативны при наличии опухолевого процесса в молочной железе.
4. Соотношение уровней фенилацетата и глутамина в моче позволяет разграничивать практически здоровых лиц и пациентов с опухолями молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Формирование аминокислотного пула плазмы крови больных на этапах оперативного лечения рака желудка / В.В. Кеда, К.Н. Угляница, Л.И. Нефёдов, В.Ю. Смирнов, А.В. Каравай, А.В. Муринов, Ю.Т. Щукевич, Г.Г. Божко, Н.М. Янчевский. – Материалы международной конференции, посвящённой 40-летию ГГМИ, Часть 1, Гродно, 1998, – С.31.

2. Состояние белкового обмена у больных колоректальным раком и его диагностическое значение для оценки степени тяжести заболевания / В.И. Жуков [и др] // Вісник проблем біології та медицини. – 2011. – Вип. 3, т.3. – С. 60–65.

3. Методика определения свободных аминокислот и их производных в тканях и биологических жидкостях человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / Е.М. Дорошенко, Л.И. Нефедов, А.А. Глазев // МВИ. МН 806-98. Утв. БелГИМ, 2008.

4. A mixture of amino acids and other small molecules present in the serum suppresses the growth of murine and human tumors in vivo / G. Kulcsar [et al] // Int. J. Cancer. – 2013. – V.132, N. 5. – P. 1213–1221. 11. 30

5. Key roles of glutamine pathways in reprogramming the cancer metabolism / K.P. Michalak, A. Mackovska-Kedziora, B. Sobolewski, P. Wozniak // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2015. – Article ID 964321. – 14p.

НОВЫЕ ФУНКЦИИ ГЛИЦИН N-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ.

Наумов А.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь

В этиологии многих заболеваний ведущую роль играет изменения эпигенома [11,12,13]. Формирование последнего зависит от активности процессов транسمетилирования цитозина в промоторах генов и определённых остатков лизина и аргинина в гистонах [10].

Глицин N-метилтрансфераза (GNMT; EC 2.1.1.20) самая распространённая метилтрансфераза печени участвует в реакции переноса метильной группы от S-аденозилметионина (SAM) к глицину в результате образуется саркозин и S-аденозилгомоцистеин (SAH), кроме того GNMT связывает 5-метилтетрагидрофолат полиглутамат – донор метильной группы в реакции реметилирования гомоцистеина [10]. Кстати, связывание фолата ингибирует его ферментативную активность [7]. Долгое время функция этого фермента оставалась не вполне понятной, идущей вразрез с метаболической логикой – снижение уровня важнейшего донора метильных групп – SAM в реакции синтеза саркозина из глицина [10].

Больше всего фермента в перипортальных областях печени, проксимальных извитых канальцах почек, в железистых клетках поджелудочной и слюнных желёз, в ткани простаты, в эпителии тонкого кишечника и ткани головного мозга [4,8].

Моделирование аллоксанового диабета, либо голодание повышает экспрессию фермента в ткани печени от 2 до 65 раз у разных видов животных. Показано, что глюкагон, действуя посредством активации сигнальной цепочки – рецептор → цАМФ → PKA, – в результате фосфорилирует и активирует фермент [8].

Было установлено, что экспрессия GNMT достаточно активно происходит в ткани мозга, а у GNMT-/- нокаут мышей отмечают гиперактивность и шизо-подобное поведение, рост активности *катехол-O-метилтрансферазы*, *фосфоэтаноламин метилтрансферазы*, изменения активности NMDA рецепторов, снижение экспрессии рецепторов серотонина – 5-HT_{2B} [3].

Удаление у животных гена GNMT сопровождается развитием хронических гепатитов, гликогеноза, фиброза печени. Например, в работах группы Chen YA [1] показано, что фермент в виде мономера транслоцируется в ядро клеток печени, связывается с промотором генов, кодирующих Nrf2 и PXR и значительно подавляет нефротоксичность бензо(а)пирена и афлатоксина А). Причём, GNMT в форме мономера/димера не имеет ни ферментативной, ни фолат-связывающей активности, но при этом резко возрастает уровень метионина, в ~35 раз увеличивается концентрация SAM и в ~100 раз соотношение SAM/SAH в печени животных, при неизменном уровне глутатиона. Кроме того,

высокая концентрация SAM снижает уровень цитохромов CYP2E171 и CYP3A72 и увеличивает (в 4-6-раз) CYP4A73 [1]. Как известно, эти цитохромы семейства CYP450s участвуют в метаболизме липидов и детоксификации ксенобиотиков.

GNMT является регулятором клеточной пролиферации – эффект также не зависит от его ферментативной активности. Транслоцируясь в ядро фермент подавляет рост различных линий раковых клеток, активируя экспрессию белков, индуцирующих апоптоз. Интересно, что высокий уровень GNMT при регенерации печени не даёт цитотоксичного эффекта [2].

Существуют несколько метаболических механизмов подавления пролиферации раковых клеток непосредственно зависящий от GNMT: а) SAM важный субстрат синтеза полиаминов в которых остро нуждаются раковые клетки (используют более 70% SAM). Низкий уровень белка GNMT в тканях опухолей служит именно причиной высокой концентрации SAM [2]; б) ограничение биодоступности Gly (трансформация в саркозин) для раковых клеток. Как известно в раковых клетках очень высока активность глицин расщепляющей системы в митохондриях [9].

Показано, что низкая активности *глицин N-метилтрансферазы* (GNMT) – характерный признак неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD) и гепатоцеллюлярной карциномы (HCC) [6]. В эксперименте у мышей, лишённых гена GNMT развивается стеатоз печени и HCC через 3 и 8 месяцев, соответственно [5]. Ограничение метионина в рационе мышей этой модели – нормализовывало уровень SAM и фенотип печени [3].

У GNMT-/- нокаут мышей происходит инфильтрация печени макрофагами на фоне низкой экспрессии провоспалительных цитокинов. Это связано с низкой активностью рецепторов AhR (*рецепторов ароматических углеводов*), кстати, участвующих в регуляции экспрессии цитохромов P450. Отсутствие AhR создаёт у мышей фенотип, характерный GNMT-/- нокаут животным. Метаболиты триптофана (Trp) являются активным лигандами рецептора, а отсутствие GNMT резко снижает экспрессию скорости лимитирующих ферментов кинуренинового пути – *триптофан 2,3-диоксигеназы-2* (TDO-2) и *индоламин 2,3-диоксигеназы 2* (IDO2) и подавляет метаболизм Trp и никотинамида. Из Trp вначале синтезируется N-формилкинуренин, которому требуется тетрагидрофолат (THF) как акцептор муравьиной кислоты при синтезе кинуренина. Избыток SAM ограничивает метаболический поток через *метионинсинтазу* и ограничивает использование одноуглеродных компонентов, что ведёт к накоплению формилкинуренина. Ограничение Met в питании животных, как считают авторы работы [3], восстанавливает реметилирование гомоцистеина [10], что высвобождает THF для формилкинуренина. Следовательно, GNMT либо эпигенетически, либо действуя непосредственно (связывание с промоторами генов на ДНК) оказывает влияние на метаболизм Trp, что играет важную роль в

регуляции иммунологических процессов, участвующих в репарации печени, развитии фиброза и гепатоцеллюлярной карциномы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chang MM, et al. Glycine N-methyltransferase inhibits aristolochic acid nephropathy by increasing CYP3A44 and decreasing NQO1 expression in female mouse hepatocytes. // *Sci Rep.* – 2018, - 8(1), - p. 6960.
2. DebRoy S. et al. A novel tumor suppressor function of glycine N-methyltransferase is independent of its catalytic activity but requires nuclear localization. // *PLoS One.* 2013, - 8(7), - p.70062.
3. Eudy BJ, et al. Targeted and untargeted metabolomics provide insight into the consequences of glycine-N-methyltransferase deficiency including the novel finding of defective immune function. // *Physiol Rep.* – 2020. - 8(18), - p. 14576.
4. Luka, Z., et al. Glycine N-methyltransferase and regulation of S-adenosylmethionine levels. // *J. Biol. Chem.* – 2009, - 284, - p. 22507–22511.
5. Martinez-Chantar M.L., et al. Loss of the glycine N-methyltransferase gene leads to steatosis and hepatocellular carcinoma in mice. // *Hepatology,* - 2008, - 47, - p. 1191–1199.
6. Martinez-Una M., et al. S-Adenosylmethionine increases circulating very-low density lipoprotein clearance in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* - 2015, - 62, - p.673–681.
7. Wagner C, Briggs WT, Cook RJ. Inhibition of glycine N-methyltransferase activity by folate derivatives: implications for regulation of methyl group metabolism. // *Biochem Biophys Res Commun.* - 1985; - 127 (3), - p. 746-52.
8. Yeo EJ, Wagner C. Tissue distribution of glycine N-methyltransferase, a major folate-binding protein of liver. // *PNAS,* - 1994, - 91 (1), - p. 210-214.
9. Zhang WC, et al. Glycine decarboxylase activity drives non-small cell lung cancer tumor-initiating cells and tumorigenesis. // *Cell,* - 2012, - 148, - p. 259-272.
10. Наумов А.В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы. / Минск: Профессиональные издания, 2013. 312 с.
11. Наумов А.В., Разводовский Ю.Е. Роль процессов метилирования в этиологии и патогенезе шизофрении. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* - 2009. - Т. 109. - № 8. - С. 91-98.
12. Наумов А.В., Разводовский Ю.Е. Роль процессов метилирования в этиологии и патогенезе болезни Альцгеймера. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2008, - Т. 108. - № 5, - С. 99-104.
13. Плоцкий А.Р., Егорова Т.Ю., Наумов А.В. Гомоцистеин и пороки развития плода. // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* - 2007. - № 1 (17). - с. 167-170.

СЕРОСОДЕРЖАЩИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ У ЖЕНЩИН С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Наумов А.В.¹, Колбасова Е.А.²

¹ УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно,

² УО «Витебский государственный медицинский университет»,
г. Витебск, Республика Беларусь

Нарушения аминокислотного обмена вызывают у людей различные патологические состояния [2,8,9]. В литературе представлены данные о содержании серосодержащих аминокислот у женщин при физиологическом и осложненном течении беременности и родов, при эндокринном бесплодии у женщин с метаболическим синдромом [4,5,13]. Имеются данные об изменениях уровня гомоцистеина (Нсу) и его метаболитов при сдвигах гормонального статуса у женщин при беременности [3]. Известно, что снижение уровня эстрогенов в период климакса является причиной повышенного риска развития сердечно-сосудистой патологии [6,14]. У животных с удалёнными яичниками наблюдается высокий уровень Нсу, глюкозы, инсулина, малонового диальдегида и снижение антиоксидантной защиты [1].

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, получается из Met и ввиду своей цитотоксичности быстро метаболизируется в двух метаболических процессах – реметилировании и транссульфурировании. При реметилировании Нсу превращается обратно в Met, при участии ферментов, использующих витамины В₂, В₉, В₁₂, U и производное холина – бетаин [12]. Благодаря транссульфурированию с участием двух гемсодержащих и В₆- и Zn²⁺- зависимых ферментов – *цистатионин-β-ситазы* и *цистатионин-γ-лиазы* – превращается в цистатионин, Cys, α-кетобутират, эндогенный сероводород, пируват, гомосерин и аммиак [8]. Многие патологические процессы при ННсу не связаны непосредственно с Нсу, а являются следствием его регуляторной активности [9,10]. Например, установлено, что S-аденозилгомоцистеин (SAH, продукт реакций трансметилического метилирования) накапливается пропорционально Нсу и является ингибитором трансметилаз, т.е. вмешивается в формирование эпигенома [8], Нсу запускает воспалительный ответ в макрофагах путём ингибирования выработки *цистатионин-γ-лиазой* эндогенного сероводорода, что связано с гиперметилическим метилированием промотора гена CSE [7]. Нсу подавляет активность и экспрессию также фермента транссульфурирования – CBS, что увеличивает концентрацию Cys, Нсу и снижает уровень антиоксидантов – глутатиона и H₂S [8].

Цель исследования – изучить показатели концентраций серосодержащих аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови у женщин с хирургической и естественной менопаузой. Исследования проводились на HPLC Agilent по ранее разработанному методу [11].

Установлено, что у женщин с хирургической менопаузой медианное значение показателей Hcy, Cys, цистеинилглицина выше, чем у женщин с естественной менопаузой и в 2,2, 2,0 и 1,8 раза, соответственно, выше, чем у пациенток контрольной группы ($p < 0,05$) (Табл. 1).

Это свидетельствует о нарушениях процессов метаболизма серосодержащих аминокислот в условиях дефицита эстрогенов. Хирургическое выключение функции яичников сопровождалось достоверно большей степенью нарушения метаболизма Hcy по сравнению с естественным угасанием функции яичников.

Таблица 1 – Содержание серосодержащих аминокислот и их производных в сыворотке крови у обследованных женщин (Me (25%; 75%))

Показатели мкмоль/л	Группы обследованных женщин		
	I группа (n=93) женщины с хирургической менопаузой	II группа (n=68) женщин с естественной менопаузой	контрольная группа (n=31)
Гомоцистеин (Hcy)	9,39 (7, 47; 12,14)* **	6,13 (4,8; 8,67) *	4,35 (3,47; 5,76)
Цистеин (Cys)	150,12 (125, 11; 203,62)* **	124,55 (71,89; 165,3)*	73,88 (63,64; 103,39)
Цистеинилглицин (CysGly)	82,34 (65, 91; 99,61)* **	63,26 (42,0; 92,28)*	44,58 (34,83; 54,30)
Глутатион (GSH)	3,99 (2, 76; 5,26)* **	3,91 (2,93; 5,55)*	4,75 (3,60; 6,25)

Примечание – P – вероятность справедливости нулевой гипотезы:

* – при сравнении с контрольной группой (U-критерий Манна-Уитни);

** – при сравнении со II группой (U-критерий Манна-Уитни).

Выводы:

1. У женщин с хирургической и естественной менопаузой по сравнению с женщинами пременопаузального возраста отмечается статистически достоверное увеличение концентрации Hcy, Cys, Cys-Gly и уменьшение концентрации глутатиона, свидетельствующее о развитии процессов свободнорадикального окисления и оксидантного стресса в условиях дефицита эстрогенов.

2. Впервые показано, что для оценки уровня оксидантного стресса можно использовать уровень цистеинил-глицина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abbas A.M., Elsamanoudy A.Z. Effects of 17 β -estradiol and antioxidant administration on oxidative stress and insulin resistance in ovariectomized rats. / Can J Physiol Pharmacol. 2011, - 89(7), - p. 497-504.

2. Снежицкий В.А., et al. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии: монография. // под общей ред. В.А. Снежицкого. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – 292 с.

3. Ганчар Е.П., Кажина М.В., Наумов А.В. Потенциальная роль таурина в условиях метаболического синдрома. / Медицинская панорама. 2013. - № 6. - С. 67-69.

4. Ганчар, Е. П. Уровень свободных аминокислот и их производных в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста, страдающих метаболическим синдромом / Е. П. Ганчар, М. В. Кажина // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. - № 3. - С. 66-70

5. Кеда Л.Н., Наумов А.В., Смирнов В.Ю. Возможности прогнозирования врожденных пороков развития и хромосомных нарушений у плода на основании определения уровней свободных аминокислот и их азот-содержащих производных в плазме крови беременных женщин. // Проблемы здоровья и экологии, - 2020, - № 3 (65). - с. 152-158.

6. Колбасова Е.А. Сравнительная клиничко-гормональная характеристика состояния здоровья и качество жизни женщин с хирургической и естественной менопаузой / Е. А. Колбасова, Н. И. Киселева, И. М. Арестова // Вестник Витебского государственного медицинского университета. - 2014. - Т. 13, № 2. - С. 78-86.

7. Конюх Е.А., Наумов А.В., Парамонова Н.С. Гомоцистеин: роль в развитии и прогрессировании хронической болезни почек. // Нефрология. - 2011. - Т. 15.- № 3. - С. 18-5.

8. Наумов А.В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы., Минск: Профессиональные издания, 2013. 312 с.

9. Наумов А.В., et al. Гомоцистеин – важный диагностический и прогностический фактор. // В сб. «Патогенез социально значимых заболеваний человека», Минск БГМУ, - 2010, - с. 33 – 36.

10. Наумов А.В., Разводовский Ю.Е. Роль процессов метилирования в этиологии и патогенезе болезни Альцгеймера. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2008. - Т. 108. - № 5. - С. 99-104.

11. Наумов, А.В. Определение гомоцистеина методом ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией в микрообъемах биологических жидкостей / А.В. Наумов, Е.М. Дорошенко // Аналитика РБ -2010: сб. тез. докл. Респ. науч. конф. по анал. с междунар. участием, г. Минск, 14-15 мая 2010. -Минск, - 2010. - С. 138.

12. Наумов, А.В. Три пути реметилирования гомоцистеина / А.В. Наумов, И.В. Данильчик, Ю.В. Сарана // Журнал Гродненского государственного медицинского университета.- 2016.- № 2.- С.27-32.

13. Плоцкий А.Р., Егорова Т.Ю., Наумов АВ. Содержание гомоцистеина у беременных и диагностика пороков развития плода. // Здравоохранение, - 2007, - № 11, - с. 76-79.

14. Янушко Т.В. Взаимосвязь физиологических изменений уровня гомоцистеина и его метаболитов со сдвигами в гормональном статусе у женщин / Т.В. Янушко, Т.Ю. Егорова, В.Р. Шулика, А.В. Наумов. //

ВЗАИМОСВЯЗЬ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА И АМИНОКИСЛОТНОГО ФОНДА ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МЕТРОНИДАЗОЛА

Николаева И.В., Смирнов В.Ю., Шейбак Л.Н., Шейбак В.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет».

г. Гродно, Республика Беларусь

Метронидазол – антимикробный препарат широкого спектра действия группы 5-нитроимидазола, используется для системного лечения инфекций, вызванных облигатными анаэробными бактериями (*Clostridium*, *Bacteroides*, *Peptococcus* *Peptostreptococcus*), факультативными анаэробами и микроаэрофилами (*Gardnerella*, *Helicobacter*), а также простейшими (*Trichomonas* spp., *Entamoeba* *hystolytica*, *Lambllia* *intestinalis*). Метронидазол выводится главным образом почками, но 6-15% от введенной дозы в неизменном виде выводится с желчью и фекалиями [1].

Количественный и качественный дисбаланс таксономического состава кишечной флоры, обозначаемый как «дисбактериоз», оказывает влияние на процессы связанные с поражением печени, воспалительными заболеваниями кишечника, синдромом раздраженного кишечника, и многими другими [2, 3].

Роль микробиоты в системном метаболизме остается в значительной степени неизученной. Однако исследования последних лет показывают, что микрофлора кишечника участвует в синтезе витаминов и аминокислот, катаболизме макромолекул, обеспечении энтероцитов энергией, метаболизме лекарств и токсинов в печени, и сохранении целостности кишечного барьера [4].

Печень – центральный орган метаболизма, основное место обмена аминокислот и синтеза белков плазмы крови. В печень свободные аминокислоты после гидролиза пищевых белков поступают по воротной вене из тонкого кишечника, а также по венозной сети из толстого кишечника. В частности, печень модулирует состав микробиоты кишечника, выполняя множество функций и участвуя в энтерогепатической циркуляции, которая отвечает за чувствительность к конечным продуктам кишечных бактерий и питательным веществам, получаемым через воротную вену [5-6]. Образующиеся при катаболизме аминокислот микрофлорой токсические вещества также попадают в организм через печень, что позволяет утверждать о тесной морфофункциональной связи кишечник-печень, оказывающей влияние на гомеостаз всего организма.

Целью исследования явилась определение структуры микробиоценоза толстого кишечника и аминокислотного фонда печени при экспериментальном дисбиозе вызванном энтеральным 10-дневным введением метронидазола.

Объекты и методы исследования. Эксперименты были выполнены на белых беспородных крысах-самцах массой 120-180 г. Животные получали: контрольная (n=6) – энтерально 0,95% раствор хлорида натрия; вторая группа (n=7) – метронидозол 70 мг/кг массы тела внутрижелудочно в течении 10 дней. Через 24 ч после последнего введения животных декапитировали, асептически вскрывали брюшную полость, выделяли печень и толстый кишечник. Образцы толстого кишечника собирали в стерильные флакончики, в которых они немедленно доставлялись в бактериологическую лабораторию для бактериологического исследования пристеночной микробиоты по стандартной методике. Количественная и качественная идентификация свободных аминокислот и их дериватов в печени проводилась с помощью хроматографической системы Agilent 1100. Статистически значимыми считали различия между контрольной и опытной группами при значениях $p < 0,05$.

Анализ бактериологического исследования пристеночной микрофлоры толстого кишечника показал наличие выраженных изменений со стороны как анаэробного, так и аэробного компонентов кишечного биоценоза, по сравнению наблюдаемыми в контрольной группе животных. В муциновом слое статистически значимо увеличивается численность аэробной флоры (на 30%), за счет повышения количества лактозанегативных энтеробактерий (в 1,9 раза), эшерихий с нормальной ферментативной активностью (в 2,1 раза). У 100 % животных регистрировали наличие *Proteus vulgaris* в титре 10^5 , тогда как в контрольной группе данные микроорганизмы не были выявлены. Следует отметить, что внутрижелудочное введение метронидазола приводит к обеднению популяции молочнокислых бактерий: бифидобактерий, лактобактерий (на 12%), повышая содержание общего числа банальных анаэробов (клубридий и бактероидов) (на 11 %), в сравнении с контрольной группой. Изменяется соотношение между основными популяциями микроорганизмов: наблюдается обеднение популяции бифидобактерий (47% к 59%, соответственно) на фоне увеличения аэробных условно-патогенных лактозанегативных микроорганизмов (35% к 21% в контроле).

Проведенный анализ индивидуальных концентраций протеиногенных аминокислот и их азотсодержащих производных и метаболитов в ткани печени показал, что курсовое поступление метронидазола приводит к падению содержания заменимых аминокислот аргинина (на 55%, $p=0,007$), глицина (на 24%, $p=0,01$), аланина (на 44%, $p=0,004$), на фоне повышении количества серина (на 51%, $p=0,02$), лизина (на 57%, $p=0,004$). Одновременно регистрировали значимые изменения содержание

концентраций азотсодержащих производных аминокислот. Выше контрольных значений были концентрации таурина (в 3 раза, $p=0,03$) α -аминомасляной кислоты (в 6 раз, $p=0,003$), β -аминомасляной кислоты (на 17%), $p=0,03$), β -аланина (на 38%, $p=0,03$), фосфоэтаноламина (на 36%, $p=0,03$), на фоне падения концентрации цистатионина (на 54%, $p=0,03$). Вышеуказанные изменения свидетельствуют о нарушении функционирования ЦТК, субстраты которого являются ключевыми предшественниками в синтезе заменимых аминокислот. Снижение концентрации аргинина может указывать на снижение абсорбции в кишечнике орнитина и, главным образом, цитруллина, из которых образуется аргинин. Метаболизм серина тесно связан и обменом глицина, тогда как повышение содержания лизина указывает на его недостаточную утилизацию в тканях.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что курсовое 10-дневное энтеральное введение метронидазола приводит к микробному дисбалансу в пристеночной микрофлоре толстого кишечника, который характеризуется угнетением активности индигенного анаэробного компонента нормофлоры и ростом титра аэробных условно-патогенных энтеробактерий. Кроме того, на фоне снижения численности бифидобактерий наблюдается рост популяции банальных анаэробов (клостридий), которые являются основными продуцентами короткоцепочечных жирных кислот, поддерживающих энергетический статус и функционирование энтероцитов и гепатоцитов.

Поступление метронидазола в желудочно-кишечный тракт оказывает существенное воздействие на аминокислотный баланс клеток печени. Вероятно обусловленный изменением процессов пищеварения в желудочно-кишечном тракте, а также гидролизом собственных белков а, следовательно, гормональными и метаболическими сдвигами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Design, synthesis and molecular docking of salicylic acid derivatives containing metronidazole as a new class of antimicrobial agents. / Z.H Guo et al. // Bioorg Med Chem. – 2015. – Vol. 23, – №18. – P. 6148–56. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.07.075
2. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: What have we learnt in the past 10 years? / G.L Hold et al // J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, P. 1192 – 1210.
3. Commensal Clostridia: Leading players in the maintenance of gut homeostasis / L.R. Lopetuso et. al. // Gut. Pathog. – 2013. – Vol. 5, – P. 23 – 28.
4. Alcohol, liver disease and the gut microbiota / J.S. Bajaj et al. // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2019. – Vol. 16, – P. 235–246

5. Characterization of gut microbiota composition and functions in patients with chronic alcohol overconsumption / S.T. Bjørkhaug et al. // J. Gut Microbes. – 2019. – Vol. 20. – P. 1–13.

6. De Aguiar Vallim T. Q. / Pleiotropic roles of bile acids in metabolism // T. Q. Vallim, E. J. Tarling, P. A. Edwards Cell Metab. – 2013. – Vol. 17. – P. 657–669.

**АЗОТ-СОДЕРЖАЩИЕ КОМПОНЕНТЫ МИКРОБНО-
ТКАНЕВОГО КОМПЛЕКСА (МТК) ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА
ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ АМИНОКИСЛОТНО-
МИКРОЭЛЕМЕНТНЫХ КОМПОЗИЦИЙ**

Николаева И.В., Шейбак В.М., Жмакин А.И.

УО «Гродненский государственный медицинский университет».

г. Гродно, Республика Беларусь

Многочисленные исследования последних лет показывают, что аминокислоты (треонин, лизин, метионин, аргинин, глицин, глутамат, глутамин) играют решающую роль в функционировании и поддержании МТК кишечника [1]. Треонин – незаменимая аминокислота – которая используется для синтеза муцина, а также повышает выработку секреторных и сывороточных иммуноглобулинов [1,2]. Аргинин – фактор роста эндотелия слизистой оболочки, одновременно усиливает барьерную функцию, снижает трансэпителиальную проницаемость, подавляет экспрессию воспалительных цитокинов [1,3]. Глутамин – модулирует метаболизм бактериями других аминокислот, включая аргинин, серин, аспартат. Кроме того, он влияет на кишечный барьер (увеличивает высоту ворсинок и глубину крипт). Помимо функции нутриента, глутамин инициирует сигнальные пути, связанные с биосинтезом нуклеиновых кислот и белка. Введение таурина снижает интенсивность иммунного ответа на липополисахарид, ограничивает степень воспалительного поражения кишечника и повышает активность антиоксидантной системы [1,4]. Дефицит цинка приводит к угнетению пролиферативных процессов и синтезу инсулина клетками поджелудочной железы, к дефициту пищеварительных ферментов и транспортных белков, снижению аппетита и нарушению пищеварения [5]. Широкое использование аминокислот в виде диетических добавок, к сожалению, не сопровождается таким же активным изучением состояния микробиоты кишечника при их использовании и ее влиянием на процессы, происходящие в тканях и органах, функции которых сопряжены с функциональным состоянием кишечника.

Микробно-тканевой комплекс кишечника представляет собой единую морфофункциональную систему, объединяющую кишечную микрофлору, кишечный барьер, муцин, гликокаликс, энтероциты, другие

клеточные элементы (в том числе продуцирующие различные гормоны и биологически активные соединения). Он содержит свободные аминокислоты, которые поступают в клетки из просвета кишечника в процессе расщепления пищевых и эндогенных белков, а также, в некоторой степени, синтезированные местной микробиотой. Взаимодействие между энтероцитами и микрофлорой (включая ее метаболиты) оказывает определяющее влияние на метаболизм интестинальных клеток и гомеостаз всего организма.

Целью исследования явилась определение состояния биохимического статуса микробно-тканевого комплекса после энтерального поступления смесей аминокислот.

Объекты и методы исследования. Эксперименты были выполнены на 42 белых беспородных крысах-самцах массой 100-140 г. Животные получали: контрольная (n=12) –энтерально 0,95% раствор хлорида натрия; вторая группа (n=10) – энтерально композицию (АМК), состоящую из треонина, глутамина, аргинина, таурина и цинка диаспартата в дозе 500 мг/кг массы, в виде 5% водного раствора, ежедневно в течение 10 дней; третья (n=10) – АМК-Т (- треонин); четвертая (n=10) - АМК-Г (- глутамин) в дозе 325 мг/кг массы. Через 24 ч после последнего введения животных декапитировали, вскрывали брюшную полость, выделяли МТК толстого кишечника по стандартной методике [3]. Образцы толстого кишечника (по одному от каждой крысы) собирали в стерильные флакончики, в которых они немедленно доставлялись в бактериологическую лабораторию для исследования пристеночной микробиоты по стандартной методике. Количественная и качественная идентификация свободных аминокислот и их дериватов в микробно-тканевом комплексе толстого кишечника проводилась с помощью хроматографической системы Agilent 1100. Статистически значимыми считали различия между контрольной и опытной группами при значениях $p < 0,05$.

Курсовое введение АМК не влияло на количественные показатели микробиоценоза кишечника и не оказывает значимого влияния на формирование суммарного аминокислотного фонда МТК толстого кишечника. Однако анализ индивидуальных концентраций показал повышение содержания треонина (на 40%, $p = 0,04$), глутамата (на 30%, $p = 0,006$), глутамина (на 53%, $p = 0,02$), орнитина (на 20%, $p = 0,02$), глицина (на 31%, $p = 0,04$), цистатионина (на 53%, $p = 0,02$), β -аланина (на 18%, $p = 0,01$) и α -аминомасляной кислоты (в 2,5 раза, $p = 0,0001$)

После введения АМК-Т статистически значимых количественных изменений со стороны бифидобактерий, лактобактерий и эшерихий с нормальной ферментативной активностью выявлено не было. Однако, наблюдалась тенденция к повышению числа банальных анаэробов, и бифидобактерий (на 5% и 6%, $p = 0,05$), аэробных бактерий (на 8%), в том числе лактозоположительных энтеробактерий (на 16%). Одновременно, со стороны аминокислотного спектра регистрировали снижение содержания

незаменимой аминокислоты треонин (на 30%, $p=0,008$), а также концентраций заменимых аминокислот: аспарагина (на 55%, $p=0,04$), гистидина (на 35%, $p=0,02$) и аланина (на 24%, $p=0,005$) относительно контрольной группы. Выше контрольных значений были концентрации производных определяемых нами свободных аминокислот и метаболитов: орнитина (на 76%, $p=0,0007$), цитруллина (на 46%, $p=0,002$), β -аланина (на 20%, $p=0,03$) α -аминомасляной кислоты (на 40%, $p=0,002$), β -аминомасляной кислоты (на 20%, $p=0,02$) на фоне падения уровней ансерина (на 55 %, $p=0,05$), гидроксизина (на 22%, $p=0,05$) и глутатиона (на 43%, $p=0,002$). Практически в равной степени были снижены соотношения аргинин/цитруллин и аргинин/орнитин (на 49-50%, $p=0,002$ и $0,005$ соответственно), что может свидетельствовать об активации как синтазы оксида азота, так и аргиназы в клетках толстого кишечника.

Через 24 ч после последнего введения АМК-Г в микробиоценозе толстого кишечника повышалось суммарное количество анаэробов (на 5%, $p=0,03$). Однако сумма свободных аминокислот и их производных, значимо не изменялась. Наблюдалась тенденция к снижению суммы незаменимых аминокислот, что привело к уменьшению соотношения протеиногенные АК/производные (на 20%, $p=0,04$). Вследствие повышенного поступления экзогенного треонина, при введении данного варианта смеси, регистрировали увеличение его концентрации (на 32%, $p=0,04$). Отсутствие глутамина повышает уровни α -аминомасляной кислоты (на 53%, $p=0,02$) и β -аланина (на 14%, $p=0,04$). Увеличение концентрации орнитина (на 12%, $p=0,04$) приводит к снижению соотношения аргинин/орнитин (на 35%). Одновременно, в микробно-тканевом комплексе толстого кишечника ниже контрольных значений были соотношения серин/этаноламин, серин/цистатинин, аргинин/цитруллин, (на 37%, 21% и 30%, соответственно).

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что, с одной стороны, курсовое внутрижелудочное введение аминокислотных смесей различного состава не вызывает значимых количественных изменений микрофлоры толстого кишечника, с другой – имеются основания предполагать, что продолжение ежедневного введения минизолей приведет к существенным сдвигам микробиоценоза. Указания на такую возможность следуют из изменения содержания протеиногенных и непротеиногенных аминокислот, азотсодержащих соединений и биорегуляторных молекул в МТК толстого кишечника. Интересным остается вопрос об утилизации больших количеств экзогенных аминокислот и наполнении транспортных потоков на уровне кишечника, обеспечивающих конкурентное поступление отдельных аминокислот в энтероциты (или колоноциты?). Очевидно, что введение смеси, из состава которой удалили глутамин модулирует утилизацию экзогенного треонина. Кроме того, учитывая комплексный характер изменений, нельзя исключить воздействия на секрецию гормонов и

пептидов желудочно-кишечного тракта и ее последующее воздействие на процессы пищеварения.

Литература:

1. Physiological effects of dietary Amino Acids on gut health and functions of swine / Zh. Yang, F. Sh. Liao // J. Front Vet Sci. – 2019. – Vol. 6. – P. 169.
2. Faure, Dietary threonine restriction specifically reduces intestinal mucin synthesis in rats. / M. Faure et al // J Nutr. – 2005. – Vol. 135. – P. 486–4913.
3. The Role of Microbial amino acid metabolism in Host Metabolism / E.P Neis et al. // Nutrients. – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 2930-2946
4. Wu, G. Dietary requirements of synthesizable amino acids by animals: a paradigm shift in protein nutrition / G. Wu et al // J. Anim Sci Biotechnol. – 2014. - V. 5, №1. – P. 34 – 51.
5. Sung, I. Effect of zinc deficiency on the ultrastructure of the pancreatic acinar cell and intestinal epithelium in the rat / I. Sung, et al // J. Nutr. – 2014. – Vol. 7. – P. 896 – 908.
6. Vance, J.E. Formation and function of phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine in mammalian cells / J.E. Vance, G. Tasseva // Biochim Biophys Acta. – 2013. - Vol. 1831, № 3. – P. 543-554.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ КРЫС ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ТИОАЦЕТАМИДА

Новгородская Я.И.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет».
г. Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность. Цирроз печени сопровождается выраженными изменениями в пуле свободных аминокислот, в том числе в других органах и тканях. Является практически неисследованным состояние пула свободных аминокислот (АК) почек при поражениях печени, что важно для обоснования возможных подходов к метаболической коррекции. Для воспроизведения экспериментального цирроза печени надежным способом является длительное введение тиацетамида (ТАА). Это соединение вызывает окислительное стресс-опосредованное повреждение печени. Сведения об его токсичности в отношении почек малочисленны. ТАА вызывает повреждение клубочков с выраженным застоем, повышение уровней азота мочевины, креатинина, активности креатинкиназы, экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов, маркеров окислительного стресса и снижение активности каталазы [1].

Материал и методы исследования. Эксперимент выполнен на 24 крысах-самцах. ТАА вводили в дозе 200 мг/кг через день в течение 1 и 3 мес. В гомогенатах почек крыс определяли уровни цистеата и

гомоцистеата, фосфосерина (PSer), цистеинсульфината, аспартата (Asp), глутамата, аспарагина (Asn), серина (Ser), α -аминоадипиновой кислоты (aAAA), глутамина, гистидина (His), глицина (Gly), 3-метилгистидина (3MHis), гомосерина, фосфозаноламина (PEA), треонина, 1-метилгистидина, цитруллина (Citr), аргинина (Arg), b-аланина (bAla), аланина (Ala), таурина, β -аминоизомасляной и γ -аминомасляной кислот (GABA), тирозина (Tyr), α -аминомасляной кислоты (α ABA), этаноламина (EA), валина (Val), метионина, цистатионина, триптофана (Trp), фенилаланина (Phe), ансерина, изолейцина (Ile), лейцина (Leu), орнитина (Orn), лизина (Lys), цистеина, гомоцистеина, цистеинилглицина, γ -глутамилцистеина (gGluCys) и глутатиона (GSH) методами обращенно-фазной ВЭЖХ [2; 3].

Обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок после контроля нормальности с помощью критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллифорса, а также однофакторного дисперсионного анализа с поправкой на множественные сравнения по критерию Тьюки. При отклонении распределения от нормального достоверность различий между группами проверяли медианным тестом Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ изменений аминокислотного фонда в почках крыс показал, что введение ТАА в течение 1 мес не оказывает значимого влияния на общее количество исследуемых АК и родственных соединений, в том числе протеиногенных АК и серосодержащих соединений (НСС), но вызывает снижение уровней ароматических АК (ААК) и АК с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ). Через 3 мес введения ТАА наблюдается рост суммарного количества всех исследуемых соединений и также снижение уровней ААК и АРУЦ. Уровни последних снижались в обеих экспериментальных группах, статистически значимых изменений при сравнении этих показателей между опытными группами не выявлено (Таблица).

Таблица – Содержание свободных АК и родственных соединений в почках крыс при введении ТАА в течение 1 и 3 месяцев

Исследуемый показатель	Контроль	ТАА 1 мес	ТАА 3 мес
	1	2	3
Общее количество АК	30079 $\pm$ 890,3	31584 $\pm$ 1564,2	34479 $\pm$ 1124,9*
Протеиногенные АК	16595 $\pm$ 813,5	16641 $\pm$ 1130,6	17621 $\pm$ 824,4
Незаменимые АК	1328 $\pm$ 40,88	1388 $\pm$ 171,2	1233 $\pm$ 78,63
Заменимые АК	15266 $\pm$ 798,1	15253 $\pm$ 967,3	16388 $\pm$ 750,5
АРУЦ	496 [445,6; 533,2]	387 [367,9; 415,5]*	332 [295,2; 403,1]*
ААК	234 [223,5; 245,2]	204 [193,2; 214,8]*	200 [176,3; 208,5]*
НСС	15483 $\pm$ 752,8	16337 $\pm$ 790,9	16667 $\pm$ 636,7

Примечание: * - $p < 0,05$ по отношению к контролю

Падение уровней АРУЦ включало снижение содержания в почках Val, Leu, Ile; ААК включало снижение Tyr, Phe в обеих экспериментальных группах. Уровень Trp, напротив, имел тенденцию к повышению через 3 мес. Общее количество серосодержащих соединений оставалось на уровне контрольных значений и не зависело от длительности введения ТАА. Незначительный их рост был обусловлен повышением содержания gGluCys (через 1 мес) и GSH (через 3 мес.). Уровни остальных аминокислот и серосодержащих АК значимо не изменялись. Повышение уровней α -ABA в обеих экспериментальных группах более чем в 6,5 раза говорит об активации транссульфурирования, так как данное соединение является продуктом цистатионинлиазной реакции. В пользу этого также свидетельствуют повышение уровней gGluCys (через 1 мес), GSH и Gly (через 3 мес), что в свою очередь указывает на нарушение функционирования γ -глутамильного цикла. Повышение уровня Lys и снижение уровней Ile, Leu указывают на возможное нарушение синтеза белка.

Нами ранее было установлено, что уровни Ctr, Arg и Orn в данной метаболической ситуации повышаются и в печени, и в плазме крови. В почках же зарегистрировано лишь повышение содержания Ctr и снижение Asp. Известно, что основным местом синтеза Arg является печень и почки из-за высокой активности в этих тканях аргининосукцинатсинтетазы и аргининосукцинатлиазы. Повышение уровня Ctr, вероятно, обусловлено нарушением клубочковой фильтрации и/или высокой активностью аргининосукцинатсинтетазы. Известно, что цитруллинемия может являться маркером оксидативного стресса и воспаления [4]. Одновременно повышались уровни 1-MHis (в 2,5 и 2,0 раза) – продукта деградации мышечных белков и GABA (в 1,7 и 3,2 раза). Рост последней может быть обусловлен адаптацией организма к действию окислительного стресса, т.к. известно, что введение GABA снижает окислительный стресс, вызванный нефрэктомией через повышение активности супероксиддисмутазы, каталазы и снижения ПОЛ [5].

Отличительной особенностью в аминокислотном пуле явилось увеличение содержания Lys (в 1,4 раза) и α -AAA (в 1,8 раза), рост последней связан с усилением катаболизма Lys, субстратов синтеза фосфолипидов (EA и Ser при неизменных уровнях PSer, PEA), b-Ala через 1 мес введения ТАА чего не наблюдалось через 3 мес. С другой стороны, на этом же сроке снижались уровни Asp, 3-MHis, Ala. Через 3 мес введения ТАА напротив повышались по сравнению с контролем только уровни PSer (в 3,4 раза), PEA (в 1,1 раза) и His.

При сравнении опытных групп между собой наблюдалось повышение уровней PSer, PEA и снижение уровня EA. Ввиду того, что ТАА вызывает активацию ПОЛ, можно говорить о распаде фосфолипидов клеточных мембран и повышении содержания данных соединений не только в тканях, но и в плазме крови. Активация ПОЛ способствует тому,

что липидно-белковые компоненты становятся доступными для действия протеаз и фосфолипаз [6; 7]. В пользу данного предположения свидетельствует повышение концентрации GSH и Gly.

Заключение. Поражение печени, вызванное введением ТАА в течение 3 мес, характеризуется повышением суммарного количества свободных аминокислот и других показателей, характеризующих их метаболизм, в почках крыс при одновременном снижении суммарных уровней ААК и АРУЦ.

Характер изменений аминокислотного пула в почках крыс принципиально не зависел от длительности введения ТАА и проявлялся в снижении уровней EA, bAla и повышении уровней PEA, PSer, Gly, GABA, Gln и GSH.

ЛИТЕРАТУРА

1. Resveratrol reverses thioacetamide-induced renal assault with respect to oxidative stress, renal function, DNA damage, and cytokine release in Wistar rats / S. Zargar [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2019. – P. 1-8.
2. Дорошенко, Е.М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточности / Е. М. Дорошенко, В. А. Снежицкий, В. В. Лелевич // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 552-556.
3. Дорошенко, Е.М. Лабораторно-диагностическая технология одновременного определения в пробе анализируемого материала (ткани, биологической жидкости) гомоцистеина и других физиологически активных аминотиолов с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии / Е. М. Дорошенко, Я. И. Новогродская // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. – 2020. – Т. 9. – № 1-2. – С. 135-143.
4. Цитруллин как маркер функционального состояния почек и наличия системной воспалительной реакции при сердечно-сосудистой патологии / Л. С. Мхитарян [и др.] // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 409-417.
5. Protective role of γ -aminobutyric acid against chronic renal failure in rats / S. Sasaki [et al.] // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2006. – Vol. 58, № 11. – P. 1515–1525.
6. Кожевников, Ю.Н. О перекисном окислении липидов в норме и при патологии / Ю. Н. Кожевников // *Вопросы медицинской химии*. – 1985. – № 5. – С. 2-7.
7. Овсепян, Л. П. Исследование липидного спектра мембран эритроцитов и процесса перекисного окисления фосфолипидов при эхинококкозе печени / Л. П. Овсепян, А. В. Зангинян, Г. С. Казарян // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2012. – № 4. – С. 21-23.

РОЛЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ 2-ОКСОГЛУТАРАТДЕГИДРОГЕНАЗНОГО КОМПЛЕКСА В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Островцова С.А.

УО «Гродненский государственный медицинский университет».

г. Гродно, Республика Беларусь

В новом тысячелетии научные исследования, направленные на изучение митохондриального биогенеза, переживают ренессанс. Установлено, что функция митохондрий не сводится только к наработке АТФ и метаболитов, необходимых для жизнеобеспечения живых клеток. Обнаружена, например, новая роль интермедиатов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК, цикл Кребса), которые в качестве сигнальных молекул способны осуществлять эпигенетическую регуляцию транскрипции генома, контролируя процессы метилирования ДНК, ремоделирования хроматина и посттрансляционных модификаций белков [4]. То есть путем ретроградной сигнализации митохондрии могут регулировать экспрессию генов: процесс, необходимый для реализации разнообразных клеточных функций. С другой стороны митохондрии сами находятся под постоянным контролем регуляторных сигналов, поступающих из ядра и направленных на модуляцию их дыхательной активности в соответствии с меняющимися потребностями клетки: вариант реализации механизма антероградной регуляции. Поддержание гомеостаза в клетке, таким образом, зависит от концентраций и доступности метаболитов ЦТК, в связи с чем любые нарушения в функционировании цикла могут приводить к патологическим изменениям.

Цикл Кребса является важнейшим механизмом энергетического аэробного метаболизма клетки, который реализуется посредством накопления НАДН и синтеза АТФ. Кроме того, результатом функционирования цикла является генерирование углеродных скелетов, необходимых для процессов анаболизма.

Интерес к углубленному изучению эффекта мутаций на функционирование ферментов цикла трикарбоновых кислот постоянно стимулирует научные исследования, сосредоточенные, в частности, на митохондриальных болезнях таких, как синдром Лея, параганглиома/феохромоцитома, а также на нейродегенеративных патологиях (болезнях Альцгеймера и Паркинсона). Установлено, что такие заболевания могут быть связаны как с нарушениями структуры митохондриальной ДНК, так и с мутациями в ядерных генах, кодирующих отдельные компоненты митохондрий [2].

Известно, что ферменты, являясь биокатализаторами, функционирующими в рамках системы метаболических цепей, обладают уникальным свойством: адаптироваться к непрерывно меняющимся условиям внутриклеточного окружения. Их способность тонко реагировать

на доступность метаболитов является фундаментальной основой выживания клеток, которая базируется на целом ряде стратегий, одной из которых является взаимозависимость между метаболической функцией конкретного фермента и его транскрипционной адаптацией [2].

Примером реализации такой стратегии является непосредственная связь между метаболизмом 2-оксоглутарата (2-ОГ) и транскрипцией генов. 2-оксоглутарат – ключевой метаболит ЦТК, расположенный на пересечении путей метаболизма жирных кислот, углеводов и аминокислот, является субстратом регулируемого мультиферментного 2-оксоглутаратдегидрогеназного комплекса (2-ОГДК). 2-ОГДК, известный также как α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс, осуществляет ключевую, скорость-лимитирующую, стадию цикла Кребса: реакцию окислительного декарбоксилирования 2-оксоглутарата, продуктами которой являются сукцинил-КоА и НАДН. В научных исследованиях показана способность комплекса моделировать функционирование своих каталитических и аллостерических центров в соответствии с метаболическими изменениями, происходящими внутри клетки [1].

В последнее время появляется все больше научных данных о связи между митохондриальными болезнями человека и нарушениями в функционировании отдельных ферментов цикла Кребса, включая 2-оксоглутаратдегидрогеназный комплекс. Так, в исследованиях мозга пациентов, которым поставлен диагноз «болезнь Альцгеймера» (подтвержденный патологоанатомической экспертизой), было выявлено значительное изменение активности сразу нескольких ферментов цикла. В частности, активность 2-оксоглутаратдегидрогеназы была снижена на 57 % [5]. Ранее в научной литературе обсуждались случаи тяжелой семейной патологии, прогрессирующей энцефалопатии, сопровождающейся хроническим лактоацидозом и связанной с дефицитом 2-оксоглутаратдегидрогеназы. Дефицит фермента был также подтвержден с использованием фибробластов кожи и миобластов [3].

В настоящее время считается, что сукцинат – один из метаболитов цикла трикарбоновых кислот, в случае повышения его концентрации в клетке может играть роль онкометаболита. В то же время активность 2-оксоглутаратдегидрогеназного комплекса зависит от соотношения внутриклеточных концентраций 2-оксоглутарата, основного субстрата 2-оксоглутаратдегидрогеназного комплекса, и сукцината. Так повышенное содержание сукцината – ингибитора реакций 2-ОГДК, по сравнению с уровнями 2-ОГ в клетке негативно влияет на функционирование мультиферментного комплекса и реализацию им его биологических функций в рамках таких физиологически значимых процессов, как ответные реакции на гипоксию, а также модификация хроматина, что в свою очередь приводит к изменениям эпигенетического ландшафта клеток и экспрессии генов [1].

Редокс-чувствительный кофактор 2-оксоглутаратдегидрогеназного комплекса, липоевая кислота, синтезируется в митохондриях и связывается с дигидролипоамидсукцинилтрансферазой, E2o-компонентом комплекса. Недавно, в результате идентификации генетических мутаций, выявлена новая роль дигидролипоамидсукцинилтрансферазы в патогенезе ряда серьезных заболеваний. У пациентов с мутациями в генах, ответственных за синтез липоевой кислоты, приводящих к нарушениям липоилирования E2o-компонента, был диагностирован тяжелый вариант неврологической патологии: синдром Лея, а потеря гетерозиготности генов, кодирующих 2-ОГДК приводила к ангиогенным опухолям (феохромоцитомам и параганглиомам), сходным с другими наследственными онкопатологиями, активирующими HIF-путь (HIF – факторы, индуцирующие гипоксию) [1].

В экспериментах с использованием общегеномных экранов мутагенеза, CRISPR/Cas9, был идентифицирован новый белок: митохондриальный фермент, получивший название $\alpha\beta$ -гидролазный домен-11 (ABHD11), который, как выяснилось, вовлечен в регуляцию активности 2-ОГДК. При этом показано, что утрата гена ABHD11 приводит к накоплению 2-оксоглутарата и, следовательно, к ингибированию активности комплекса, что негативно отражается на его роли в HIF-ответе и в гидроксиметилировании ДНК. Кроме того, установлено, что ABHD11 является одним из приблизительно двадцати шести генов, затрагиваемых делецией размером 1,5 – 1,8 миллионов нуклеотидных пар на длинном плече хромосомы 7q11.23, ассоциированной с синдромом Вильямса-Бойрена, редкого мультисистемного расстройства, затрагивающего развитие и функционирование головного мозга, а также продукцию эластина [1]. В частности, у пациентов с синдромом Вильямса-Бойрена поражаются стенки сосудов и клапаны, часто развивается артериальная гипертензия.

Таким образом, новые научные исследования, которые направлены на понимание роли 2-оксоглутаратдегидрогеназного комплекса в поддержании гомеостаза в клетке в норме, включая его способность реагировать на изменения в функционировании внутриклеточных метаболических путей, а также значения структурно-функциональных нарушений 2-ОГДК при ряде патологий, позволяют разрабатывать адекватные подходы к постановке диагноза, коррекции нарушений и терапии целого ряда тяжелых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bailey, Peter S. J. ABHD11 maintains 2-oxoglutarate metabolism by preserving functional lipoylation of the 2-oxoglutarate dehydrogenase complex / Peter S. J. Bailey [et al.] // Nature Communications. – 2020. – Vol. 11, №1. – P. 1-15. – doi: 10.1038/s41467-020-17862-6.

2. Gibson, Gary E. The α -ketoglutarate dehydrogenase complex in neurodegeneration / Gary E Gibson [et al.] // Neurochemistry International. – 2000. – Vol. 36, № 2. – P. 97-112.

3. Guffon, N. Ketoglutarate dehydrogenase deficiency, a rare cause of primary hyperlactataemia: Report of a new case / N. Guffon [et al.] // Journal of Inherited Metabolic disease. – 1993. – Vol.16, №5. – P. 821-830.

4. Martínez-Reyes, I. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease / I. Martínez-Reyes, N.S. Chandel // Nature Communications. – 2020. – Vol.11, №102. – doi.org/10.1038/s41467-019-13668-3.

5. Rubber, P. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer brain: mechanistic implications / P. Rubber [et al.] // Ann. Neurol. – 2005. – Vol. 57, № 5. – P. 695-703.

СВОБОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ ТИМУСА И ПЕЙРОВЫХ БЛЯШЕК ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ЭТАНОЛА КРЫСАМ

Павлюковец А.Ю., Смирнов В.Ю., Шейбак В.М.

УО «Гродненский государственный медицинский университет».

г. Гродно, Республика Беларусь

Во всем мире этанол является одновременно важным коммерческим товаром и источником серьезных медицинских и социальных проблем. Этанол легко проходит через биологические мембраны и распределяется по организму. Он окисляется сначала до ацетальдегида, затем до ацетата и, наконец, поступает в цикл лимонной кислоты практически во всех тканях. Окисление этанола необратимо и не регулируется, поэтому скорость зависит только от локальной концентрации и активности фермента. Это нерегулируемое поступление увеличивает восстановление как цитоплазматических, так и интрамитохондриальных НАД и, через последний, влияет на энергетическое состояние клетки $\{[ATP]/([ADP][Pi])\}$. В тканях иммунной системы это повышение энергетического состояния стимулирует синтез биологически активных цитокинов, оказывающих как про-, так и противовоспалительное действие. Малые дозы алкоголя стимулируют иммунную систему, тогда как токсическое действие в значительной степени присуще высоким дозам потребления [1].

Иммунная система является одной из трех интегративных систем организма, которая вместе с нервной и эндокринной системами обеспечивает поддержание гомеостаза в условиях постоянного воздействия факторов внешней и внутренней среды. Одним из значимых факторов внешней среды является алкоголь. В последнее время количество лиц злоупотребляющих алкоголем резко увеличилось. Обращает на себя

внимание большое число лиц с острой алкогольной интоксикацией. При этом повторное воздействие этанола может регистрироваться через большой промежуток времени. Встает вопрос – влияет ли такой ритм потребления спирта на иммунную систему? [2].

Известно, что алкогольная интоксикация приводит к возникновению органной и системной патологии. Первым воздействию алкоголя подвергается желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Под влиянием этанола изменяется количественный и качественный состав микроорганизмов в микробиоме кишечника. Кроме того, употребление алкоголя нарушает барьерную функцию кишечника, повреждая межклеточные плотные соединения и сами эпителиальные клетки, Т-лимфоциты и нейтрофилы. Под влиянием алкоголя изменяется морфологический состав пейеровых бляшек – существенно снижается клеточная плотность. Изменение состава микрофлоры, барьерной функции кишечника и системный эффекты продуцируемых клетками иммунной системы цитокинов оказывает системный эффект на весь организм, т.е. этанол обладает иммуномодулирующим действием [3].

Острая алкогольная интоксикация приводит к атрофии тимуса и апоптозу тимоцитов. Уже на начальных этапах алкоголизации большая часть выделенных из тимуса клеток имеет незрелый фенотип (CD4 ~ / CD8 ~). Одновременно, у крыс, получавших алкоголь, в селезенке значительно уменьшается общее количество Т- и В-лимфоцитов. Это приводит к снижению способности продуцировать антитела, в том числе IgA, что нарушает реакции местного иммунитета. Взаимодействие ацетальдегида с антителами приводит к нарушению структуры белка, способности антител связывать антиген и провоцирует синтез антител на вырабатываемые организмом антитела. Однократное введение алкоголя обычно тормозит образование цитокинов и хемокинов, уменьшает способность Т-хелперов1 синтезировать ИЛ-3, ИНФ- γ и ФНО- β (лимфотоксин), которые участвуют в формировании гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Показано, что однократное введение этанола вызывает значительное повышение уровней эндогенных глюкокортикоидов, что может, является одним из механизмов иммунодепрессивного эффекта [4].

Целью исследования явился сравнительный анализ аминокислотного баланса в тимусе и пейеровых бляшках крыс после однократного введения этанола.

Материалы и методы

Эксперимент проводился на белых беспородных крысах массой 120-140 г. Животные были разделены на 2 группы: 1-ой контрольной группе (n=8) – внутрижелудочно вводили физраствор (0,9% раствор натрия хлорида), 2-ой группе животных (n=7) однократно внутрижелудочно вводили этанол в дозе 4,5 г/кг. Декапитацию животных осуществляли через 24 ч после введения этанола. Для анализа использовали тимус и пейеровы бляшки. Определение свободных аминокислот производили

методом обращеннофазной ВЭЖХ с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой с изократическим элюированием и детектированием по флуоресценции (231/445 нм). Определение ароматических аминокислот (тирозина и триптофана) проводили методом ион-парной ВЭЖХ с детектированием по природной флуоресценции (280/320 нм для тирозина и 280/340 нм – для триптофана). Все определения осуществляли с помощью хроматографической системы Agilent 1100, прием и обработка данных – с помощью программы AgilentChemStation A10.01. Математическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Однократное введение этанола крысам в дозе 4,5 г/кг в тимусе через 24ч увеличивало общее количество незаменимых аминокислот (с 1055 ± 26 до 1335 ± 67 нмоль/г), АРУЦ (с 372 ± 14 до 446 ± 27 нмоль/г), снижался индекс заменимые/незаменимые аминокислоты (с $9,1 \pm 0,32$ до $6,5 \pm 0,25$). Среди индивидуальных аминокислот повышались концентрации треонина (с 287 ± 16 до 432 ± 41), триптофана (с $17,1 \pm 1,31$ до $22,1 \pm 1,16$ нмоль/г), α -аминомасляной кислоты (с $20,9 \pm 1,22$ до $34,2 \pm 1,99$ нмоль/г), фенилаланина (с $69,6 \pm 4,50$ до $78,5 \pm 7,34$ нмоль/г), изолейцина (с $66,4 \pm 10,19$ до $105,6 \pm 6,65$ нмоль/г). Снижаются концентрации аспартата (с 1578 ± 56 до 1225 ± 69 нмоль/г), глутамина (с 695 ± 32 до 475 ± 37 нмоль/г), 3-метилгистидина (с $7,4 \pm 0,29$ до $5,8 \pm 0,44$ нмоль/г). Повышение содержание незаменимых аминокислот в ткани тимуса, вероятно является следствием снижением пролиферативной активности тимоцитов и как следствие уменьшением биосинтеза белка.

Пейеровы бляшки представляют собой узелковые скопления лимфоидной ткани, состоящей, как и любые лимфоидные образования, из Т- и В-зон. Для них характерна уникальная морфологическая структура - фолликулярно-ассоциированный эпителий, содержащий так называемые М-клетки (микроскладчатые). Однократное введение этанола крысам в дозе 4,5 г/кг через 24 часа увеличивает концентрацию треонина (с $920,2 \pm 64,06$ до 1231 ± 123 нмоль/г) и α -аминомасляной кислоты (с $22,2 \pm 4,26$ до $35,8 \pm 3,63$ нмоль/г) в пейеровых бляшках. Одновременно снижалось содержание аланина (с 1894 ± 1072 до 1469 ± 79 нмоль/г), орнитина (с $136,8 \pm 14,93$ до $91,4 \pm 8,65$ нмоль/г), γ -аминомасляной кислоты (с $176,2 \pm 6,93$ до $131,1 \pm 7,36$ нмоль/г).

Таким образом, однократное введение этанола приводит к изменению аминокислотного баланса в ткани тимуса и пейеровых бляшках крыс. В ткани тимуса аминокислотный дисбаланс характеризовался увеличением общего количества незаменимых аминокислот. В пейеровых бляшках аминокислотный дисбаланс имел менее выраженный характер. Полученные нами данные указывают на то, что помимо местного воздействия на органы иммунной системы (пейеровы бляшки), острая алкогольная интоксикация включает иные механизмы, в том числе

гуморальные, которые влияют на процесс продукции Т-лимфоцитов тимусом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wilson, D.F. FM. Ethanol metabolism: The good, the bad, and the ugly. / Wilson DF, Matschinsky FM. // Med Hypotheses. – 2020. – Vol. 140. – P. 1-11.
2. The possible mechanism of action of ethanol on rat thymus. / M. Budec [et al] // Drug and Alcohol Dependence. – 1992. – Vol. 30. – P.181-185.
3. Han, Y.C. Thymic atrophy caused by ethanol in a mouse model for binge drinking: involvement of endogenous glucocorticoids. / Y.C. Han, T.L. Lin, S.B. Pruetz // Toxicology and Applied Pharmacology. – 1993. – Vol. 123. – P. 16-25.
4. Alterations in mouse Peyer's patch lymphocyte phenotype after ethanol consumption. / M.C. Lopez [et al] // Alcohol. – 1997. – Vol. 14. – P.107-110.

ОЦЕНКА УРОВНЕЙ ГОМОЦИСТЕИНА И ЦИСТЕИНИЛГЛИЦИНА У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОТИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИЕЙ АУТОВЕНОЗНЫХ ШУНТОВ

Панасюк О.В., Наумов А.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет».
г. Гродно, Республика Беларусь*

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – первая причина смертности среди населения. На данную патологию приходится 31,5% от общей летальности и 45% от неинфекционных заболеваний [11]. Ежегодно около 4 млн. европейских жителей умирают от ССЗ [14]. В Российской Федерации и Республике Беларусь ежегодно данная патология составляет половину от общего количества смертей [1, 7]. Ведущая роль среди ССЗ принадлежит ишемической болезни сердца, заболевания периферических артерий (ЗПА), инсульт и почечная недостаточность ухудшают качество жизни пациентов и повышают процент нетрудоспособного населения [13]. Более 200 млн людей страдают ЗПА [10]. При несвоевременной диагностике данное заболевание приводит к развитию критической ишемии (КИ) и гангрены нижних конечностей [9]. Через 3-5 лет после появления симптомов ЗПА 1/3 пациентов становятся инвалидами. При ампутациях на уровне ниже коленного сустава смертность равняется 5-10%, выше – 15-20%. Через 2 года после ампутации летальность составляет 25-30%, через 5 лет 50-70%. Эффективные реваскуляризации можно выполнить лишь 37-58% пациентов. Результаты данных операций нельзя назвать удовлетворительными: за первый год положительный эффект сохраняется

у 73% пациентов после реконструктивно-восстановительных операций выше щели коленного сустава и у 39% при других вариантах дистальных шунтирований [8].

Гомоцистеин (Hcy) является непротеиногенной цитотоксичной серосодержащей аминокислотой. Она образуется в организме человека в процессе реакций трансметилирования. При концентрации Hcy в плазме крови пациента свыше 12 мкмоль/л диагностируется такое заболевание как гипергомоцистеинемия (HHcy). Данная патология является следствием нарушения утилизации Hcy [3]. HHcy является фактором риска развития ЗПА и играет важную роль в формировании атеросклеротических изменений в сосудистой стенке [5]. Для HHcy характерно развитие оксидантного стресса, которое вызывает повреждение эндотелия артерий, увеличивает активность факторов свёртываемости крови и ингибирование активации факторов фибринолиза. Это повышает риск развития и прогрессирования тромбозов [4]. Тромботическая окклюзия шунта является самым распространённым у пациентов с ЗПА после выполнения им реваскуляризирующих вмешательств [6]. Глутатион (GSH) является продуктом утилизации цитоплазматического Hcy. Он отыгрывает важную роль в защите клеток от химически активных молекул пероксидов и свободных радикалов [2]. Вне клетки GSH распадается на глутамил и цистеинилглицин (CysGly). CysGly способствует трансформации Fe^{3+} в Fe^{2+} , что приводит к развитию оксидантного стресса и окислению липопротеинов низкой плотности, которые являются основой атеросклеротической бляшки [12].

Цель исследования. Проанализировать значения Hcy и CysGly у пациентов с тромботической окклюзией аутовенозных шунтов после открытых инфраингвинальных вмешательств.

Материалы и методы. 60 пациентов с ЗПА были включены в исследование. Им были выполнены шунтирующие операции на магистральных артериях ниже паховой связки. Возраст пациентов составил $62,3 \pm 7,6$ лет. Локализация окклюзии была подтверждена ангиографическими данными. В качестве шунта использовалась аутовена – большая подкожная вена пациента. Уровень Hcy и CysGly определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии из плазмы крови пациентов, взятой до и после (3-7 сутки) реваскуляризации. Статистическая значимость различий между двумя группами определялась с помощью критерия Стьюдента. Данные считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований. Среди исследуемых было 53 (88,3%) мужчин и 7 (11,7%) женщин. Возраст пациентов, включённых в исследование, составил $62,3 \pm 7,6$ года. Исследуемым выполнили 55 (91,7%) бедренно-подколенных шунтирования, 4 (6,7%) бедренно-берцовых шунтирования и 1 (1,6%) подколено-стопное шунтирование. Вмешательства выполнялись пациентам с хронической артериальной

недостаточностью (ХАН). 43 (71,7%) операция выполнена пациентам с ХАН 2Б стадии по классификации Фонтейна-Покровского, 6 (10%) – ХАН III, 11 (18,3%) – ХАН IV. Уровень Нсу до операции составил $20,1 \pm 7,9$ мкмоль/л, после – $18,1 \pm 8,2$ мкмоль/л ($p=0,15$). Значения CysGly до операции равнялось $25,7 \pm 9,2$ мкмоль/л, после – $23,9 \pm 9,3$ мкмоль/л ($p=0,3$).

За 2 года наблюдения за пациентами было диагностировано 16 (26,7%) тромботических окклюзий аутовенозных шунтов. При сравнении до и послеоперационных показателей Нсу и CysGly в группах пациентов с тромбозами и без, выявлено следующее: уровень Нсу до реваскуляризации $27,8 \pm 8,8$ мкмоль/л против $17,3 \pm 5,6$ мкмоль/л ($p=0,000001$), после – $25,5 \pm 9,5$ мкмоль/л против $15,2 \pm 5,7$ мкмоль/л ($p=0,000003$); показатель CysGly до вмешательства составил $25,8 \pm 8,7$ мкмоль/л против $25,7 \pm 9,5$ мкмоль/л ($p=0,98$), после – $27,3 \pm 8$ мкмоль/л против $22,7 \pm 9,5$ мкмоль/л ($p=0,09$).

Выводы. С целью прогнозирования развития тромботической окклюзии аутовенозного шунта у пациентов с ЗПА в до- и послеоперационном периоде следует определять уровень Нсу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беларусь в цифрах 2018: Статистический справочник / Национальный статистический комитет РБ; редкол.: И.В. Медведева [и др.]. – Минск: Информационно-вычислительный центр Национального статистического комитета Республики Беларусь, 2018. – 489 с.
2. Борисёнок, О.А. Биологическая роль глутатиона / О.А. Борисёнок, М.И. Бушма, О.Н. Басалай // Медицинские новости. – 2019. – Т. 298, № 7. – С. 3-8.
3. Наумов, А.В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы / А.В. Наумов. – Минск: Профессиональные издания, 2013. – 312 с.
4. Наумов, А.В. Гомоцистеин в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений / А.В. Наумов, Т.Н. Гриневич, В.М. Найдина // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – Т. 49, №1. – С. 9-19.
5. Панасюк, О.В. Влияние гипергомоцистеинемии на развитие облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей / О.В. Панасюк, Э.В. Могилевец, А.В. Наумов // Здоровоохранение. – 2020. – Т. 875, №2. – С. 30 – 35.
6. Панасюк, О.В. Ранние осложнения после реваскуляризирующих вмешательств на артериях нижних конечностей у пациентов с облитерирующим атеросклерозом / О.В. Панасюк, Э.В. Могилевец, П.А. Горячев, Л.Ф. Васильчук, О.В. Будревич // Сборник статей «К 100-летию белорусского здравоохранения и 75-летию здравоохранения гродненской области». – Гродно: ГрГМУ, 2019. – С. 159 – 163.
7. Россия в цифрах 2015: Краткий статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики; редкол.: А.Е. Суринов [и др.]. – Москва: Август Борг, 2015. – 263 с.

8. Шевцов, Ю.Н. Практическое руководство для врачей хирургов, ангиохирургов по оказанию лечебно-диагностической помощи при облитерирующих заболеваниях артерий нижних конечностей населению Белгородской области / Ю.Н. Шевцов, И.П. Парфенов. – Белгород: Белгород. – 2010. – С. 8-17

9. Conte, M.S. Society for vascular surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: management of asymptomatic disease and claudication / M.S. Conte, F.B. Pomposelli, D.G. Clair et. al. // J. Vasc. Surg. – 2015. – V. 61, №3. – P. 2-41.

10. Fowkes, F.G. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis / F.G. Fowkes, D. Rudan, I. Rudan et al. // Lancet. – 2013. – V. 382, № 9901. – P. 1329-1340.

11. Naghavi, M. Global, regional and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study / M. Naghavi, H. Wang, R. Lozano // Lancet. – 2015. – V. 385, № 9963. – P. 117-171.

12. Nedrepepa, G. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease / G. Nedrepepa, A. Kastrati // Ann. Transl. Med. – 2016. – V. 24, № 4. – P. 1-14.

13. Steg, P.G. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis / P.G. Steg, D.L. Bhatt, P.W. Wilson // JAMA. – 2007. – V. 297, № 11. – P. 1197-1206.

14. Townsend, N. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update / N. Townsend, L. Wilson, P. Bhatnagar // Eur Heart. J. – 2016. – V. 37, № 42. – P. 3232-3245.

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ВИТАМИНОМ D ПАЦИЕНТОВ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛОМ

Парамонова Н.С., Синица Л.Н., Пальцева А.И., Шулика В.Р.

УО «Гродненский государственный медицинский университет».

г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. В последние годы все больше данных накапливается об участии витамина D в регуляции процессов воспаления, иммунитета и репарации органов и тканей [1, 2, 3]. Витамин D играет важную роль в созревании легких и образовании сурфактанта. Помимо этого, витамин D оказывает эффекты на рост и развитие легочной ткани, при дефиците которого достоверно снижается растяжимость легких [4, 5]. Таким образом, дефицит витамина D у недоношенных детей может играть роль в формировании заместительного фиброза легких и формировании БЛД.

Цель: сравнить обеспеченность витамином D и состояние здоровья пациентов с бронхолегочной дисплазией (БЛД) в возрасте 1 года жизни в

зависимости от проведенной ранее коррекции холекальциферолом.

Материалы и методы. Нами проведено обследование 10 недоношенных новорожденных детей с развившейся БЛД к концу 1-го года жизни при проведении стандартной терапии БЛД (1 группа), а также 20 младенцев к году жизни, которым помимо терапии основного заболевания была проведена коррекция выявленного дефицита витамина D (2 группа).

Количественное определение уровня витамина D (25(OH)Dtotal) в плазме крови проводили с помощью набора для иммуноферментного анализа 25-OH Vitamin Dtotal ELISA. Метод определения основан на твердофазном «сэндвич» – варианте иммуноферментного анализа.

В соответствии с общепринятыми критериями обеспеченность витамином D оценивается по уровню 25(OH)Dtotal в сыворотке крови независимо от возраста. Приняты следующие критерии: оптимальный статус – 30–50 нг/мл; субоптимальный статус – 20–30 нг/мл и дефицит витамина D диагностируется при уровне менее 20 нг/мл. Уровень 25(OH)Dtotal ниже 10 нг/мл расценивается как тяжелый дефицит витамина D.

Проведенное ранее определение уровня 25(OH)Dtotal в сыворотке крови у детей с респираторными расстройствами и БЛД показало, что у всех младенцев при рождении и на 5–7 сутки жизни имеется недостаточное обеспечение витамином D. В дальнейшем во второй группе детей с БЛД использовался холекальциферол («аквадетрим») ежедневно 2000 МЕ (4 капли) на протяжении 4–6 недель, при субоптимальном статусе – 1000–1500 МЕ (2–3 капли) под тщательным контролем за клиническим состоянием и исследованием биохимических показателей (кальция, фосфора, щелочной фосфатазы). В дальнейшем переходили на профилактическую дозу 500–1000 МЕ/сут. Для статистического анализа данных применяли программы Microsoft Excel и STATISTICA 10.0. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, приводились в виде медианы, 25,0% и 75,0% квартилей. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использовался критерий Мана-Уитни. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты. Проведенное исследование показало, что уровень 25(OH)Dtotal в сыворотке крови у младенцев первой группы составил 22,265 нг/мл (9,654;31,322), от 7,632 нг/мл до 47,872 нг/мл. Во второй группе – 43,345 нг/мл (24,886;48,213), от 28,432 нг/мл до 53,730 нг/мл. Согласно критериям оценки обеспеченности витамином D дети с БЛД распределились следующим образом (таблица 1).

Таблица 1 – Обеспеченность витамином D у детей с БЛД к 1 году жизни, абс. (%)

Обеспеченность витамином D	1 группа, n=10	2 группа, n=20	p
Дефицит	5 (50)	0 (0)	0,002
Субоптимальный уровень	4 (40)	4 (20)	0,23
Оптимальный уровень	2 (20)	16 (80)	0,003

Из анализа полученных данных следует, что младенцы, страдающие БЛД и не получавшие коррекцию витаминного статуса холекальциферолом, имели низкую обеспеченность витамином D. Дети второй группы, имевшие недостаточную обеспеченность по витамину D (субоптимальный уровень или дефицит) к 1 году жизни после проведенной коррекции в подавляющем большинстве (80%), имели оптимальный уровень 25(OH)Dtotal. Как известно, для обеспечения внекостных эффектов требуются более высокие концентрации витамина D в крови, чем для обеспечения лишь костного гомеостаза.

Бронхолегочная дисплазия, возникающая чаще всего у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении, всегда сочетается с патологией других органов и систем организма ребенка. Помимо дыхательной системы, поражаются центральная нервная, эндокринная и сердечно-сосудистая система, опорно-двигательный аппарат, а также органы зрения и слуха. Развиваются тугоухость, гидроцефалия, детский церебральный паралич, судорожный синдром и другие проявления неврологического дефицита. У этих детей нередко сохраняются фетальные коммуникации, развивается гипоксически-ишемическая кардиопатия и нарушения ритма.

В ходе нашего исследования было определено в катамнезе состояние здоровья пациентов с БЛД в обеих группах. Зарегистрированная патология представлена в таблице 2.

Таблица 2. – Сопутствующая постнатальная патология у детей с БЛД, абс (%)

Заболевания	n=10(%)	n=20(%)	p
Задержка психомоторного и речевого развития	9 (90)	5 (25)	0,01
Гидроцефалия	2 (20)	3 (15)	0,55
Судорожный синдром	2 (20)	3 (15)	0,55
ДЦП	3 (30)	3 (15)	0,31
Сердечно-сосудистые заболевания, в т.ч. нарушения ритма	7 (70) 4 (40)	15 (75) 8 (40)	0,55 0,65
Белково-энергетическая недостаточность	6 (60)	4 (20)	0,04
Атопический дерматит	3 (30)	3 (15)	0,31
Анемия	7 (70)	8 (40)	0,12

Таким образом, у детей с БЛД, которые получили коррекцию по витамину D, статистически значимо реже регистрировались задержка психомоторного и речевого развития, а также белково-энергетическая недостаточность.

Выводы:

1. Дети с БЛД, у которых был устранен дефицит витамина D в

неонатальном периоде, имели к 1 году жизни субоптимальный и оптимальный уровень 25(OH)D_{total}.

2. Некоррегированный дефицит витамина D усугублял состояние здоровья детей с БЛД, отражаясь на показателях как физического, так и нервно-психического развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the Lung Health Study / K. M. Kunisaki [et. al.] // Eur. Respir. J. – 2011. – Vol. 37, № 2. – P. 238–243.

2. Finklea, J. D. Vitamin d and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies / J. D. Finklea, R. E. Grossmann, V. Tangpricha // AdvNutr. – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 244–453.

3. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response: the role of glucocorticoids and vitamin D / S. Dimeloe [et. al.] // J Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2010. – Vol. 120. – P. 86–95.

4. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma / A. Gupta [et. al.] // Am J Respir. Crit. CareMed. – 2011. – Vol. 184, № 12. – P. 1342–1349.

5. The Vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART): Rationale, design, and methods of a randomized, controlled trial of vitamin D supplementation in pregnancy for the primary prevention of asthma and allergies in children / A. A. Litonjua [et. al.] // Contemp Clin Trials. – 2014. – Vol. 38 (1). – P. 37–50.

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА СРЕДИ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ ОБОЕГО ПОЛА С РАЗНЫМ ОТНОШЕНИЕМ К УПОТРЕБЛЕНИЮ АЛКОГОЛЯ

**Переверзев В.А.¹, Блажко А.С.¹, Сикорский А.В.¹, Евсеев А.В.²,
Никитина О.С.¹, Юренин Е.В.³, Еремейчик С.М.³,
Разводовский Ю.Е.⁴, Переверзева Е.В.¹**

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск,
Республика Беларусь;

²Смоленский государственный медицинский университет, г. Смоленск,
Россия;

³УЗ «Городской эндокринологический диспансер», г. Минск;

⁴Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси,
г. Гродно, Республика Беларусь

Целью настоящего исследования было установление распространённости нарушений углеводного обмена (НУО), выявляемых по содержанию глюкозы в цельной капиллярной крови (СГвЦКК) натощак и во время проведения перорального теста на толерантность к глюкозе

(ПТТГ), среди здоровых молодых людей обоего пола, употребляющих и не употребляющих алкоголь.

Исследование выполнено при добровольном, информированном, письменном согласии 173 молодых здоровых людей (120 девушек и 53 юношей) 18-29 лет, не состоящих на диспансерном (эндокринологическом и наркологическом) учёте. У каждого испытуемого независимо от его пола делалось многократно определение СГвЦКК, взятой из 4-го пальца нерабочей руки. Первое (1-ое) определение СГвЦКК проводили у испытуемых в состоянии функционального покоя натошак через 10-12 ч ночного голодания. Следующие определения гликемии проводили при ПТТГ (через 30, 60, 90 и 120 минут после приёма 75 г глюкозы, растворённой в стакане воды /200–250 мл/ [4, 5, 8, 11]) или во время 6-и часовой умственной работы ежечасно и выполнения ПТТГ уже после работы (т.е. 16-18 ч голодания). Все испытуемые заполняли стандартные анкеты тестов «AUDIT» и «CAGE» для выявления отношения человека к употреблению алкоголя. СГвЦКК определялось глюкозооксидазным методом с амперометрической детекцией при помощи системы контроля уровня глюкозы «Rightest GM100» фирмы «Bionime» (Швейцария) в 1-3 мкл крови. Верификация выявленных случаев нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарного диабета (СД) по СГвЦКК при ПТТГ была проведена независимым исследованием на базе клинико-диагностической лаборатории Городского эндокринологического диспансера г. Минска. При этом определялось содержание глюкозы в плазме венозной крови стандартными методами на рекомендуемых приборах «Biosen» (глюкозооксидазным методом) или биохимическом анализаторе «Cobas 6000» гексокиназным методом. Интерпретацию полученных результатов проводили в соответствии с критериями ВОЗ (1999) и ISPAD (2018), принятыми МЗ РБ («Диагностика и лечение пациентов с эндокринологическими заболеваниями», Постановление МЗ РБ от 23.08. 2019 г, протокол № 90).

Статистическая обработка полученных результатов произведена классическими математическими методами вариационной статистики с использованием таблиц Excel 2016 и стандартного статистического пакета «Статистика 10». Результаты представлены в виде целых номинальных значений (n), процентов долей (P) или коэффициентов вариации (C) в когортных выборках в виде средних значений (P или C) $\pm$ ошибки среднего (m_p или m_c) [1, с. 319, 349].

Для оценки достоверности различия целых значений (n) показателей между выделяемыми группами использовался непараметрический критерий «Хи-квадрат» Пирсона, средних значений процентов долей (P) – « t » критерий Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$ [1] или же путём сравнения коэффициентов вариации (C) распространённости НУО и их ошибок (m_c) в двух независимых выборках на основании выполнения алгебраического выражения неравенства [1, с. 349] (в случае, когда левая

половина была больше правой, различия считались достоверными /значимыми/).

Анализ СГвЦКК натошак показал наличие у большинства испытуемых нормогликемии (149 человек из 173 с долей 86,1%), НОУ выявлены у 24 человек (т.е. их доля составила 13,9%): в том числе гипогликемия у 4 респондентов (с долей – 2,3 %) и гипергликемия у 20 молодых людей (с долей – 11,6%). Выявленные распределения долей респондентов с гипо-, нормо- и гипер-гликемиями в общей когорте являются статистически значимыми ($\chi^2=25,789$; $p<0,001$). Распространённость нормогликемии и гипергликемии не зависела от пола испытуемых и встречалась примерно с одинаковой частотой как среди девушек (85,8% и 12,5% случаев соответственно), так и среди юношей (с долями 86,8% и 9,4% соответственно). Распространённость гипогликемии среди юношей составила 3,8 ($\pm 0,37$)% и была значимо в 2,24 раза выше, чем у девушек ($1,7 \pm 0,11\%$; неравенство $5,440 > 3,122$ выполнено).

Результаты анализа СГвЦКК у лиц, не употребляющих (трезвенников /Тр/) и употребляющих алкоголь (УА), показали существенные различия между ними. Так, среди 29 Тр были выявлены только по одному случаю гипо- и гипер-гликемии (с распространённостью 3,4%) при нормогликемии у 27 испытуемых (доля 93,2%), которые были статистически незначимы. При этом у всех Тр мужского пола (10 юношей) натошак СГвЦКК соответствовало нормогликемии, а среди 19 трезвенниц таковых было только 17 девушек с нормогликемией (89,4%) и по 1 испытуемой с гипогликемией (доля – 5,3%) и гипергликемией (доля – 5,3%). Распространённость как гипо-, так и гипер-гликемии среди девушек-трезвенниц ($5,3 \pm 0,86\%$) была значимо выше, чем среди юношей (неравенство $6,163 > 4,000$ выполнено). Среди 144 респондентов УА было выявлено статистически значимое распределение случаев гликемии натошак ($\chi^2=23,8$; $p<0,001$), а именно: 3 случая гипогликемии (доля 2,1%), 122 случая нормогликемии (доля 84,7%) и 19 случаев гипергликемии (доля 13,2%). Распространённость гипергликемии среди молодежи УА ($C=13,2 \pm 0,79\%$), была в 3,88 раза выше, чем среди Тр ($C=3,4 \pm 0,42\%$; неравенство $10,769 > 3,240$ выполнено). Следует отметить сохранение статистической значимости распределений разных видов гликемий у молодых людей УА разного пола. Так, среди девушек ($n=101$) УА в 3,4% случаев выявлена гипогликемия, в 85,1% – нормогликемия и в 13,9% – гипергликемия ($\chi^2=16,903$; $p<0,001$); среди юношей ($n=43$) в – 4,7%, 83,7% и 11,6% соответственно ($\chi^2=7,620$; $p=0,023$). Сравнение распространённости разных видов гликемий у молодежи УА показал значимое преобладание распространённости случаев гипергликемии над гипогликемией среди девушек в 13,9 раза и среди юношей в 2,47 раза, а также значительно большую распространённость гипогликемии у юношей (в 4,70 раза) по сравнению с девушками.

Полный анализ полученных результатов СГвЦКК натошак в состоянии функционального покоя и во время проведения ПТТГ позволил

дополнительно найти среди респондентов УА 8 случаев гипергликемических НУО. Общее число выявленных гипергликемических НУО составило 28 случаев среди 173 респондентов (распространённость $16,2 \pm 2,80\%$; $p < 0,001$) и 27 случаев среди 144 лиц УА с распространённостью $18,7 \pm 3,26\%$ ($p < 0,001$), которая была в 5,53 раза ($p < 0,001$) больше, чем среди Тр (1 случай и распространённость $3,4 \pm 3,37\%$). Эти выявленные гипергликемические НУО среди молодежи УА включали следующие виды: сахарный диабет (СД) 2-го типа – 4 случая (с долей распространённости $2,8 \pm 1,37\%$ / $p < 0,05$ /); нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – 11 случаев (с долей $7,6 \pm 2,21\%$ / $p < 0,001$ /); нарушения гликемии натощак (НГН) – 12 случаев (с долей $8,3 \pm 2,30\%$ / $p < 0,001$ /). Распространённость всех этих видов гипергликемических НУО среди молодежи УА была выше и статистически значима по отношению к аналогичным показателям Тр, среди которых был выявлен только один случай НГН. Доля лиц с нормогликемией среди Тр ($93,1 \pm 4,71\%$) была в 1,18 раза ($t = 2,397$; $p < 0,02$) шире, чем среди молодых людей УА ($79,2 \pm 3,38\%$).

Следует также отметить углубление статистической значимости распределений гипо-, нормо- и гипер(НГН+НТГ+СД)-гликемий у лиц УА разного пола: среди девушек ($n = 101$) – 1,0%, 79,2% и 19,8% ($8,9\% + 7,9\% + 3,0\%$) случаев соответственно ($\chi^2 = 23,436$; $p < 0,001$); среди юношей ($n = 43$) – 4,7%, 79,1% и 16,3% ($7,0\% + 7,0\% + 2,3\%$) случаев соответственно ($\chi^2 = 10,052$; $p = 0,040$). в – 4,7%, 83,7% и 11,6% ($\chi^2 = 7,620$; $p = 0,023$). Сравнение распространённости разных видов гликемий у молодежи УА показал значимое преобладание случаев гипергликемии над гипогликемией среди девушек в 19,8 раза и среди юношей в 3,47 раза, а также сохранение значительно большей распространённости гипогликемии у юношей (в 4,70 раза) по сравнению с девушками.

Заключение. Анализ распространённости как гипогликемической, так и гипергликемических (НГН, НТГ или СД) форм НУО показал их статистическую значимость среди молодых людей УА независимо от их пола с резким преобладанием гипергликемий над гипогликемией у девушек (в 19,8 раз) по сравнению с юношами (только в 3,47 раза) и наименьшую – среди молодых мужчин, ведущих трезвый образ жизни (отсутствие). Таким образом, этанол можно рассматривать как независимый фактор риска развития гипергликемических НУО у молодых женщин и гипер- и гипогликемических НУО у молодых мужчин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – СПб : Фолиант, 2006. – 432 с.

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ В ЦИТОПЛАЗМЕ ПЕРВИЧНЫХ СПЕРМАТОЦИТОВ СЕМЕННИКОВ КРЫС В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА *S. marcescens*

Поплавская Е.А., Хильманович Е.Н., Поплавский Д.Ю.,

Данилюк В.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Сперматогенез – сложный процесс клеточной пролиферации и дифференцировки, приводящий к формированию из малодифференцированной сперматогонии высокоспециализированной клетки – сперматозоида и является весьма консервативным, стабильным процессом, находящимся под контролем эндокринной, нервной и иммунной систем организма [2,5,7]. Нормальное его протекание требует скоординированного влияния многочисленных факторов – клеточных, гормональных, генетических и других, что делает сперматогенез весьма чувствительным для всякого рода негативных воздействий. Защита и сохранность половых клеток от негативных влияний различных факторов в силу уникальной их роли в онтогенезе является важной проблемой исследователей [4, 6].

Бактериальные липополисахариды (ЛПС) являются постоянными структурными компонентами клеточных мембран грамотрицательных бактерий, интерес к которым обусловлен не только весьма широким разнообразием вызываемых эффектов, но и тем, что организм человека постоянно контактирует с достаточно большим количеством этого токсина, что обеспечивает поддержание гомеостаза и адаптацию организма к стрессовым воздействиям, способствует предотвращению проникновения потенциально патогенной флоры в кровоток, стимулирует иммунитет и неспецифическую резистентность организма, однако при этом обладая и выраженным токсическим эффектом [1].

В многочисленных работах, как клинических, так и экспериментальных, объясняются различные нарушения дифференцировки и созревания полового эпителия, повышенной чувствительностью сперматогенного эпителия к разного рода агентам. Вопрос о влиянии бактериальных ЛПС на цитохимические изменения в клетках сперматогенного эпителия малоизучен, несмотря на его актуальность и значимость на современном этапе.

Целью нашей работы явилось изучение изменения уровня активности ферментов в цитоплазме первичных сперматоцитов семенников крыс в отдаленном периоде после воздействия бактериального ЛПС *Serratia marcescens* (*S. marcescens*).

Методы исследования

В эксперименте было использовано 24 беспородные крысы-самцы массой 230 ± 20 грамм. Из животных были сформированы опытные и

контрольные группы. Самцам опытных групп вводился ЛПС *S. marcescens* производство фирмы «Sigma», США в дозе 50 мкг/кг массы внутривнутрибрюшинно, однократно. Самцам контрольных групп – физиологический раствор в эквивалентном количестве.

На 40-ые и 50-ые сутки после воздействия ЛПС самцов экспериментальных групп усыпляли парами эфира с последующей декапитацией. Животных вскрывали, выделяли семенники. Часть семенника замораживали в жидком азоте и готовили криостатные срезы, на которых проводили гистохимические реакции по выявлению активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАДН₂-дегидрогеназы (НАДН₂ДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ) и НАДФН₂-дегидрогеназы (НАДФН₂ДГ) [3]. Все гистохимические исследования сопровождалось безсубстратными контролями.

Количественную оценку активности НАДН₂-ДГ, НАДФН₂-ДГ, ЛДГ, Г-6-Ф-ДГ проводили, определяя оптическую плотность полученного осадка хромогена в цитоплазме первичных сперматоцитов на максимуме поглощения окрашенных продуктов реакций. Изучение гистологических препаратов и их цитофотометрию проводили с помощью микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH, Германия) и программы компьютерного анализа изображения ImageWarp (BitFlow, США). Оценку достоверности изменения численных значений проводили с помощью непараметрической статистики с применением компьютерной программы Statistica 6.0 для Windows.

Результаты и их обсуждение

Результаты гистохимического исследования показали, что при введении ЛПС *S. marcescens* в дозе 50 мкг/кг массы животного на 40-ые сутки после воздействия в цитоплазме первичных сперматоцитов наблюдается снижение уровня всех исследуемых ферментов. Активность НАДН₂-ДГ и НАДФН₂-ДГ статистически достоверно снижена на 41,08% ($Z=2,44$, $p=0,01$) и 35,60% ($Z=2,08$, $p=0,03$) соответственно. На 50-е сутки после воздействия ЛПС происходит значительное снижение уровня активности НАДН₂-ДГ – на 43,75% ($Z=2,61$, $p=0,00$), НАДФН₂-ДГ и ЛДГ – на 34,78% ($Z=2,61$, $p=0,00$) и на 29,25% ($Z=2,61$, $p=0,00$) соответственно. При сравнении значений уровня активности Г-6-Ф-ДГ в цитоплазме первичных сперматоцитов у контрольных и опытных животных статистически достоверных различий в исследуемые сроки не выявлено (таблица).

Таблица. Гистохимические изменения в цитоплазме первичных сперматоцитов на 40-ые и 50-ые сутки после воздействия ЛПС *S. marcescens*

Исследуемые показатели	40-ые сутки		50-ые сутки	
	контроль	опыт	контроль	опыт
НАДН ₂ -ДГ	0,129 (0,128; 0,133)	0,076* (0,068; 0,082)	0,128 (0,121; 0,128)	0,072* (0,067; 0,073)
НАДФН ₂ -ДГ	0,132 (0,092; 0,172)	0,085* (0,080; 0,090)	0,138 (0,126; 0,158)	0,090* (0,083; 0,097)
ЛДГ	0,126 (0,124; 0,143)	0,121 (0,108; 0,124)	0,147 (0,146; 0,173)	0,104* (0,071; 0,105)
Г-6-Ф-ДГ	0,072 (0,067; 0,082)	0,063 (0,057; 0,067)	0,079 (0,058; 0,096)	0,069 (0,053; 0,093)

Примечание – * – $p < 0,05$ при сравнении с контролем

Изменение уровня активности исследуемых ферментов является следствием изменения окислительного статуса в организме животных, в частности, в семенниках, в ответ на введение ЛПС грамотрицательных бактерий. Снижение активности НАДН₂-ДГ – первого фермента электрон-транспортной цепи – свидетельствует об ослаблении окисления в дыхательной цепи митохондрий НАД-зависимых субстратов с получением АТФ, что подтверждается и снижением активности ЛДГ. Снижение активности НАДФН₂-ДГ свидетельствует об снижении выработки НАДФН₂, который используется для восстановления активности антиоксидантов (глутатиона, аскорбиновой кислоты и витамина Е).

Выводы

Результаты проведенного исследования показали, что однократное внутрибрюшинное введение бактериального ЛПС *S. marcescens* приводит к значительным изменениям уровня активности исследуемых ферментов в цитоплазме первичных сперматоцитов семенников крыс в отдаленном периоде после воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко, В.М. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов/В.М. Бондаренко, Е.В. Рябиченко, Л.Г. Веткова // Журн. Микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – № 3. – С.98–105.
2. Быков, В.Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века (обзор литературы) /В.Л. Быков // Проблемы репродукции. – 2000. №1. – С.6-13.
3. Лойда З., Госсрау Р., Шиблер Т. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы. М., 1982
4. Современные проблемы сперматогенеза / С.А. Бурнашева [и др.]; под общ.ред. Т.А. Детлаф. – М.:Наука, 1982. – 260 с.
5. Сперматогенез и его регуляция / Е.С. Габер [и др.]; под общ.ред. Е.А. Чусовой. – М.: Наука, 1983. – 232 с.

6. Anawalt, B.D. Approach to male infertility and induction of spermatogenesis / B.D. Anawalt // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98, № 9. – P. 3532–3542.

7. Hormonal regulation of spermatogenesis and spermiogenesis / N. Sofikitis [et al.] // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2008. – Vol. 109, № 3/5. – P. 323–330.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭТИЛГЛЮКУРОНИДА В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРА РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ АЛКОГОЛИЗАЦИИ

Разводовский Ю.Е.¹, Переверзев В.А.², Семененя И.Н.¹

¹ *Государственное предприятие «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси», г. Гродно;*

² *УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь*

Алкогольная зависимость тяжелым бременем моральных и материальных потерь ложиться на плечи государства [5]. В 2020 г. в государственных организациях здравоохранения Беларуси было зарегистрировано 173218 пациентов (136903 мужчин и 36315 женщин) с синдромом зависимости от алкоголя. Ранняя диагностика алкогольной зависимости и сопутствующей ей соматической патологии позволяет своевременно начать лечение, что значительно улучшает прогноз [1]. Поэтому поиск новых биохимических маркеров алкогольной зависимости, а также разработка более эффективных и менее затратных методов лабораторной диагностики с помощью уже известных маркеров, является актуальной задачей современной биохимии.

Биохимические маркеры, которые могут быть использованы в рутинной клинической практике должны обладать высокой надежностью, т.е. быть максимально чувствительными и специфичными [2-4]. Одной из важных характеристик маркера является окно определения, которое представляет собой промежуток времени, в течение которого его уровень остается стабильно высоким [6-9]. Биохимические маркеры должны обнаруживаться в биологических средах, по крайней мере, в течение нескольких дней после прекращения употребления алкоголя. Высокое пороговое значение снижает диагностическую способность маркера (чувствительность), но, в тоже время, уменьшает вероятность ложноположительного результата, т.е. повышает специфичность [10-12].

Несмотря на большое количество работ, посвященных биохимическим маркерам алкогольной интоксикации, данные о чувствительности и специфичности даже наиболее известных маркеров достаточно противоречивы [10]. Чувствительность и специфичность маркера в значительной степени зависит от точности определения его

пороговой концентрации, превышение которой указывает на наличие связанных с алкоголем проблем [3].

Кроме того, чувствительность и специфичность имеющихся в настоящее время маркеров значительно варьирует в зависимости от пола, возраста и сопутствующей патологии [10]. В широких пределах варьируют данные о пороговых значениях уровней различных маркеров, что снижает возможность их практического применения [11]. Биохимический маркер также должен обладать способностью классифицировать потребителей алкоголя в соответствии с уровнем, длительностью и стилем его потребления.

В настоящее время не существует универсального биохимического маркера для всех аспектов потребления алкоголя и алкогольного поражения внутренних органов. В последние годы проводится много исследований, посвященных изучению перспективы использования этилглюкуронида (ЭГ) в качестве биохимического маркера острой и хронической алкогольной интоксикации [6-12].

ЭГ является прямым минорным метаболитом этанола, образующимся путем его конъюгации с глюкуроновой кислотой в эндоплазматическом ретикулуме клеток печени [3]. Присутствие ЭГ в биологических средах указывает на недавнее употребление алкоголя. Обнаружена дозозависимая связь между потреблением алкоголя и концентрацией ЭГ в биологических средах, причем в моче его уровень выше, нежели в крови [6].

ЭГ является маркером «фестивального» употребления алкоголя, поскольку присутствует в плазме крови до 36 часов, а в моче до 3-5 суток после однократного употребления алкоголя в большой дозе [8]. Поэтому данный маркер является наиболее чувствительным индикатором эпизодического употребления алкоголя, который можно использовать с целью контроля качества ремиссии у зависимых от алкоголя пациентов, проходящих курс реабилитации [9]. Пороговый уровень 0,5 мг/л обеспечивает высокую чувствительность и позволяет избежать ложноположительных результатов. ЭГ показал свое преимущество по сравнению с другими маркерами (метанол, КДТ, АсТ, АлТ, ГГТП) в мониторинге абстиненции у пациентов, ожидающих трансплантации печени [11].

Была обнаружена линейная корреляция между концентрацией ЭГ в волосах и количеством выпиваемого алкоголя у пациентов с алкогольной зависимостью [12]. Поэтому определение ЭГ в волосах является достаточно надежным индикатором хронического злоупотребления алкоголем, обладающим высокой чувствительностью (70-90%) и специфичностью (80-95%) [2]. Мета-анализ исследований показал, что средняя концентрация ЭГ в волосах бытовых пьяниц составляет 7,5 пкг/мг, у злоупотребляющих алкоголем - 142,7 пкг/мг, у лиц, страдающих алкогольной зависимостью – 596,1 пкг/мг [3]. Употребление алкоголя в

дозе 16 г в день на протяжении 3 месяцев не приводит к повышению содержания ЭГ выше порогового уровня [9].

Пороговый уровень ЭГ 30 пкг/мг в 0-3 см проксимальном сегменте волос был предложен в качестве маркера хронического злоупотребления алкоголем (употребление более 60 г на протяжении нескольких месяцев) [10]. К недостаткам использования ЭГ в качестве маркера относится вероятность ложноположительного результата при бытовом контакте с алкогольсодержащими жидкостями, а также техническая сложность метода его определения [3]. Имеются также сведения, что уровень ЭГ плохо коррелирует с результатами теста AUDIT [7]. Определять ЭГ в биологических средах можно с помощью иммунологических методов, методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС), а также с методом высокоэффективной жидкостной хроматографии – тандемной масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС) [12].

Таким образом, анализ литературных данных позволяет считать определение ЭГ в биологических средах перспективным маркером эпизодического употребления алкоголя в больших дозах. Определение ЭГ в волосах является достаточно надежным индикатором хронического злоупотребления алкоголем. Актуальной задачей дальнейших исследований является изучение чувствительности, специфичности, пороговых значений ЭГ при различных режимах алкоголизации, а также в зависимости от пола, возраста и сопутствующей патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Разводовский Ю.Е. Биологические маркеры алкоголизма: современное состояние и перспективы использования. / Ю.Е. Разводовский // Научный форум. Сибирь. – 2019. – Т.5, №1. – С. 79–81.
2. Разводовский Ю.Е. Биохимические маркеры алкогольной зависимости. / Ю.Е. Разводовский // Наркология. – 2020. – Т.19, №1. – С. 85–92.
3. Consensus paper of the WFSBP task force on biological markers: Biological markers for alcoholism. / Hashimoto E. [et al.] // The World Journal of Biological Psychiatry. – 2013. N.14. – P. 549–564.
4. Adler D. The Difficulty of using a Biological Marker for Alcohol Use: A Recent Historical Overview. Sound Neuroscience: An Undergraduate. / D. Adler // Neuroscience Journal. – 2013. – Vol. 1, N.1. – P. 1–8.
5. Moskalewicz J. East-West disparities in alcohol-related harm. / J. Moskalewicz, Y.E. Razvodovsky, P. Wieczorek // Alcoholism and Drug Addiction. – 2016. – N. 29. – P. 209–222.
6. Alcohol biomarkers in clinical and forensic contexts. / Andresen-Streichert H. [et al.] // Dtsch Arztebl Int. – 2018. – N. 115. – P. 309–15.
7. Freeman W.M. Future prospects for biomarkers of alcohol consumption and alcohol-induced disorders. / W.M. Freeman, K.E. Vrana // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2010. – Vol.34, N.6. – P. 946–954.

8. Biomarkers of alcohol misuse: recent advances and future prospects. / Jastrzębska I. [et al.] // Prz Gastroenterol. – 2016. – N.11. – P. 78–89.
9. Novel serum biomarkers for detection of excessive alcohol use. / Liangpunsakul S. [et al.] // Alcohol Clin Exp Res. – 2015. – N.39. – P. 556–565.
10. Skrzydło-Radomańska B. Biomarkers of alcohol misuse: recent advances and future prospects. / B. Skrzydło-Radomańska, J. Daniluk // Gastroenterology Rev. – 2016. – Vol.11, N.2. – P. 78–89.
11. Advancing Alcohol Biomarkers Research. / Cynthia F. [et al.] // Alcohol Clin Exp Res. – 2010. – Vol.34, N.6. – P. 941–945.
12. Heier C. Nonoxidative ethanol metabolism-from biomarkers to bioactive lipids. / C. Heier, H. Xie, R. Zimmermann // Int Union Biochem Mol Biol. –2016. – N. 68. – P. 916–23.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СИНТЕТИЧЕСКИХ ОЛИГОПЕПТИДОВ С ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЦИТОКИНАМИ IN VITRO

Рябцева Т.В., Таганович А.Д.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Введение. Участие провоспалительных цитокинов доказано в таких патологических состояниях как синдром системного воспалительного ответа, цитокиновый шторм и синдром активации макрофагов. Все эти состояния, имея первоначально адаптивную направленность оказывают пагубное воздействие [1,2]. Поэтому существует необходимость разработки эффективных и безопасных способов снижения их концентрации при развитии данных состояний [3]. Синтетические олигопептиды в силу своего многообразия, безопасности и возможности их различной химической модификации (например, иммобилизации на полимерный носитель) являются хорошими кандидатами на роль специфических лигандов, способных связывать и удалять провоспалительные цитокины из плазмы крови человека. Гипотеза состоит в том, что взаимодействие олигопептида с целевым цитокином будет препятствовать контакту специфических меченых биотином антител к цитокину и, тем самым определению их при иммуноферментном анализе. О взаимодействии олигопептидов с цитокинами можно косвенно судить по их влиянию на определение концентрации цитокинов при проведении иммуноферментного анализа. **Целью** данного исследования являлась оценка эффективности синтетических олигопептидов связываться с провоспалительными цитокинами.

Материалы и методы исследования. Для проведения исследования использовали наборы реактивов для определения концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α методом непрямого иммуноферментного анализа. Исследуемые олигопептиды предварительно

анализировали методом молекулярного моделирования *in silico*. Наиболее перспективные были синтезированы на предприятии Changzhou Xuanming Chemical Co. Ltd., (Чанчжоу, Цзянсу, Китай). Для взаимодействия с ИЛ-6 были синтезированы YFV (П1, M=428,2 Да), SFYR (П2, M=571,2 Да), для ИЛ-8 – WDFD (П4, M=582,25 Да), WDFE (П5, M=613,66 Да), для ФНО- α – WVP (П7, M=504,53Да), WNWV (П8, M=604,30Да), WNW (П9, M=504,53Да). Исходная концентрация олигопептидов – 10 μ моль, концентрация в лунке – 1 μ моль. Исходные концентрации ИЛ-8: 0; 0,0625; 0,1700; 0,5000; 1,1360; 2,8410*10⁻⁸ μ моль. Исходные концентрации ИЛ-6: 0; 0,0233; 0,0695; 0,2080; 0,6250; 1,2500*10⁻⁸ μ моль. Исходные концентрации ФНО- α : 0; 0,0287; 0,0862; 0,2300; 0,5750; 1,4370*10⁻⁸ μ моль. Исползованные концентрации цитокинов и олигопептидов создавали избыток молекул олигопептидов по сравнению с молекулами цитокинов. На 1 молекулу цитокина приходилось не менее 1*10⁹ молекул олигопептида.

Последовательность проведения исследования включала все стандартные для протокола иммуноферментного анализа этапы. Для оценки связывания олигопептидов с цитокинами был добавлен один дополнительный этап. Через 60 минут от начала инкубации растворов цитокинов в соответствующие лунки планшета добавляли растворы олигопептидов. Далее все этапы промывки, добавления конъюгатов, ТМБ и определение оптической плотности проводили по инструкции к используемому набору реактивов.

Реакция взаимодействия олигопептида с цитокином обратима и может быть описана законом действующих масс, что позволяет рассчитать константу связывания олигопептида с цитокином. Константу связывания рассчитывали по формуле: $K_{св} = [Ц+П] / ([Ц] + [П])$, где $[Ц+П]$ – концентрация комплекса олигопептида с цитокином, которая рассчитывалась как разность исходной концентрации цитокина и после инкубации с олигопептидом - $[Ц+П] = [Ц_{исх.}] - [Ц_{после}]$.

Результаты исследований обрабатывали непараметрическими методами статистики с использованием пакетов Statistical10.0 и Prism8 Statistics. Результаты представлены в виде медианы и 25 и 75 перцентилей. Для оценки различий между двумя независимыми группами применяли U-критерий Манна-Уитни, между тремя независимыми группами - Медианный тест и тест Краскелла-Уоллиса. Для сопоставления констант связывания, рассчитанных при использовании различных концентраций цитокинов в среде, проводили дисперсионный анализ критерием Фридмана.

Результаты и обсуждение. Исследование показало, что при увеличении концентрации цитокина в системе происходило увеличение константы связывания ИЛ-8 с WDFD в два раза ($p=0,1592$), с WDFE более чем в три раза ($p=0,0366$). При исходной концентрации ИЛ-8 2,8410 μ моль (250 пг/мл) максимальная константа связывания для

олигопептида WDFF составила 0,3710[0,3111-0,4252] $\mu\text{моль}^{-1}$, для WDFD - 0,2098[0,1485-0,2564] $\mu\text{моль}^{-1}$ (табл.1). Полученные результаты экспериментов *in vitro* подтверждают результаты теоретических расчетов *in silico*. Рассчитанная свободная энергия взаимодействия ИЛ-8 с WDFF составила -6,35 [6,30-6,40] ккал/моль, что статистически значимо превышало свободную энергию связывания WDFD с ИЛ-8, которая составила - 6,05[5,70-6,25] ккал/моль.

Таблица 1 – Характеристика эффективности связывания синтетических олигопептидов с провоспалительными цитокинами

Лиганд	Рецептор	Константа связывания <i>in vitro</i> , $\mu\text{моль}^{-1}$	Св. энергия связывания <i>in silico</i> , -ккал/моль
4.WDFF	ИЛ-8	0,3710[0,3111-0,4252]*	6,35[6,30-6,40]*
5.WDFD		0,2098[0,1485-0,2564]	6,05[5,70-6,25]
1.YFV	ИЛ-6	0,2344[0,2288-0,2480]	6,60[6,40-6,80]*
2.SFYR		0,1928[0,1440-0,2520]	6,00[5,85-6,20]
7.WVP	ФНО- α	0,0772[0,0758-0,0800]	5,60[5,35-5,80]
8.WNWV		0,0807[0,0786-0,0835]	6,75[6,60-6,85]
9.WNW		0,1809[0,1809-0,1858]*	7,25[6,70-7,70]*

Примечание: * – результаты достоверны ($p \leq 0,05$)

При взаимодействии ИЛ-6 с олигопептидами константа связывания увеличивалась при увеличении концентрации ИЛ-6, для П1 (YFV) константа связывания увеличилась в 6 раз ($p=0,07$), для П2 (SFYR) – в 3 раза ($p=0,12$). Для П1 максимальная константа связывания составила 0,2344[0,2288-0,2480] $\mu\text{моль}^{-1}$, для П2 - 0,1928[0,1440-0,2520] $\mu\text{моль}^{-1}$ (табл.1). Статистически значимых различий (тест Манна-Уитни) в константе связывания изучаемых олигопептидов для ИЛ-6 обнаружено не было. Тем не менее, можно отметить тенденцию к более эффективному связыванию с ИЛ-6 олигопептида YFV, чем SFYR. Данные результаты соотносятся с теоретическими расчетами *in silico*. Рассчитанная свободная энергия взаимодействия с ИЛ-6 для YFV составила -6,60[6,40-6,80] ккал/моль, что превышает свободную энергию связывания для SFYR, которая составляет -6,00[5,85-6,20] ккал/моль ($p \leq 0,05$).

Для ФНО- α проанализировали взаимодействие с тремя олигопептидами. Для всех олигопептидов были обнаружены волнообразные изменения константы связывания при изменении концентрации цитокина в среде. При минимальной концентрации ФНО- α ($0,0287 \cdot 10^{-8} \mu\text{моль}$) все три олигопептида взаимодействуют с цитокином с коэффициентом связывания более $0,9 \cdot 10^{-8} \mu\text{моль}$. Далее, по мере увеличения концентрации ФНО- α константа связывания снижалась. Статистически значимые различия в константе связывания наблюдали при высоких концентрациях цитокина в среде (0,575 и $1,437 \cdot 10^{-8} \mu\text{моль}$). На основании анализа полученных результатов (табл.2)

можно заключить, П9 (WNW) является наиболее эффективным ($K_{св} = 0,1809[0,1809-0,1858]$ $\mu\text{моль}^{-1}$). Кроме того, данный пептид характеризуется наилучшей свободной энергией связывания ($7,25[6,70-7,70]$ -ккал/моль).

Выводы. Таким образом, эксперименты *in vitro* подтвердили результаты проведенных расчетов *in silico*. В результате экспериментов выявлены наиболее эффективные олигопептиды для связывания ИЛ-8 – WDFF, ИЛ-6 – YFV, ФНО- α – WNW. Данные олигопептиды могут быть рекомендованы для иммобилизации на полимерном носителе в качестве лигандов с целью разработки новых изделий медицинского назначения (биоспецифических гемосорбентов) способствующих снижению концентрации провоспалительных цитокинов в плазме крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dinarello C.A. Historical review of cytokines / C.A.Dinarello // Eur J Immunol. – 2007. – V.37. – p.34-45
2. Jaffer U., Wade R.G., Gourlay T. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review / HSR Proseedings in intensive care and cardiovascular anesthesia, 2010, 2:161-175
3. Shaikh P.Z. Cytokines&their physiologic and pharmacologic functions in inflammation: a review / Int.J. of Pharm & Life Sci. (IJPLS), 2011, Vol.2, Iss.11., 1247-1263

ИЗМЕНЕНИЕ ПУЛА СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ В ПЕЧЕНИ И МИОКАРДЕ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИЯ ЭТАНОЛА С РАЗЛИЧНЫМИ ИНТЕРВАЛАМИ.

Семенчук А.К, Лелевич В.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Под влиянием этанола происходит повреждение различных органов и систем организма. Одними из наиболее частых являются нарушения в работе печени и сердечно-сосудистой системы.

Одной из основных функций печени является поддержание постоянного аминокислотного состава крови. Печень обеспечивает сбалансированный пул свободных аминокислот организма путем синтеза заменимых аминокислот и перераспределения азота в результате реакций трансаминирования. Как показали многочисленные исследования, одной из форм негативного влияния этанола на организм является алкогольное поражение печени, в патогенезе которого основное значение имеет прямое токсическое действие этанола на гепатоцит, вызывающее его функциональную метаболическую перегрузку, дистрофию и некроз. Кроме

того, основной метаболит этанола ацетальдегид нарушает функции печени, тормозя элиминацию продуктов метаболизма этанола [1].

Токсическое воздействие этанола на миокард опосредовано прямым токсическим действием алкоголя и его метаболитов на сердечную мышцу, дефицитом нутриентов, активацией аутоиммунных процессов, накоплением эстерифицированных жирных кислот, ингибированием окислительного фосфорилирования в митохондриях, ингибированием взаимодействия кальций-микрофиламенты, активацией перекисного окисления липидов, нарушением структуры клеточных мембран и повреждением находящихся на них рецепторов. Аминокислотный дисбаланс, вызванный алкогольной интоксикацией, так же может являться одним из механизмов развития кардиомиопатии[3].

При алкогольной интоксикации изменяется течение реакций энергообеспечения и использования аминокислот для различных метаболических процессов. Особую группу составляют серосодержащие аминокислоты, значение которых связано, в первую очередь, с их участием в процессах метилирования большого числа биологически важных молекул организма [2].

На данный момент представляет интерес изучение не только хронического воздействия этанола на организм, но и прерывистой алкогольной интоксикации, которая является одной из наиболее распространенных форм потребления алкоголя в человеческой популяции.

Цель исследования. Выявить изменения пула серосодержащих аминокислот и родственных соединений в печени и миокарде крыс при введении этанола с различными интервалами.

Методы исследования. В эксперименте было использовано 30 белых беспородных крыс-самцов массой 180-220 г, находящихся на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде. Моделирование хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) осуществлялось путем внутрижелудочного введения этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела два раза в сутки в виде 25%-го раствора в течение 14 суток.

Прерывистая алкогольная интоксикация моделировалась путем внутрижелудочного введения этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела два раза в сутки в виде 25%-го раствора по следующим схемам: 4 суток алкоголизации – 3 суток внутрижелудочное введение эквивалентного количества воды (ПАИ-4) и 1 сутки алкоголизации – 1 сутки внутрижелудочное введение эквивалентного количества воды (ПАИ-1). Животные контрольной группы внутрижелудочно дважды в сутки получали эквивалентные количества воды. Декапитацию проводили через 3 часа после последнего введения алкоголя и воды. Ткани после извлечения незамедлительно замораживали в жидком азоте. При выполнении исследований придерживались правил и норм гуманного обращения с экспериментальными животными.

Содержание свободных аминокислот в пробах определяли после осаждения белков методом обращенно-фазной ВЭЖХ после дериватизации о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой с детектированием по флуоресценции (338/455 нм). Обработка хроматограмм осуществлялась по методу внутреннего стандарта (норвалин).

Статистическую обработку данных проводили с помощью непараметрических методов. Результаты выражали в виде медианы (Me) и рассеяния (25 и 75 перцентилей). Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовали U-критерий Манна-Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При этом использовали пакет статистических программ Statistica 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q).

Результаты и их обсуждение. 14-дневная хроническая алкогольная интоксикация сопровождалась достоверным повышением концентрации β -аланина (на 110%, $p < 0,05$) и таурина (на 17%, $p < 0,05$) в тканях печени. Так как концентрация потенциальных предшественников таурина в печени при этом не изменяется, можно предполагать, что скорость его образования при этом не увеличивается. Одной из причин повышения уровня таурина на фоне ХАИ может являться увеличение содержания β -аланина в данных условиях, являющегося антагонистом транспорта таурина. Так же на фоне ХАИ исчезли достоверные положительные корреляции уровней глицина и цистеиновой кислоты, глицина и цистатинина, присутствовавшие в контрольной группе. Вместо этого появились положительные корреляции между содержанием ансерина и цистеиновой кислоты ($r=0,92$, $p < 0,05$), ансерина и карназина ($r=0,98$, $p < 0,05$), ансерина и таурина ($r=0,92$, $p < 0,05$), ансерина и цистатинина ($r=0,92$, $p < 0,05$).

Алкоголизация в режиме ПАИ-4 привела к достоверному повышению в печени, в сравнении с контролем, концентрации β -аланина (на 60%, $p < 0,05$) и таурина (на 30%, $p < 0,05$). Данные изменения аналогичны нарушениям при ХАИ. Кроме того, в данной группе нарушились характерные для контроля корреляционные связи между уровнями цистеиновой кислоты и глицина, β -аланина с карназином, цистеин-сульфиновой кислотой с серином. Вместо них в группе ПАИ-4 наблюдалась отрицательная корреляция между концентрациями в печени цистеиновой кислоты и метионина ($r = -0,8$, $p < 0,05$) и положительная корреляция между содержанием ансерина и β -аланина ($r = 0,8$, $p < 0,05$).

Прерывистая алкогольная интоксикация ПАИ-1 привела к достоверному повышению в печени уровня β -аланина (на 47%, $p < 0,05$) и карназина (на 116%, $p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой. Так же в группе ПАИ-1 наблюдалось отсутствие любых корреляционных связей между уровнями аминокислот печени.

В миокарде 14-дневная ХАИ вызвала достоверное снижение уровня незаменимой аминокислоты метионина (на 23%; $p < 0,05$) и повышение

уровня β -аланина (на 12%; $p < 0,05$). Так же нарушились нормальные корреляционные связи между большинством серосодержащих соединений.

При алкогольной интоксикации в режиме ПАИ-4 в миокарде достоверно повысилось содержание β -аланина (на 23%; $p < 0,05$) и таурина (на 13%; $p < 0,05$). Концентрация метионина имела тенденцию к снижению. Корреляционный анализ показал сходное с группой ХАИ нарушение корреляционных взаимосвязей между рассчитываемыми параметрами серосодержащих соединений.

Алкоголизация в режиме ПАИ-1 привела к достоверному снижению в миокарде только уровня метионина (на 27%; $p < 0,05$) в сравнении с контролем. Содержание β -аланина снизилось по сравнению с группой ХАИ (на 21%; $p < 0,05$) и не отличалось достоверно от контрольных значений. При этом нарушение нормальных корреляционных связей сопровождалось возникновением новых корреляций между уровнями цистеинсульфиновой кислоты и серина ($r = -0,95$, $p < 0,05$), цистеинсульфиновой кислоты и цистатионина ($r = 0,80$, $p < 0,05$), цистатионина и серина ($r = -0,86$, $p < 0,05$).

Выводы. 1.ХАИ, а также оба вида ПАИ сопровождаются схожими эффектами в печени: приводят к достоверному повышению содержания β -аланина и таурина. 2. Хроническая и прерывистая алкогольная интоксикация в течение 14 суток приводят к аналогичному снижению содержания метионина в миокарде. 3. Различные варианты алкоголизации вызывают однотипное увеличение концентраций β -аланина и таурина в печени и миокарде крыс, которые являются более выраженными в тканях печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лелевич В.В. Состояние пула свободных аминокислот крови и печени при хронической алкогольной интоксикации /В.В. Лелевич,О.В. Артемова // Журнал ГрГМУ. – 2010, - № 2, - стр. 16 – 19.
2. Наумов А.В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы / А.В. Наумов. – Минск: Профессиональные издания, 2013. – 312 с.
3. Piano, M.R. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. / M.R. Piano // Chest. – 2002. – Vol.121, N5. – P. 1638-50.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОСТКОВИДНОЙ ПАРОСМИИ

Сидорович Е.А., Тежик А.В., Кепурко Я.И.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Постковидный синдром – новый, еще малоизученный феномен в современной терапевтической практике. Однако, несмотря на это, данная нозология уже признана мировым медицинским сообществом и заняла

свое место в МКБ-10. По статистике, признаки постковидного синдрома испытывают на себе 10-20% людей, переболевших COVID-19 [1]. Одним из проявлений данной нозологии является паросмия (искаженное восприятие запахов). В основном искажаются запахи часто употребляемых продуктов. Неприятно пахнут мясные продукты (особенно курица), лук, картофель, огурцы, кофе или кофейные напитки, бананы и даже алкоголь, что приводит к нарушению питания и сказывается на психоэмоциональном состоянии [4].

Цель исследования – рассмотреть возможный механизм нарушения обонятельного восприятия у людей, перенесших COVID-19, на молекулярном уровне структурной биохимии и кинетики ферментативных реакций.

В ходе данной работы были использованы данные, находящиеся в открытом доступе сети Интернет.

Обонятельная система как химический анализатор не имеет себе равных по чувствительности и селективности. Хотя тонкие механизмы распознавания и запоминания запахов до конца ещё не раскрыты, известно, что наружная поверхность сенсорного эпителия представляет собой мозаичную структуру из поддерживающих клеток, которые окружают сферические концевые утолщения обонятельных нейронов. Каждый обонятельный нейрон имеет головку, снабженную обонятельными волосками длиной 16-30 мкм., расположенными в слизи, которая генерируется секреторными железами Боумена. Белковые молекулы, непосредственно реагирующие на запаховый сигнал, располагаются главным образом на поверхности волосков нейронов. Среди набора белков наружной поверхности обонятельного эпителия, важную роль играют белки, обладающие фосфатазной активностью [5].

В сенсорном эпителии существуют два вида белков с фосфатазной активностью: растворимые, сосредоточенные главным образом в обонятельной слизи и иммобилизованные на наружной поверхности сенсорного эпителия. Последние непосредственно взаимодействуют с рецепторами обонятельных нейронов.

Химический состав слизи представлен ферментами: щелочной фосфатазой, эстеразой, липазой, цитохромами P450 и другими, структурными белками, кислыми гликопротеидами, нейтральными и кислыми мукополисахаридами, пигментами, фосфатидами, ионами калия, натрия, хлора, кальция. Функция слизи - несущая среда. Ее структурированная форма полианионной природы создается кислыми гликопротеидами и обеспечивает захват молекул из воздуха. При этом происходит первичная дифференциация запаховых молекул.

Растворению одоранта в слизи способствует постоянный процесс перемешивания, осуществляемый волосками нейронов. Пока обонятельный сигнал усиливается молекулярными механизмами внутри обонятельного волоска, порция обонятельной слизи, поступившей из желез

Боумена, освобождает рецепторы от прореагировавших молекул как ферментативным путем с помощью представителей семейства цитохрома P450, так и с помощью транспортных белков.

Первичные рецепторные белки - это сложные молекулы, связывание которых со своими субстратами вызывает в них достаточно большие структурные изменения, вслед за которыми начинается каскад каталитических (ферментативных) реакций, завершающихся нервным импульсом - электрическим сигналом для мозга [2]. Обонятельные рецепторы используют в работе два типа белков: интегральный белок - первичный центр связывания молекулы-стимула на внешней поверхности биомембраны - и периферический G-белок (комплекс из трех белков: Ga, Gb, Gg) на внутренней стороне мембраны. С помощью G-белков внутри клетки начинаются химические процессы ответа на внешний физический акт адсорбции молекулы-стимула на внешней части интегрального белка [3]. Сначала молекула-стимул на внешней стороне мембраны связывается с интегральным белком и вызывает в нем структурный переход - изменение конформации всей молекулы, и в том числе той ее части, которая на внутренней стороне мембраны контактирует с G-белком. Интегральный белок переходит из состояния I ("выключено") в состояние II ("включено"). Реально акты включения и выключения начинаются с изменения свойств контакта белков I-Gg. Встроенные в мембрану белковые комплексы IIG и IIIG обладают различным строением межбелковых контактов в комплексе из трех G-белков, что отражается на их способности к диссоциации. При этом белок Ga связан либо с гуанозиндифосфатом (GDP), либо гуанозинтрифосфатом (GTP): IIG связывает GDP на Ga-глобуле комплекса GaGbGg, IIIG связывает GTP на Ga-глобуле, которая в результате замены GDP на GTP отделяется от комплекса G-белков. Поэтому связывание молекулы-стимула белковой молекулой-рецептором I внешней поверхности мембраны приводит к замене GDP на GTP в Ga-белке на внутренней стороне мембраны и диссоциации этого G-комплекса $GaGbGg(GDP) \rightarrow GgGb + Ga(GTP)$ [5].

Белок Ga отделяется и смещается в плоскости мембраны к соседнему белку, неактивной форме фермента аденилатциклазы и активирует ее. Благодаря этому в ответ на адсорбцию одной молекулы на белке-рецепторе внутри клетки начинает протекать каталитическая реакция, итогом которой является образование множества молекул циклического 3',5'-аденозинмонофосфата (с-АМФ). Молекулы с-АМФ, в свою очередь, активируют другой фермент - протеинкиназу. Процесс эффективен потому, что появление с-АМФ вызывает лавину реакций фосфорилирования с помощью большого числа молекул фермента протеинкиназы. Это механизм усиления сигнала, приводящий к рекордной чувствительности рецепторов как анализаторов молекул. Протеинкиназа, фосфорилируя определенные клеточные белки, вызывает при запаховой

реакции открытие каналцев проводимости для ионов, и как результат возникает нервный электрический импульс, передаваемый аксоном [5].

Клетка имеет и механизмы отрицательной обратной связи - остановки потока реакций фосфорилирования. Эту функцию выполняют ферменты гидролиза с-АМР до 5'-аденозинфосфата (АМР) и др. Поэтому процесс связывания молекулы-стимула на рецепторе приводит лишь к импульсному возрастанию концентрации с-АМР и его последующему "затуханию"[3].

Способность обонятельной системы различать заданные вещества на фоне большого числа других веществ пострадала больше, чем другие органы чувств в результате COVID-19. Возможно, вирус влияет на структуру рецепторов, состав слизи или ферментативную активность. Точный патогенез паросмии еще не выяснен. Дальнейшее исследование необходимо для понимания последствий коронавирусной пандемии и разработки методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Halpin S. Long COVID and chronic COVID syndromes / S.Halpin, R.O'Connor, M.Sivan // J. Med. Virol. – 2021. – Vol.93(3). – P.1242-1243.
2. Jimenez RC. The mutational landscape of human olfactory G protein-coupled receptors / RC.Jimenez [et al.] // BMC Biol. – 2021. – Vol.5;19(1). – P.21.
3. Weis WI. The Molecular Basis of G Protein-Coupled Receptor Activation / WI.Weis, BK.Kobilka // Annu Rev Biochem. – 2018. – Vol. 20(87). – P.897-919.
4. Гараева С.Н. Некоторые аспекты влияния covid-19 на психическое здоровье человека / С.Н.Гараева, А.И.Леорда, Г.В.Постолати //Архивариус. – 2021. – Т. 7. – №.3(57). – С. 4-7.
5. Полторак О.М. Химические и биохимические механизмы обоняния и усиления первичных запаховых сигналов /О.М.Полторак// Соросовский образовательный журнал. – 1996. – Т. 2. – №.11. – С. 13-19.

ВЛИЯНИЕ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА СПЕКТР АМИНОКИСЛОТ И РОДСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ ГИППОКАМПА И КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ

**Смирнов В.Ю.¹, Разводовский Ю.Е.², Дорошенко Е.М.¹,
Бонь Е.И.¹, Максимович Н.Е.¹**

¹ УО «Гродненский государственный медицинский университет»,

² Государственное предприятие «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Инсульт является одной из ведущих причин инвалидности и смертности во многих странах мира [4-6]. Патогенетические механизмы

развития ишемического инсульта сложны и до конца не изучены. Одним из направлений детализации механизмов развития повреждения головного мозга при его ишемии является изучение изменений аминокислотного фонда мозга [5]. Как известно, аминокислоты и их производные играют важную роль в функционировании головного мозга, как в норме, так и при патологии, участвуя в биосинтезе мембранных белков и сигнальных молекул, гормонов и регуляторных пептидов [1]. Они также выступают в качестве источника энергии через цикл трикарбоновых кислот и участвуют в образовании углеводов путем глюконеогенеза при их избытке [2].

Цель: характеристика изменений пула свободных аминокислот и биогенных аминов гиппокампа и коры больших полушарий крыс при субтотальной ишемии головного мозга (СИГМ).

Методы исследования: Эксперименты выполнены на 18 белых беспородных крысах-самках (по 6 животных в каждой группе), массой 180-220 г. СИГМ моделировали путём перевязки обеих сонных артерий в течении одного часа. Спектр определяемых соединений включал протеиногенные аминокислоты, орнитин, цитруллин, ряд родственных соединений (таурин, α -аминобутират и др.) и биогенные амины. Анализ проводился на хроматографе Agilent 1100 методом обращенно-фазной хроматографии с предколоночной дериватизацией о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой в Na-боратном буфере. Детектирование фотометрическое на длине волны 338 нм для определения АК и флуорометрическое (276/345 нм) — для биогенных аминов [3]. Использовалась колонка Zorbax Eclipse Plus C18, 3,5 мкм, 2,1 x 150 мм. Идентификацию и количественный анализ производили в программе Agilent ChemStation B.04.01, калибровка метода осуществлялась с применением концентрата стандартной смеси аминокислот фирмы "Sigma-Aldridge". Статистическую обработку данных проводили с помощью программы R. Для оценки влияния факторов применялся параметрический дисперсионный анализ (ДА) с апостериорным сравнением по Тьюки. В случае нарушения однородности дисперсий выполнялся ДА в модификации Уэлча с апостериорным сравнением по Геймс-Хоувелл. При отсутствии нормальности распределения показателей использовался непараметрический ДА Краскела-Уоллиса с поправкой Бенъямини-Хохберга на множественность сравнений. Также использовались методы корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение: Субтотальная ишемия головного мозга (ГМ) вызвала в коре ГМ повышение содержания аспартата, β -аланина и α -аминомасляной кислоты (α АВА), а также снижение уровней глутамата, аспарагина, треонина, тирозина и α -аминоадипината (α ААА).

В гиппокампе крыс в этих же условиях наблюдалось повышение уровней гистидина, 3-метилгистидина, глутамина, α АВА и аминокислот с разветвлённой углеводородной цепью (АРУЦ) — изолейцина, лейцина и

валина. Одновременно, происходило снижение уровней треонина, тирозина и α -ААА.

Следствием обеднения пулов незаменимых и нейротрансмиттерных (в основном возбуждающих) соединений явилось снижение суммарного содержания свободных аминокислот коры ГМ. В то же время, несмотря на снижение уровня возбуждающих АК, их соотношение с тормозными не изменялось. Это может свидетельствовать о сопутствующем понижении уровней тормозных АК несмотря на отсутствие достоверности сдвигов их концентраций. Как в коре ГМ, так и в гиппокампе отмечалось повышение соотношения суммарного содержания АРУЦ и ароматических аминокислот (ААК), что можно связывать, в первую очередь, с ростом уровней АРУЦ.

Снижение в коре ГМ 5-оксииндолацетата (5-НИАА), основного метаболита триптофана, свидетельствует о торможении путей деградации серотонина (5-НТ), что подтверждается ослаблением положительной корреляции 5-НТ – 5-НИАА. Причиной этого может служить обеднение пула ароматических аминокислот (косвенно об этом свидетельствует снижение уровня тирозина) как следствие снижения транспорта ААК через гематоэнцефалический барьер при СИГМ. Последнее подтверждается ростом АРУЦ в коре головного мозга — основного конкурента ААК за общую систему транспорта.

В гиппокампе единственным результатом действия СИГМ на пул биогенных аминов был рост уровня диоксифенилаланина (DOPA). Тем не менее, корреляционный анализ свидетельствует о влиянии ишемии на активность их превращений. Так, если в норме уровень серотонина и его метаболита, 5-НИАА, коррелируют положительно, то при СИГМ эта связь нарушалась и уровень 5-НИАА начинал отрицательно коррелировать с уровнем 5-окситриптофана (5-НТР). Также, при СИГМ происходит ослабление связей между концентрацией тирозина и его метаболитов — DOPA и диоксифенилацетата (DOPAC). Все это может свидетельствовать о функциональных нарушениях серотониновой и дофаминовой систем в гиппокампе при ишемии, которые, однако, не сопровождаются изменениями уровней их компонентов. Причиной этих изменений (в том числе накопление DOPA) может быть ингибирование декарбоксилазы ароматических АК и, соответственно, синтеза дофамина. Так как этот фермент присутствует как в дофаминэргических, так в серотонинэргических нейронах, это может также способствовать торможению синтеза серотонина. Дополнительным свидетельством последнего может являться наблюдаемое постоянство уровня триптофана в гиппокампе, что маловероятно в условиях ишемии при нормальной скорости синтеза серотонина.

Таким образом, СИГМ индуцирует дисбаланс пула свободных аминокислот и их производных в гиппокампе и коре головного мозга крыс, в том числе уровней треонина, тирозина гистидина, 3-метилгистидина,

глутамина, АРУЦ, диоксифенилаланина, а также функциональные нарушения серотониновой и дофаминовой систем. Можно выделить общие черты влияния субтотальной ишемии ГМ на фонд свободных АК гиппокампа и коры головного мозга: повышение уровня α -АВА и снижение концентраций треонина, тирозина и α -ААА. В то же время, присутствуют и специфические эффекты ишемии, имеющие место только в гиппокампе или коре ГМ. Так уровень аспартата на фоне СИГМ рос только в коре ГМ, а в гиппокампе оставался постоянным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние композиции аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, триптофана и таурина на обмен аминокислот в экспериментальных моделях алкоголизма / В.Ю. Смирнов [др.] // Украинский биохимический журнал. – 2003. – Т.75. – №4. – С. 101–107.
2. Кулеш, С. Д. Патогенез ишемического инсульта: Биохимические механизмы и роль нейроактивных аминокислот / С. Д. Кулеш // Мед. новости. – 1998. – № 1. – С. 21–24.
3. Современные проблемы биохимии. Методы исследований. / Барковский Е.В. [др.] – Минск: Вышэйшая школа – 2013. 491 с.
4. Feigin V.L. Global burden of stroke / V.L. Feigin, B. Norrving, G.A. Mensah // Circ. Res. – 2017. – Vol. 120. – N3. – P. 439–48.
5. Levels of free amino acids and their derivatives in the brain cortex of rats during unilateral ischemia / Y. E. Razvodovsky [et al.] // Int. J. Neurosci. Behav. Studies. – 2017. – Vol. 1, N 1. – P. 18–21.
6. Razvodovsky Y.E. Alcohol attributable fraction of stroke mortality in Russia / Y.E. Razvodovsky // Journal of the Neurological Science. – 2013. – Vol.33. – N 1. – P. 231.

ПРИЯТНОЕ ПРИКОСНОВЕНИЕ ПРИВОДИТ К УВЕЛИЧЕНИЮ АНТИОКСИДАНТНОГО ПОТЕНЦИАЛА СЛЮНЫ

¹Соколова С.В., ²Портнова Г.В., ³Проскурнина Е.В.

¹Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

²Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
Лаборатория высшей нервной деятельности, Москва, Россия

³Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова,
Лаборатория молекулярной биологии, Москва, Россия

Актуальность. Известно, что в патофизиологию психоэмоционального стресса вовлечена как симпатoadреналовая, так и иммунная система с участием системы активных форм кислорода (АФК). Психоэмоциональный стресс вызывает активацию каскадов сигнальных путей через реакции с участием нейромедиаторов и цитокинов, приводя к

оксидативному стрессу, поддерживая и усиливая нейровоспаление. Вместе с этим, приятные тактильные воздействия снижают тревогу, стресс и боль, во многом благодаря «социальному» нейрого르몬у окситоцину. Таким образом, представляет интерес изучить возможность коррекции оксидативного стресса при помощи приятных тактильных воздействий через выработку окситоцина. Важно, что исследование проводится на слюне – биоматериале, отбор которого не сопровождается неприятными ощущениями.

Цель исследования. Выявить взаимосвязь между антиоксидантным профилем слюны, уровнем окситоцина в слюне и субъективной приятностью тактильного воздействия у молодых здоровых людей. Исследовать гипотезу о положительном эффекте приятного прикосновения на свободно-радикальный гомеостаз через гормональную регуляцию с участием окситоцина.

Методы исследования. Исследование проводили у 56 добровольцев от 18 до 38 лет (средний возраст $25,4 \pm 5,3$), 26 мужчин и 30 женщин. Критерии исключения: беременность, психические или неврологические расстройства, использование лекарственных препаратов и наркотических веществ, курение, воспалительные заболевания полости рта, кровоточивость дёсен и кариес.

После осмотра клинического психолога проводили забор слюны, прикрепляли датчик ЭКГ и осуществляли тактильную стимуляцию по специально разработанному протоколу. Стимуляция заключалась в поглаживании предплечья при помощи трех кистей (каждой кистью три раза в течение 39 – 40 секунд). Участники оценивали приятность воздействия по шкале от 0 до 10. В конце эксперимента также проводили забор слюны. Объективной оценкой психоэмоционального комфорта служила вариабельность сердечных сокращений (ВСР) и соотношение низкочастотных и высокочастотных (НЧ/ВЧ) диапазонов ЭКГ.

Измерение антиоксидантной активности (АОА) слюны производили методом люминол-активированной хемилюминесценции с использованием 2,2'-азобис(2-амидинопропан) дигидрохлорида (АБАП) в качестве источника радикалов. Результат выражается в S (площадь депрессии свечения).

Определение окситоцина (ОТ) в слюне проводили с помощью иммуноферментного анализа набором Oxytocin ELISA kit (Enzo, New York, NY, USA) и программного обеспечения ElisaAnalysis (elisaanalysis.com).

Результаты и обсуждение. Большинство участников оценили прикосновения как приятные и испытали расслабление (повышение Δ ВСР и снижение НЧ/ВЧ диапазонов ЭКГ).

При исследовании взаимосвязи между антиоксидантным потенциалом слюны и прикосновением была выявлена положительная корреляция между АОА, субъективной приятностью прикосновения и Δ ВСР, и отрицательная корреляция между АОА и НЧ/ВЧ диапазонов ЭКГ.

Дальнейшее разделение на группы по степени приятности прикосновения подтвердило влияние именно прикосновения на повышение АОА (увеличение $\Delta S = S_{\text{после}} - S_{\text{до}}$) и его корреляцию с приятностью прикосновения.

Изучение взаимосвязи АОА и уровня окситоцина демонстрирует положительную корреляцию между изменением уровня окситоцина ($OT_{\text{после}}/OT_{\text{до}}$) в слюне и ΔS и ΔBCP . Гендерный фактор не оказывает статистически значимого влияние на изменение концентрации ОТ. Положительная корреляция между повышением уровня окситоцина и приятностью прикосновения близка к статистически значимой.

Таким образом, приятное прикосновение повышало уровень окситоцина и антиоксидантный потенциал в слюне у здоровых молодых людей.

Выводы. Увеличение антиоксидантного потенциала слюны положительно коррелирует с высокой субъективной оценкой приятности прикосновения, объективными показателями эмоционального комфорта (повышение ВРС, снижение соотношения НЧ/ВЧ диапазонов ЭКГ) и повышенным содержанием окситоцина в слюне, что может говорить об этих метаболических параметрах, как о части единой регуляторной системы.

Работа поддержана грантом РФФИ №18-00-01511.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев, А.В. Определение антиоксидантов методом активированной хемилюминесценции с использованием 2, 2'-азо-бис (2-амидинопропана) / Е.В. Проскурнина, Ю.А.Владимиров // Вестник Московского ун-та. – 2012 – Т. 53. – № 3. – С. 187-193.
2. Walker, S.C. C-tactile afferents: Cutaneous mediators of oxytocin release during affiliative tactile interactions? / P.D. Trotter, W.T. Swaney, A. Marshall, F.P. McGlone // *Neuropeptides* – 2017 – V. 64 – P. 27-38.
3. Portnova, G.V. Perceived pleasantness of gentle touch in healthy individuals is related to salivary oxytocin response and EEG markers of arousal / E.V. Proskurnina, S.V. Sokolova, I.V. Skorokhodov, A.A. Varlamov // *Experimental Brain Research* – 2020 – V. 238(10) – P. 2257-2268.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЛАРИНГОТРАХЕИТОМ

Сорокопыт З.В.¹, Гаевская Е.А.², Сидоренко Н.С.², Семёнов С.А.¹

¹ УО «Гродненский государственный медицинский университет»

² УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница»

г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Острый обструктивный ларинготрахеит (ООЛТ). Является клинической формой острых респираторных инфекций как вирусной, так и бактериальной этиологии, особенно у детей младшего возраста, что обусловлено тропностью возбудителей и анатомо-физиологическими особенностями дыхательных путей. ООЛТ относится к жизнеугрожающим состояниям и его исход определяется своевременностью и адекватностью проводимых лечебных мероприятий [1]. В Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) острый обструктивный ларинготрахеит выделен в качестве самостоятельной нозологической формы – J04.2 [4].

Наиболее часто острый обструктивный ларингит развивается у детей раннего возраста. Причинно значимыми возбудителями ООЛТ являются респираторные вирусы, причем до 80% случаев это вирусы парагриппа [1]. Возрастные анатомо-физиологические особенности гортани и трахеи (малый диаметр преддверия и воронкообразная форма гортани; высокое расположение и непропорционально короткие голосовые складки; гипервозбудимость мышц-аддукторов, замыкающих голосовую щель; обилие лимфоидной ткани и сосудов при недостаточном развитии эластических волокон в слизистой оболочке и подслизистом слое; податливость хрящей, гиперпарасимпатикотония) предрасполагают к развитию заболевания у детей первых лет жизни. Кроме этого, развитию ООЛТ могут способствовать избыточная масса тела, недоношенность, аллергический фенотип и некоторые другие факторы [3]. Исход обструктивного ларинготрахеита при своевременной диагностике и адекватном лечении благоприятный. Примерно 5% детей требуется госпитализация в стационар, причем 1-3% госпитализированных может понадобиться искусственная вентиляция легких. В случае поздней диагностики при стенозе гортани 3-4 стадии и невозможности интубации возможна смерть от асфиксии [2, 3, 5].

Цель: анализ биохимических показателей крови у детей с различной степенью тяжести острого обструктивного ларинготрахеита.

Материал и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 67 карт стационарных пациентов (ф. 003у-07) с ООЛТ, находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации Гродненской областной детской клинической больницы. Все дети были обследованы согласно клиническим протоколам, утвержденным

Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Для статистического анализа данных применяли программу STATISTICA 10.0. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, приводились в виде медианы, 25,0% и 75,0% квартилей. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами использовался критерий Манна-Уитни. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ 67 карт стационарных пациентов детского возраста позволил сформировать две репрезентативные группы с учетом степени тяжести заболевания (стеноза гортани). В первую (I) группу были включены 25 детей с 0-1 степенью стеноза, во вторую (II) – 42 ребенка с 1-2 степенью. Стеноз 3 степени тяжести в анализируемой выборке диагностирован не был. Анализ возрастной структуры установил, что заболевание чаще регистрировалось у детей в возрасте от 1 до 2 лет – 25 (37%) и в 2-3 года – 21 (32%), чем на первом году жизни – 11 (16%) и старше 3 лет 10 (15%) без статистически значимых различий. Повторный эпизод стеноза гортани констатирован у 10 (15%) детей, причем более 2-х эпизодов отмечено у 4 (6%) из них. На неблагоприятный аллергический анамнез указывали лишь 16 (24%), тогда как большинство 51 (76%) отрицали наличие пищевой, бытовой и иной сенсибилизации, $p < 0,05$. Все пациенты поступали в клинику по экстренным показаниям, при этом абсолютное большинство из них доставлено бригадами скорой медицинской помощи 62 (94%) и лишь 5 (6%) – по направлению участкового врача в связи с ухудшением состояния, $p < 0,05$. Лечение больных ООЛТ начинали сразу после установления клинического диагноза и степени стеноза гортани.

Анализ некоторых биохимических показателей крови (Ме (Q1;Q3)) у большинства обследованных пациентов не выявил отклонений от возрастной нормы: общий белок, г/л 64,87 (44,00;76,00); мочевины, ммоль/л 4,59 (1,30;11,70), креатинин, мкмоль/л 41,66 (17,00;64,00), глюкоза, ммоль/л 6,95 (4,80;11,50), билирубин, мкмоль/л 7,68 (2,70;14,00), АсАТ Ед/л 38,59 (18,00;59,00), АлАТ Ед/л 25,48 (7,00;62,00), калий ммоль/л 4,24 (3,31;5,54), натрий, ммоль/л 135,94 (110,00;145,00), хлор ммоль/л 103,46 (98,00;110,00).

Сравнительный анализ показателей биохимического анализа крови (БАК) у детей обеих групп, представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Биохимические показатели крови у детей с ООЛТ и различной степенью стеноза гортани

Биохимические показатели	Стеноз гортани 0-1 ст. n=25	Стеноз гортани 1-2 ст. n=42	p
Общий белок г/л	60,33±4,63	56,20±5,71	$p > 0,05$
Мочевина ммоль/л	3,67±0,90	2,75±3,15	$p > 0,05$
Креатинин мкмоль/л	42,53±15,53	39,76±11,62	$p > 0,05$

Билирубин мкмоль/л	7,54±3,17	8,87±4,12	p> 0,05
Глюкоза ммоль /л	4,37±1,34	3,79±0,14	p> 0,05
АсАТ Ед /л	30,32±14,96	34,29±1,37	p> 0,05
АлАТ Ед /л	26,41±14,47	35,99±12,77	p> 0,05
Калий ммоль/л	5,09±2,60	4,98±2,03	p> 0,05
Натрий ммоль/л	138,69±4,27	141,35±2,24	p> 0,05
Хлор ммоль/л	101,34±4,47	107,23±2,06	p> 0,05

Выводы.

1. Все обследованные пациенты поступали в стационар по экстренным показаниям. Большинство из них были в возрасте от 1 до 3 лет.
2. Большинство детей с острым обструктивным ларинготрахеитом имели стеноз гортани 1-2 степени.
3. Отягощенный аллергический анамнез не имел значимого вклада в этиологию и клинику данного заболевания.
4. Анализ биохимических показателей крови у большинства обследованных пациентов не выявил отклонений от возрастной нормы и статистически значимых различий при различной степени стеноза гортани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геппе Н.А. Острый обструктивный ларингит (круп) у детей: диагностика и лечение (по материалам клинических рекомендаций) / Н.А. Геппе [и др.] // РМЖ. – 2014. – № 14 (1006). – С. 72-77.
2. Заплатников А.Л. Острый обструктивный ларингит: тактика врача-педиатра / А.Л. Заплатников // Участковый педиатр. – 2016. – № 5. – С. 2-3.
3. Круп у детей (острый обструктивный ларингит): клинические рекомендации. – М., 2014 – 68 с.
4. Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. Все мирная Организация Здравоохранения, Женева, 1995. Пер. с англ., в 3 томах. – М.: Медицина, 1995.
5. Царькова С.А. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей / С.А Царькова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – №61 (1). – С. 96-103.

АНДРОГЕННЫЙ ПРОФИЛЬ У ЖЕНЩИН С АКНЕ НА ФОНЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ

Сюсюка В.Г., Сергиенко М.Ю., Макурина Г.И., Ершова Е.А.

*Запорожский государственный медицинский университет,
г. Запорожье, Украина*

Гиперандрогения (ГА) – наиболее распространенная эндокринопатия у женщин, при которой в организме повышается синтез и активность гормонов андрогенового ряда (мужских половых стероидов). Этим

термином характеризуют избыточную продукцию андрогенов яичниками и / или надпочечниками. ГА может быть следствием гиперандрогенемии или повышения локальной тканевой чувствительности к циркулирующим андрогенам. К частым и характерным проявлениям ГА принадлежат синдром поликистоза яичников (СПКЯ) и дерматопатии (акне, алопеция, себорея, гирсутизм). По данным литературы, признаки ГА наблюдаются у 10-20% женщин [2]. Современные подходы к диагностике СПКЯ основаны на оценке клинических и лабораторных проявлений гиперандрогенизма, нарушений овуляторной функции и изменений ультразвуковых характеристик яичников [7]. СПКЯ очень распространенное эндокринное нарушение среди женщин репродуктивного возраста и в общей популяции наблюдается у 6-15% женщин [2]. Обычно СПКЯ проявляется уже в раннем репродуктивном периоде, его клинические проявления крайне вариабельны и могут включать: нарушения менструального цикла на фоне олиго- / ановуляции; бесплодие; дерматопатии (акне, гирсутизм, алопеция); метаболические нарушения [2, 7]. Одним из частых обращений к дерматологу является проблема акне. Это андрогензависимое, полиморфное воспалительное заболевание кожи [1, 6]. Именно изменения гормонального статуса рассматривают как пусковой фактор развития акне и себореи [3].

Цель исследования: дать оценку андрогенного профиля у женщин с акне на фоне синдрома поликистоза яичников.

Материалы и методы Основную группу составили 34 пациентки в возрасте 18-35 лет с СПКЯ, которые обратились по поводу нарушения менструального цикла и / или акне по рекомендации дерматолога. Пациентки были условно разделены на 2 подгруппы: I – женщины с акне (16 – 47,1 %), II – без клинически проявлений акне (18 – 52,9 %). Контрольная группа представлена 30 здоровыми женщинами без гинекологической и соматической патологии. Средний возраст пациенток основной группы составил $26,8 \pm 0,9$ лет и $29,1 \pm 0,9$ лет в группе контроля ($p > 0,05$). Всем женщинам проведено ультразвуковое исследование в динамике и количественная оценка концентрации гормонов в плазме крови методом иммуноферментного анализа, а именно кортизола (мкг/дл), тиреотропного гормона (мкМЕ/мл), пролактина, свободного тестостерона (пг/мл) и его индекса (%), андростендиона (нг/мл), дегидроэпиандростерона сульфата (мкг/дл), 17- α -ОН-прогестерона (нг/мл), глобулина, связывающего половые гормоны (нмоль/л). Вариационно-статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием программы «STATISTICA 13».

Полученные результаты На основании проведенного исследования установлено, что у 73,5 % представительниц основной группы имело место нарушение менструального цикла, у 52,9 % - бесплодие. У 94,1 % пациенток установлены эхографические признаки поликистоза яичников в соответствии с критериями диагностики СПКЯ, у 88,2 % - ановуляция.

Проявления гиперандрогенной дерматопатии в виде гирсутизма отмечено у 41,2 % обследованных. У 47,1 % женщин имели место клинические проявления акне, среди которых преобладала папуло-пустулезная форма (68,7 %), реже встречалась комедонная (31,3 %). По данным лабораторных исследований гиперандрогенемия установлена в 55,9 % случаев. При этом у женщин с акне (I подгруппа) у 62,5 % и у 50 % женщин без акне (II подгруппа). Полученные результаты перекликаются с клиническими рекомендациями по обследованию и лечению акне, где указано, что эндокринологическое обследование показано для пациенток с акне или другими проявлениями гиперандрогении [1].

Исследование уровня кортизола (мкг/дл), тиреотропного гормона (мкМЕ/мл), пролактина, дегидроэпиандростерона сульфата (мкг/дл), 17- α -ОН-прогестерона (нг/мл), глобулина, связывающего половые гормоны (нмоль/л). показали, что во всех группах их показатели соответствовали референсным значениям нормы. Уровень свободного тестостерона является наиболее полезным для обнаружения ГА при СПКЯ. Он позволяет оценить избыток андрогенов при нормальных показателях общего тестостерона [4]. В исследовании установлено статистически достоверное ($p < 0,05$) его преобладание у женщин с акне (I подгруппа – $5,2 \pm 0,8$ пг/мл) и без (II подгруппа – $3,3 \pm 0,7$ пг/мл) относительно показателей женщин группы контроля ($1,9 \pm 0,2$ пг/мл). Такие же результаты получены относительно уровня андростендиона: $3,6 \pm 0,2$ нг/мл и $2,8 \pm 0,3$ нг/мл у представительниц I и II подгрупп соответственно против $1,7 \pm 0,1$ нг/мл у женщин группы контроля ($p < 0,05$). Следует отметить, что статистически достоверная ($p < 0,05$) разница установлена и при сравнении I и II подгрупп. На сегодня наиболее информативными показателями в диагностике ГА, считают именно индекс свободного тестостерона и андростендион, а свободный и общий тестостерон имеют относительно низкую чувствительность [2, 5].

При оценке индекса свободного тестостерона как у женщин с акне, так и без его проявлений ($2,7 \pm 0,6$ % и $2,8 \pm 0,5$ %, соответственно) его показатель был выше при сравнении с соответствующим показателем женщин группы контроля ($1,3 \pm 0,2$ %), но статистически достоверная ($p < 0,05$) разница установлена только относительно женщин с без акне. Это объясняется тем, что в этиологии акне имеет значение не только гиперандрогенемия, но и активность фермента 5 α -редуктазы, высокая плотность андрогеновых рецепторов в волосяных фолликулах при нормальной секреции тестостерона. Следует отметить и тот факт, что у 37,5 % женщин с акне не удалось установить гиперандрогенемию, что свидетельствует о возможном влиянии другого рода факторов развития данного заболевания, среди которых – генетическая предрасположенность, расовые и этнические моменты, влияние экологии и диеты, заболевания органов желудочно-кишечного тракта. В связи с этим зачастую проблема

гиперандрогении и, в частности, акне, требует мультидисциплинарного подхода в обследовании и лечении пациента.

Выводы

1. По данным лабораторных исследований гиперандрогения установлена у каждой 2-й женщины с СПКЯ, однако при наличии акне (I подгруппа) ее частота выше, что составило у 62,5 %.
2. При исследовании уровня андрогенов установлено статистически достоверное ($p < 0,05$) преобладание уровня свободного тестостерона и андростендиона у женщин с акне ($5,2 \pm 0,8$ пг/мл и $3,6 \pm 0,2$ нг/мл, соответственно) относительно показателей женщин без клинических проявлений акне ($3,3 \pm 0,7$ пг/мл и $2,8 \pm 0,3$ нг/мл, соответственно).
3. Проблема гиперандрогении и, в частности, акне, в большинстве случаев является результатом многофакторности этиопатогенеза проблемы и еще раз подтверждает значимость и необходимость мультидисциплинарного подхода в диагностике и ведении данного контингента женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаптована клінічна настанова з діагностики та лікування акне. Київ: МОЗ України. 2017. 101 с.
2. Камінський В. В., Татарчук Т. Ф., Дубоссарська Ю. О. та ін. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією. Репродуктивна ендокринологія. 2016; 4 (30): 19-31.
3. Резніченко Г. І., Резніченко Н. Ю., Красько М. П., Коваленко К. І., Оніщенко Р. А. Нові можливості корекції дерматологічної патології у жінок з гіперандрогеніями із застосуванням КОК. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2014; 7 (82): 12-20.
4. СПКЯ: от пересмотра представлений к новым терапевтическим стратегиям. Современные научные данные и клинические рекомендации МЗ РФ 2015 года. Информационный бюллетень / Под ред. Е.Н. Андреевой, М.Б. Хамошиной. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. 28 с.
5. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E. et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. Eur J Endocrinol. 2014; 171 (4): 1-29.
6. Cunliffe W. J. The Acnes. Martin Dunitz Ltd, London. Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications. 2018; 8, 2: 21.
7. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004; 19(1): 41-47.

ОЦЕНКА БАЛАНСА КОРТИЗОЛ/ИНСУЛИН У БЕРЕМЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА

Сюсюка В.Г., Колокот Н.Г., Абрамов А.В., Беленичев И.Ф.

*Запорожский государственный медицинский университет,
г. Запорожье, Украина*

Задержка роста плода (ЗРП) – осложнение беременности, которое развивается вследствие плацентарной недостаточности и приводит к рождению ребенка с массо-ростовыми параметрами ниже десятого перцентиля для данного срока беременности [4]. В настоящее время в мировой медицине используется более 30 различных определений ЗРП. Предметом дискуссий являются как само определение и оценка многофакторных причин, так и подходы к диагностике этого осложнения беременности, сложности в характеристике и его прогнозировании [2]. Выявление причин и сроков появления нарушения роста плода более значимо для прогнозирования ближайших и отдаленных последствий, чем пропорции ребенка при рождении [3]. В настоящее время доказан и то факт, что недостаточное питание в период внутриутробного развития и рождение ребенка с низкой массой тела служат факторами риска развития многих болезней во взрослом возрасте (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, диабет, ожирение и др.) [1, 5]. На сегодня уже не вызывает сомнения, что связь плаценты с ростом плода более значима, чем представлялось ранее [3]. Однако, несмотря на значительные достижения в изучении синтеза половых стероидных гормонов в системе мать-плацента-плод, многое еще остается недостаточно изученным. Это касается как процессов регуляции биосинтеза гормонов, так и их взаимоотношений во время беременности.

Цель исследования: дать оценку уровня кортизола и инсулина, а также их соотношения у беременных с задержкой роста плода.

Контингент обследованных и методы исследования Обследовано 67 беременных сроком гестации 28-34 недели. В основную группу вошли 35 беременных с ЗРП. Контрольная группа – 32 соматически здоровые беременные без ЗРП.

Количественную оценку концентрации кортизола – К (нг/мл) и инсулина – Ин (нг/мл) в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате «SIRIO S» с использованием тест-системы DRG. Исследования проводились в учебном медико-лабораторном центре Запорожского государственного медицинского университета (начальник – профессор А.В. Абрамов).

Данные исследования соответствуют современным требованиям морально-этических норм. С каждой беременной была проведена беседа о целесообразности дополнительных методов исследования и получено согласие на их проведение.

Вариационно-статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием лицензированных стандартных пакетов прикладных программ многомерного статистического анализа "STATISTICA 13.0": порядковые описательные статистики, критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенного исследования позволили установить, что при сравнении показателей уровня Ин беременных основной 6,9 (2,6; 25,5) нг/мл и контрольной 11,9 (3,5; 29,7) нг/мл групп статистически значимых различий ($p > 0,05$) установлено не было (таблица 1).

Таблица 1 - Уровень кортизола, инсулина и их соотношение у беременных в группах исследования

Показатели	Основная групп (n=35)	Контрольная группа (n=32)	Р
Кортизол (нг/мл)	47,1 (29,2; 55,7)	28,5 (18,4; 35,0)	$p < 0,05$
Инсулин (нг/мл)	6,9 (2,6; 25,5)	11,9 (3,5; 29,7)	$p > 0,05$
К/Ин индекс	5,4 (1,9; 13,02)	1,9 (0,9; 6,6)	$p < 0,05$

Как известно, повышение в крови матери концентрации основного гормона стресса (кортизола) приводит к тому, что разрушающий его фермент в плаценте уже не справляется с нагрузкой и материнский кортизол попадает в кровь плода. Возникает искусственно созданное состояние стресса [7, 10]. Оценка уровня К позволила выявить статистически значимые ($p < 0,05$) различия в исследуемых группах. Так, в основной группе его уровень составил 47,1 (29,2; 55,7) нг/мл и был в 1,7 раза выше показателя группы контроля 28,5 (18,4; 35,0) нг/мл. Несомненно, характер эндокринной реакции организма может меняться, именно поэтому состояние напряжения рекомендуют определять не по абсолютному содержанию глюкокортикоидов или инсулина, а по величине коэффициента. Чем выше такое соотношение, тем меньше резерв компенсаторных возможностей и выше состояние напряжения (стресса) [6]. Определение К/Ин индекса, как маркера стресса, позволило установить его статистически достоверное ($p < 0,05$) преобладание в основной группе 5,4 (1,9; 13,02) по сравнению с группой контроля 1,9 (0,9; 6,6) в 2,8 раза. Полученные результаты перекликаются с результатами исследований других исследователей. Так, причиной нарушений роста и дифференциации органов и тканей плода могут быть определенные изменения в деятельности стрессреализующей системы в связи со стрессом беременных, что влияет не течения беременности и родов, а также развитие различных нарушений в постнатальном у их потомства [8, 9, 10, 11, 12].

Вывод

По результатам проведенного исследования установлено, что у беременных с задержкой роста плода имеет место статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня кортизола (в 1,7 раза), в также К/И индекса (в 2,8 раза) относительно соответствующих показателей беременных контрольной группы, что свидетельствует об изменении в деятельности стрессреализующей системы у беременных с задержкой роста плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусова Т. В., Андриюшина И. В. Задержка внутриутробного развития и ее влияние на состояние здоровья. Современные подходы к вскармливанию детей. Лечащий врач. 2018; 9: 50-59.
2. Киосов А.Ф. Проблемы определения понятия задержки внутриутробного роста и диагностики этой патологии. Доктор.Ру. Педиатрия. 2020; 19 (3): 6-11.
3. Летифов Г. М., Прометной Д. В., Давыдова Н. А., Рамазанова Н. В. Задержка внутриутробного развития плода (факторы риска, ближайшие и отдаленные последствия). Обзор литературы. Практика педиатра. 2016; 1: 18-23.
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29.12.2005 № 782 Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги" «Затримка росту плода».
5. Нетребенко О. К. Младенческие истоки хронических неинфекционных заболеваний: сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания. Педиатрия. 2014; 5: 109-117.
6. Панин Л. Е. Биохимические механизмы стресса : монография / отв. ред. Маянский Д. Н. Новосибирск : Наука, 1983. 232 с.
7. Полякова О. Н. Стресс: причины, последствия, преодоление / Под ред. А. С. Батуева. – СПб.: Речь, 2008. – 144 с.
8. Худавердян А. Д. Содержание кортизола в крови женщин в различные периоды развития беременности и действия хронического стресса. Медицинская наука Армении НАН РА. 2015; 2: 123-127.
9. Jahnke J. R., Terán E., Murgueitio F., Cabrera H., Thompson A. L. Maternal stress, placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, and infant HPA axis development in humans: Psychosocial and physiological pathways Placenta. 2021; 15;104:179-187.
10. Reynolds R. M. Glucocorticoid excess and the developmental origins of disease: two decades of testing the hypothesis-2012 Curt Richter Award Winner. Psychoneuroendocrinology. 2013; 38(1): 1-11.
11. Scheinost D., Spann M. N., McDonough L., Peterson B. S., Monk C. Associations between different dimensions of prenatal distress, neonatal hippocampal connectivity, and infant memory. Neuropsychopharmacology. 2020; 45(8): 1272-1279.

12. Togher K. L., Treacy E., O'Keeffe G. W., Kenny L. C. Maternal distress in late pregnancy alters obstetric outcomes and the expression of genes important for placental glucocorticoid signalling *Psychiatry Res.* 2017; 255:17-26.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОМПЛЕКСА ХЕМОКИНА CXCL5 И ЕГО РЕЦЕПТОРА CXCR2 В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ЛЕГКОГО

Таганович А.Д.¹, Ковганко Н.Н.¹, Прохорова В.И.², Державец Л.А.², Колб А.В.¹ Мурашко Д.И.¹

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск;

² Государственное учреждение «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», аг. Лесной, Минский район, Республика Беларусь

Пятилетняя выживаемость пациентов с первой стадией аденокарциномы легкого (АК) составляет 70% в отличие от второй стадии, где она уже не превышает 40%. Приоритетным направлением для выявления АК легкого на ранних стадиях, когда клиническая симптоматика еще отсутствует, является определение биомаркеров этого заболевания в ходе проведения скрининговых исследований.

Помимо опухолевой ткани провоспалительные цитокины и их рецепторы продуцируются клетками крови и обнаруживаются в кровотоке уже в начале опухолевого процесса. Предполагается, что они могут быть перспективным инструментом для обнаружения рака легкого в начальной стадии, а также помочь в определении развития этого заболевания [1,2].

Результаты ранее проведенных нами исследований позволили продемонстрировать изменение в крови уровня цитокинов CXCL5 и CXCL8, их рецепторов CXCR1 и CXCR2 на поверхности клеток у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Установлена их связь с характеристиками опухолевого процесса, рассчитана диагностическая эффективность их определения при этом заболевании, которая в ряде случаев превысила таковую для классических маркеров [3].

Целью работы явилась разработка панели, включавшей результаты определения в сыворотке крови концентрации хемокина CXCL5, его рецептора CXCR2 в клетках лейкоцитарного ряда, а также уровня CYFRA 21-1 (фрагмента цитокератина-19), С-реактивного белка в сыворотке крови, способных повысить эффективность их использования в диагностике аденокарциномы легкого.

Обследован 91 пациент (61 мужчина и 30 женщин) при поступлении их в стационар ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», у которых впервые диагностирована АК. Средний возраст пациентов составил $56 \pm 22,5$ лет. Преобладающей локализацией была

опухоль нижней доли (63,1%) левого легкого (55,3%). В качестве группы контроля обследованы 36 человек (12 мужчин и 24 женщины) без онкопатологии на момент обследования и в анамнезе в возрасте 55 ± 12 лет. Дополнительная группа сравнения включала результаты обследования 13 пациентов (8 мужчин и 5 женщин) с доброкачественной опухолью легкого – гамартомой. Средний возраст их составлял 57 ± 9 лет.

Кровь из локтевой вены собирали натошак в вакутайнер с ЭДТА-К2. Определение концентрации антигена CYFRA 21-1 в сыворотке крови проводили на автоматическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Германия), использующем принцип электрохемилюминесценции. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) измеряли, используя биохимический анализатор AU680 (Beckman Coulter, США). Определение концентрации хемокина CXCL5 в сыворотке крови пациентов с НМКРЛ и здоровых людей проводилось с помощью ИФА-наборов Fine Test (КНР) на автоматическом ИФА-анализаторе Brio (Seac, Италия). Определение оптической плотности ИФА-наборов проводилось при длине волны 450 нм и референсной длине волны 620 нм на планшетном фотометре Sirio (Seac, Италия). Концентрацию рецептора CXCR2 в клетках крови и плотность их локализации в одной клетке (показатель интенсивности флуоресценции MFI) определяли, используя проточный цитофлуориметр Navios (Beckman Coulter, США).

Результаты исследования показали, что диагностическая эффективность определения отдельно концентрации CYFRA 21-1, хемокина CXCL5, MFI CXCR2 в лимфоцитах или СРБ при сравнении пациентов с ранними стадиями (I-II ст.) АК со здоровыми людьми составила 74,7%, 71,3%, 69,0% и 73,6% соответственно. Диагностическая эффективность их использования для рассчитанных пороговых значений в дифференциальной диагностике ранних стадий аденокарциномы в случае отдельного определения была 65,6%, 64,1%, 67,2% и 70,3%, соответственно. Использование отдельных показателей для дифференцировки ранних (I-II) и поздних (III-IV) стадий также характеризовалось относительно невысокими значениями диагностической эффективности: 76,9%, 72,5%, 71,4% и 75,8%, соответственно.

Для повышения диагностической ценности вышеназванные параметры в крови вовлекались в логистический регрессионный анализ. В результате для их комплекса было разработано уравнение:

$$Y = \frac{\exp(-7,374 + 0,049 \times X_1 + 0,208 \times X_2 + 0,857 \times X_3 + 0,507 \times X_4)}{1 + \exp(-7,374 + 0,049 \times X_1 + 0,208 \times X_2 + 0,857 \times X_3 + 0,507 \times X_4)}$$

В данном уравнении X_1 , X_2 и X_3 - уровень CYFRA 21-1, CXCL5 и С-реактивного белка в сыворотке крови; X_4 - MFI CXCR2 в лимфоцитах крови.

В случае сравнения пациентов с I-II стадиями АК и здоровых людей пороговое значение (Y) было $\geq 0,281$. В случае сравнения ранних стадий АК и гамартомы пороговое значение для результата уравнения ожидаемо было несколько выше и составило $\geq 0,307$. Последнее значение в практической деятельности онкологов представляется более ценным. Диагностическая специфичность для него составила 92,3%, диагностическая чувствительность – 84,3%, суммарная диагностическая эффективность – 85,9%. Использование уравнения для сравнения ранних и поздних стадий АК показало пороговое значение (Y) $\geq 0,483$. Диагностическая специфичность его использования для разграничения стадий заболевания равнялась 86,3%, чувствительность – 82,5%, диагностическая эффективность – 84,6%. Таким образом, пороговые значения результатов регрессионного уравнения, присущие только ранним стадиям АК, оказались $0,307 \leq Y \leq 0,483$. Использование этого интервала для диагностики ранних стадий демонстрирует высокую вероятность истинно положительного результата – 97,9% и, соответственно, низкую вероятность ложноположительных результатов, что существенно улучшает использование с этой целью «классических» биомаркеров.

Заключение: в результате проведенного исследования разработано регрессионное уравнение, использующее комбинацию из значений четырех маркеров для диагностики начальной фазы развития АК, позволившее увеличить диагностическую эффективность теста при выявлении ранних стадий этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012/ Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. – Int. J. Cancer. 2015. – Vol. 136, № 5. - E359–386.
2. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology/ Molina R., Auge J.M., Bosch X. et al – Tumor Biol. 2009. - Vol. 30, № 3. - P. 121–129.
3. Хемокины CXCL5, CXCL8 и их рецепторы CXCR1, CXCR2 – потенциальные биомаркеры немелкоклеточного рака легкого/ Таганович А.Д., Ковганко Н.Н., Прохорова В.И. и др. – Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2020 – Т. 9, № 3. - С. 252-271.

АКТИВНОСТЬ ТКАНЕВЫХ МИКРОСОМАЛЬНЫХ РЕДУКТАЗ ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

¹Федорова М.В., ²Созарукова М.М., ³Вознесенский В.И.,
³Харченко А.А., ⁴Проскурнина Е.В.

1 – *Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия*

2 – *Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН,
Москва, Россия*

3 – *Городская клиническая больница имени Д.Д. Плетнёва ДЗ города
Москвы, Москва, Россия*

4 – *Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова,
Москва, Россия*

Актуальность. Рак женских половых органов — одна из основных причин смерти женщин во всем мире, при этом наиболее распространенным является рак шейки матки, эндометрия и рак яичников (Campro et al., 2015). Канцерогенез является сложным многокомпонентным и до конца не изученным процессом, одним из важнейших звеньев которого является свободнорадикальный гомеостаз. Во многих исследованиях уровень активных форм кислорода рекомендуют в качестве прогностического фактора при терапии рака яичников (Sun et al., 2019). Одними из важных участников свободнорадикального гомеостаза выделяют микросомальные редуктазы — НАДН-зависимая цитохром b5-редуктаза (CYB5R) и НАДФН-зависимая цитохром P450-редуктаза (CYPOR), которые являются частью цепей микросомального окисления. Важнейшей задачей цепи цитохрома P450 является катализ метаболизма пролекарств, особенно противоопухолевых препаратов (Elahian et al., 2014, Wisniewska et al., 2009). Имеются данные о связи активности CYB5R и интенсивности метастазирования при раке молочной железы (Lund et al., 2015), однако роль микросомальных редуктаз в канцерогенезе, метастазировании и химиорезистентности при раке женских половых органов практически не изучена.

Цель исследования. Разработка методики оценки активности тканевой цитохром b5-редуктазы и цитохром P450-редуктазы и исследование ее клинической информативности при раках женской репродуктивной системы.

Материалы и методы. В группу контроля вошли пациентки с доброкачественными новообразованиями — 9 пациенток с цистаденомой яичников. В группы исследования были включены 42 пациентки с аденокарциномой яичника, 20 пациенток с раком эндометрия, 20 пациенток с раком шейки матки.

Активность CYB5R и CYPOR в образцах ткани исследовали методом хемилюминесценции в присутствии люцегинина и стимулов НАДН и

НАДФН. Образцы тканей были получены интраоперационно. Определяли интенсивность НАДН-и НАДФН-зависимой хемилюминесценции, отражающей активность CYPB5R и CYPOR, соответственно.

Результаты и обсуждение. Разработана аналитическая методика оценки активности тканевых редуктаз CYPB5R и CYPOR методом люцигенин-активированной хемилюминесценции с использованием стимулов НАДН и НАДФН, соответственно. Активность CYPB5R и CYPOR была значимо выше при умеренно- и низкодифференцированных аденокарциномах яичников по сравнению с высокодифференцированными аденокарциномами и цистаденомами. При раке эндометрия также можно выделить группы низкой, умеренной и высокой активности CYPB5R и CYPOR, при этом группу низкой активности составляют низкодифференцированные аденокарциномы, группу средней активности – высокодифференцированные, высокой активности – умеренно дифференцированные. Показано, что при раке шейки матки можно выделить группы низкой и высокой активности CYPB5R и CYPOR, при этом группу высокой активности составляют умеренно дифференцированные аденокарциномы, группу низкой активности – низкодифференцированные аденокарциномы.

Выводы. Активность тканевых микросомальных редуктаз коррелирует с уровнем дифференцировки рака, при этом максимальный уровень активности обнаружен у умеренно дифференцированных опухолей, минимальный — у низкодифференцированных опухолей. Полученные данные свидетельствуют о важной роли микросомальных редуктаз в канцерогенезе.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, тема № 0400-2020-008.

ЛИТЕРАТУРА

1. Campo, L., Zhang, C., Breuer, E.K. EMT-Inducing Molecular Factors in Gynecological Cancers // BioMed research international – 2015 – P. 420891.
2. Elahian, F., et al., Human cytochrome b5 reductase: structure, function, and potential applications // Critical reviews in biotechnology – 2014 – V. 34 – № 2 – P. 134-143.
3. Lund, R.R., et al., NADH-Cytochrome b5 Reductase 3 Promotes Colonization and Metastasis Formation and Is a Prognostic Marker of Disease-Free and Overall Survival in Estrogen Receptor-Negative Breast Cancer // Molecular & cellular proteomics: MCP – 2015 – V. 14 – № 11 – P. 2988-2999.
4. Sun, C., et al., A reactive oxygen species scoring system predicts cisplatin sensitivity and prognosis in ovarian cancer patients // BMC cancer – 2019 – V. 19 – № 1 – P. 1061.

5. Wisniewska, A., K. Jagiello, and Z. Mazerska, [NADPH-cytochrome P450 reductase, not only the partner of cytochrome P450] // *Postepy biochemii* – 2009 – V. 55 – № 3 – P. 272-278.

СОЧЕТАНИЕ КУРЕНИЯ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ CCL5 И ESR1 В ОЦЕНКЕ РИСКА ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Хотько Е.А., Таганович А.Д., Харлап А.Ю.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Г. Минск, Республика Беларусь*

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – мультифакторное заболевание, в развитии которого важное значение имеет курение. Оно способствует формированию очага повреждения в легких за счет направленной миграции иммунокомпетентных клеток с помощью хемокинов и их рецепторов.

Одним из таких хемокинов является CCL5, который регулирует миграцию нейтрофилов, макрофагов и других клеток крови в легкие. Структурные перестройки в гене CCL5 могут привести к изменению продукции хемокина и, тем самым, исказить воспалительный ответ в очаге повреждения. Одной из возможных причин изменения концентрации CCL5 является однонуклеотидный полиморфизм rs2280788. Полиморфный локус rs2280788 характеризуется заменой гуанина (G) на цитозин (C) в промоторе гена. Показано, что данная нуклеотидная замена ассоциирована с увеличенной экспрессией CCL5 *in vitro* [4].

Среди факторов, влияющих на синтез CCL5, выделяют также гормональную регуляцию. В частности, активация эстрогенового рецептора α (ESR1) сопровождается снижением синтеза провоспалительных хемокинов, в том числе CCL5 [3]. При формировании патологического очага в легких альвеолярные макрофаги и эндотелиальные клетки сосудов легких снижают экспрессию ESR1 [1]. Одним из полиморфизмов, влияющих на синтез ESR1, является rs2234693, который характеризуется заменой тимина (T) на цитозин (C) в интронной области. Показано, что полиморфный локус rs2234693 может усиливать альтернативный сплайсинг в процессе созревания соответствующей мРНК [2].

Цель исследования: выявить ассоциацию полиморфизмов rs2280788 гена CCL5 и rs2234693 гена ESR1 с вероятностью возникновения ХОБЛ у жителей Республики Беларусь, а также оценить эффективность прогнозирования риска развития ХОБЛ от носительства генотипов изучаемых полиморфных локусов и индекса курения.

Материал и методы. Материалом для исследования служила ДНК клеток крови 95 человек с ХОБЛ и 95 клинически здоровых лиц.

Выделение ДНК из лимфоцитов осуществлялось с использованием набора NucleoSpin Blood. Определение полиморфизма генов проводили методом ПЦР «в реальном времени» с помощью детектирующего амплификатора ДТ-322 с использованием TaqMan-зондов (ООО «ТестГен»). Для регистрации «дикий» или «мутантной» аллели использовали программу q-PCR с детекцией флуоресценции не позже 32 цикла амплификации.

Проводилось сравнение частот генотипов полиморфизмов в группе пациентов с ХОБЛ с частотами в группе здоровых людей. На основании полученных данных определяли рисковую значимость носительства каждого варианта генотипа в отношении исследуемых полиморфизмов путем расчета показателя отношения шансов и соответствующего 95%-ого доверительного интервала. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ SPSS Statistics 23. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования. При анализе распределения частот генотипов полиморфизма rs2280788 гена CCL5, отклонений от равновесия Харди-Вайнберга как в группе пациентов с ХОБЛ ($\chi^2=0,70$, $p=0,40$), так и в группе здоровых лиц ($\chi^2=0,04$, $p=0,83$) выявлено не было, что указывает на репрезентативность исследуемых выборок. В отношении полиморфизма rs2234693 гена ESR1 также отмечено соответствие наблюдаемых частот генотипов уравнению Харди-Вайнберга в контрольной группе ($\chi^2=2,61$, $p=0,11$) и в группе пациентов, страдающих ХОБЛ ($\chi^2=0,04$, $p=0,83$).

При оценке распределения частот генотипов между исследуемыми группами в отношении полиморфизма rs2280788 гена CCL5 определены статистически значимые различия ($\chi^2=7,08$; $p=0,014$) (таблица 1). Показано увеличение доли носительства гетерозиготного генотипа G/C среди пациентов с ХОБЛ (15,8%) по сравнению с контрольной группой (4,2%). Рассчитанный показатель ОШ составил 4,27, а его 95%ДИ – 1,36-13,37. Данные результаты свидетельствуют о повышении риска развития ХОБЛ в 4,27 раза у носителей генотипа G/C (таблица 1).

Таблица 1. – Частоты генотипов и значения ОШ для полиморфизмов rs2280788 (CCL5) и rs2234693 (ESR1) в группе пациентов с ХОБЛ и здоровых лиц

Ген/rs	Генотип	Частота встречаемости		χ^2 (p)	ОШ	95%ДИ
		Пациенты с ХОБЛ, n=95	Здоровые лица, n=95			
ESR1 rs2234693	T/T	41,0 (39)	64,2 (61)	10,03 (0,006)	0,19	0,05-0,70
	T/C	45,3 (43)	28,4 (27)		5,21	1,43-19,02
	C/C	13,7 (13)	7,4 (7)		0,95	0,02-48,34
CCL5 rs2280788	G/G	84,2 (80)	95,8 (91)	7,08 (0,014)	0,23	0,08-0,74
	G/C	15,8 (15)	4,2 (4)		4,27	1,36-13,37
	C/C	-	-		-	-

Выявлены также существенные различия частот встречаемости генотипов rs2234693 гена ESR1 в группе пациентов с ХОБЛ и здоровых людей ($\chi^2=10,03$; $p=0,006$) (таблица 1). В сравнении с контрольной группой (28,4%) среди пациентов, страдающих ХОБЛ, преобладали носители гетерозиготного генотипа Т/С (45,3%). Результаты оценки рисков значимости указывают на то, что носительство этого генотипа повышает вероятность возникновения ХОБЛ в 5,21 раза (ОШ=5,21, 95%ДИ=1,43–19,02) (таблица 1).

В целях повышения эффективности прогнозирования риска развития ХОБЛ генетическая предрасположенность к возникновению заболевания за счет носительства генотипа G/C (rs2280788) или генотипа Т/С (rs2234693) анализировалась в сочетании с индексом курения. Для этого были создана математическая модель, которая использовала два регрессионных уравнения.

Модель логистической регрессии: $P = 1/1+e^{-z}$, где P – вероятность прогнозирования повышенного риска развития ХОБЛ.

При этом для полиморфизма CCL5 $z_1 = -0,673 + 1,491 \cdot x_1 + 0,022 \cdot x_2$, где x_1 – носительство генотипа rs2280788, x_2 – индекс курения. Чувствительность модели составила 57,9%, специфичность – 71,6%, прогностическая эффективность – 64,7%. Для полиморфного локуса ESR1 $z_2 = -0,847 + 0,806 \cdot y_1 + 0,023 \cdot y_2$, где y_1 – носительство генотипа rs2234693, y_2 – индекс курения. Чувствительность этой модели составила 53,7%, специфичность – 76,8%, а эффективность – 65,3%. Таким образом, результаты определения прогностической ценности анализируемых моделей оказались близки по своим значениям и относительно невысоки. Для увеличения ее целесообразно построение других комплексных моделей, включающих другие полиморфизмы, ассоциированные с ХОБЛ.

Выводы: Носительство генотипа C/G полиморфного варианта rs2280788 гена CCL5 у жителей Республики Беларусь ассоциировано с повышением вероятности развития ХОБЛ в 4,27 раза ($p=0,014$). Носительство генотипа Т/С полиморфизма rs2234693 гена ESR1 повышает риск развития ХОБЛ в 5,21 раза ($p=0,006$). Прогностическая эффективность модели логистической регрессии по полиморфизму rs2280788 гена CCL5 составила 64,7%, по полиморфному локусу rs2234693 гена ESR1 – 65,3%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Estrogen receptor-alpha as a drug target candidate for preventing lung inflammation / E. Vegeto [et al.] // Endocrinology. – 2010. – №151. – P. 174–184.
2. Estrogen receptor 1 gene (ESR1) rs2234693 polymorphism and breast cancer risk in Saudi women / R. J. Al-Amri [et al.] // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2020. – Vol. 21, №11. – P. 3235–3240.

3. Spontaneous airway hyperresponsiveness in estrogen receptor-[alpha]-deficient mice / M.A. Carey [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2007. – №175. – P. 126–135.

4. Targeting CCL5 in inflammation / R. E. Marques [et al.] // Expert Opin. Ther. Targets. – 2013. – Vol. 17. – P. 1439–1460.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕГОЧНЫХ ПРЕСНОВОДНЫХ МОЛЛЮСКОВ В КАЧЕСТВЕ МОДЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗМОВ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРОТЕОЛИЗА И ЕГО РЕГУЛЯЦИИ

**Чиркин А.А., Балаева-Тихомирова О.М., Долматова В.В.,
Семенов И.О.**

*УО «Витебский государственный университет имени П.М. Машерова»,
г. Витебск, Республика Беларусь*

В настоящее время согласно международной базе MEROPS 12.0 (<https://www.ebi.ac.uk/merops/whatsnew.shtml>) пептидазы и протеиназы (протеазы) подразделяются на семь семейств на основе природы каталитических центров: аспарагиновые – тип А (впервые описаны в 1993 г.), цистеиновые – тип С (1993 г.), сериновые – тип S (1993 г.), металло-тип М (1993 г.), треониновые – тип Т (1997 г.), глутаминовые тип G (2004 г.), аспарагин-пептид-лиазы (2010 г.). К семейству U относят неизвестные и плохо изученные протеиназы. Цели протеолиза; 1) посттрансляционный процессинг; 2) расщепление белков-предшественников для формирования специфичных молекул (биорегуляторов, каскад свертывания крови, система комплемента); 3) внеклеточное (пищеварение) и внутриклеточное расщепление белков; 4) «сотовая» регуляция путем активации или дезактивации ферментов метаболических и сигнальных путей, факторов транскрипции и рецепторов; 5) управление клеточным циклом через протеолиз циклинов убиквитин-опосредованным протеолитическим путем; 6) каспазы – протеолитические ферменты апоптоза и др. Протеазы могут регулироваться антипротеазами или ингибиторами протеаз, и дисбаланс между протеазами и антипротеазами может приводить к заболеваниям[1,2].

Разработка биологических и медицинских аспектов протеолиза требует использования модельных организмов. При доклинических испытаниях и отработке лечебных технологий обычно используются млекопитающие (крысы, кролики, собаки, свиньи, обезьяны). Однако из-за этических причин и дороговизны их применение сокращается. В то же время эксперименты на клеточных культурах не решают многие проблемы межклеточного взаимодействия в тканях организма, требуют специального оборудования, реагентов и специалистов-морфологов. Поэтому внимание исследователей привлекают простейшие многоклеточные эукариотические организмы, в которых представлены основные типы клеток, межклеточных

взаимодействий, метаболизма и регуляторных систем. Широко распространенный в водоемах моллюск *Lymnaea stagnalis* был признан модельным организмом для исследования воздействия водорастворимых химических агентов в Европейском союзе в 2010 году [3]. Целью данной работы явился сравнительный анализ степени гомологии протеолитических ферментов у человека и легочных пресноводных моллюсков.

В качестве сравниваемых животных и возможных источников получения протеолитических ферментов избраны широко распространенные в водоемах Европы легочные пресноводные моллюски – прудовик обыкновенный (*Lymnaea stagnalis*), также катушка роговая (*Planorbis corneus*). Ближайшим родственником последней является хорошо изученная *Biomphalaria glabrata*, в частности известен ее полный аннотированный геном. Учитывая это, был проведен сравнительный анализ гомологии протеолитических ферментов человека (*Homo sapiens*) и *Biomphalaria glabrata*. Поиск и отбор нуклеотидных последовательностей, кодирующих белки человека, осуществлялся на сервере <https://www.ensembl.org>; поиск гомологичных последовательностей для моллюсков осуществлялся на сервере <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> при помощи ресурса BLAST; описание белков для человека было взято с ресурса <https://www.uniprot.org>; парное выравнивание и сравнение последовательностей человека и моллюсков выполнено в программе MEGA 5.2.; построение 3D-структур ферментов для моллюсков осуществлялось на сервере <https://swissmodel.expasy.org> по шаблону 3D-структуры ферментов человека, найденных в банке данных трёхмерных структур белков и нуклеиновых кислот <http://www.rcsb.org>. В работе использован следующий алгоритм: поиск нуклеотидной последовательности → построение аминокислотных последовательностей сравниваемых белков → их парное выравнивание и оценка степени гомологии первичных структур NS (нуклеотидные последовательности) AAS (аминокислотные последовательности) → оценка третичных структур по архитектуре молекул и их доменной организации [4]. В работе проведен анализ 75 белков, участвующих в протеолизе и его регуляции.

Средние данные оценки гомологии первичных структур протеолитических ферментов *Homo sapiens* и моллюска *Biomphalaria glabrata* представлены в таблице.

Из анализа данных таблицы следует, что наиболее консервативными по кодирующим нуклеотидным последовательностям являются убиквитин-подобные модификаторы, ферменты регулируемого протеолиза и внеклеточные ферменты, а по аминокислотным последовательностям – убиквитин-подобные модификаторы, ферменты регулируемого и нерегулируемого протеолиза. Однако по мере расширения исследований по нуклеотидным и аминокислотным последовательностям приведенные данные могут уточняться.

Гомология ферментов по нуклеотидным последовательностям у человека и легочных пресноводных моллюсков при анализе не регулируемого протеолиза составляет 66-68%; регулируемого протеолиза – 69-76 %; убиквитин-подобных модификаторов – 78-83%; внеклеточных ферментов – 67-76% и внутриклеточных ферментов – 65-72%. Эволюционный консерватизм протеолитических ферментов, наличие незамкнутого кровообращения, позволяющего доставлять изучаемые субстанции из гемолимфы непосредственно к клеткам-мишеням позволяют использовать этих животных в качестве дешевых и удобных в содержании тест-организмов.

Таблица. Оценка гомологии первичных структур протеолитических ферментов человека *Homo sapiens* и моллюска *Biomphalaria glabrata*

Исследованные белки	Кол-во	Нуклеотидные последовательности (NS)		Аминокислотные последовательности (AAS)	
		Покрытие, %	Гомология, %	Покрытие, %	Гомология, %
Ферменты нерегулируемого протеолиза	7	32,5 (16-61)	66,8 (66-68) Средний уровень	90,0 (79-99)	61,9 (50-68) Средний уровень
Ферменты регулируемого протеолиза	6	17,0 (4-31)	73,1 (69-76) Высокий уровень	85,8 (65-99)	64,7 (49-88) Средний уровень
Убиквитин-подобные модификаторы	9	23,5 (21-26)	80,5 (78-83) Высокий уровень	83,3 (47-100)	66,6 (32-95) Средний уровень
Внеклеточные ферменты	20	8,3 (2-34)	71,6 (67-76) Высокий уровень	88,8 (33-98)	37,2 (26-46) Низкий уровень
Внутриклеточные ферменты	33	24,8 (3-61)	67,8 (65-72) Средний уровень	77,7 (44-98)	45,2 (27-71) Средний уровень

Примечание: приведены средние величины, в скобках показан диапазон показателей

Практическое значение достаточно высокой степени гомологии протеолитических ферментов у людей и легочных пресноводных моллюсков обосновывает целесообразность формирования аквакультуры моллюсков, для получения из их тканей белковых ферментативных препаратов протеолитического действия в рамках задач биофармацевтики, косметики и пищевой промышленности.

ЛИТЕРАТУРА

1. MEROPS: the peptidase database / N.D. Rawlings, A.J. Barrett, A. Bateman // *Nucleic Acids Res.* – 2010. – Vol. 38 (Database issue): D227–233. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp971>.
2. Oda, K. New families of carboxyl peptidases: serine-carboxyl peptidases and glutamic peptidases / K. Oda // *J. Biochemistry.* – 2012. – Vol. 151, no. 1. – P. 13-25. <https://doi.org/10.1093/jb/mvr129>.
3. Detailed review paper on mollusks-cycle toxicity testing. OECD Environment, Health and Safety Publications. Series on testing and assessment. - Paris: Environment directorate organization for economic co-operation and development, 2010. – №121. -182 p.
4. Чиркин, А.А. Биоинформатический анализ внутриклеточных протеолитических ферментов человека и легочных пресноводных моллюсков / А.А. Чиркин, В.В. Долматова // *Новости медико-биологических наук*, 2018. - Том 18, №4. - С.11-16.

АМИНОКИСЛОТНЫЙ БАЛАНС В ПЕЙЕРОВЫХ БЛЯШКАХ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ МЕТРОНИДАЗОЛА

Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю., Смирнов В.Ю.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Модуляция микробиоты кишечника антибиотиками увеличивает концентрацию аминокислот в плазме. Концентраций некоторых незаменимых аминокислот в воротной вене повышаются при изменении рациона питания и во многом сопряженным с питанием, метаболическом синдроме. Так, повышение АРУЦ, наблюдаемое при ожирении и сахарном диабете 2 типа, во многом обусловлено нарушением транспорта этих аминокислот из просвета кишечника в системный кровоток, тем самым способствуя стойкому усилению катаболизма аминокислот в просвете и увеличению количества короткоцепочечных жирных кислот. Микробиота кишечника в настоящее время воспринимается как виртуальный орган, который влияет на усвоение питательных веществ, сбор энергии и многие метаболические пути хозяина [1].

Механизм действия метронидазола заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) клеток микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий. Антибиотик активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, а также грамотрицательных анаэробов *Bacteroides* spp. (в т.ч. *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides*

thetaiotaomicron, *Bacteroides vulgatus*), *Fusobacterium* spp. и некоторых грамположительных анаэробов (чувствительные штаммы *Eubacterium* spp., *Clostridium* spp., *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus* spp.) [2].

Показано, что длительный прием метронидазола оказывает выраженный эффект на микрофлору кишечника крыс. Дизбиоз характеризовался снижением популяции некоторых анаэробов в просвете и слизистой оболочке тощей кишки, анаэробных кокков в просвете подвздошной кишки и бактероидов в слизистой оболочке толстой кишки.

Известно, что одним из важнейших продуктов бактериального синтеза микробиоты кишечника являются короткоцепочечные жирные кислоты. Эти метаболиты находятся в высоких концентрациях в дистальных отделах кишечного тракта, откуда они поглощаются кишечными эпителиальными клетками. Короткоцепочечные жирные кислоты частично используются этими клетками в качестве источника АТФ. Кроме того, они действуют как связующее звено между микробиотой и иммунной системой, модулируя различные аспекты развития, выживания и функционирования лейкоцитов путем активации G-белковых рецепторов (включая GPR43 и GPR109a), а также путем модуляции активности ферментов и транскрипционных факторов, включая гистонацетилтрансферазу и деацетилазу, потенцирующих эпигенетическую регуляцию, а также гипоксия-индуцируемый фактор. Специфически короткоцепочечные жирные кислоты оказывают как прямое, так и косвенное иммуномодулирующее действие на В-лимфоциты.

Одновременно короткоцепочечные жирные кислоты могут функционировать как сигнальные молекулы, стимулируя секрецию клетками млекопитающих регуляторных пептидов. Снижение синтеза короткоцепочечных жирных кислот сопровождается увеличению числа грамотрицательных микробов и, соответственно, содержания липополисахаридов. Самая высокая концентрация в просвете толстой кишки приходится на ацетат (60%), в меньшей степени на пропионат (25%) и бутират (15%) [3].

В настоящее время кишечник рассматривают не только как место абсорбции нутриентов, но также как область созревания и дифференцировки клеток иммунной системы (помимо печени, наибольший иммунный орган в организме). Слизистая оболочка кишечника самая большая по площади поверхность, которая находится в постоянном взаимодействии с огромным количеством микроорганизмов и биологически активных соединений. Одним из структурных компонентов иммунной системы кишечника являются пейеровы бляшки.

Целью исследования явился анализ аминокислотного фонда пейеровых бляшек крыс после курсового введения метронидазола.

Материалы и методы

Эксперименты проводились на беспородных крысах массой 120-140 г, получавших стандартный рацион вивария, при свободном доступе

животных к воде. Животные были разделены на 3 группы: 1- контрольная группа – внутрижелудочно в течение 10 дней вводили физраствор; 2 группа – внутрижелудочно получала метронидазол в дозе 70 мг/кг массы в течение 10 суток; Все опыты проведены с учетом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Для анализа использовали пейеровы бляшки. Определение свободных аминокислот производили методом обращеннофазной ВЭЖХ с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой с изократическим элюированием и детектированием по флуоресценции (231/445 нм). Определение ароматических аминокислот (тирозина и триптофана) проводили методом ион-парной ВЭЖХ с детектированием по природной флуоресценции (280/320 нм для тирозина и 280/340 нм – для триптофана). Все определения проводили с помощью хроматографической системы Agilent 1100, прием и обработка данных – с помощью программы Agilent ChemStation A10.01. Математическая обработка данных проведена с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение.

Утилизация пищевых белков в просвете кишечника зависит не только от количества и активности пищеварительных ферментов, но и от состава микробиома. Микробиом кишечника участвует в утилизации и катаболизме эндогенных белков и аминокислот в желудочно-кишечном тракте, одновременно синтезируя часть аминокислот, которые по воротной вене поступают в печень. Причем, следует учитывать возможность абсорбции как L-, так и D-аминокислот. В свою очередь дисбиоз в кишечнике может играть важную роль в формировании метаболических нарушений на уровне макроорганизма, воздействуя на доступность аминокислот и других азотсодержащих метаболитов, включая широкий спектр биогенных аминов, продукция которых обусловлена многочисленными микробными декарбоксилазами. В наших экспериментах курсовое введение метронидазола увеличивало в пейеровых бляшках соотношение глутамат/глутамин (с $2,4 \pm 0,1$ до $2,9 \pm 0,11$). Снижались концентрации гликогенной аминокислоты аланин (на 26%) и важнейшего энергетического субстрата для клеток иммунной системы и энтероцитов - глутамина (на 17%). Глутамин является важным энергетическим субстратом и предшественником для других аминокислот и производных в иммунных клетках и энтероцитах. В иммунных клетках, в частности лимфоцитах, нейтрофилах и макрофагах, глутамин быстро метаболизируется до глутамата, аспартата, лактата и CO_2 . Являясь предшественником глутамата, глутамин способствует выработке глутатиона (GSH), важного регулятора окислительно-восстановительных процессов в энтероцитах и лимфоцитах.

Курсовое введение метронидазола снижало уровень глицина (на 17%), азотсодержащих метаболитов аминокислот α -аминоадипиновой

кислоты (на 23%), цитруллина (на 31%); увеличивало содержание α -аминомасляной кислоты (в 5 раз) и 3-метилгистидина (в 1,6 раза).

Выводы.

1. Введение метронидазола приводит к аминокислотному дисбалансу в пейеровых бляшках крыс, характеризующемуся снижением концентрации аминокислот участвующих в обеспечении энергией клеток иммунной системы.
2. Адекватная обеспеченность незаменимыми и функциональными (аргинин, глутамин, триптофан и таурин) аминокислотами имеет важное значение для развития и функционирования иммунной системы, в частности лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cummings, J.H. Role of intestinal bacteria in nutrient metabolism. / J.H. Cummings // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 1997. – Vol. 21, N6. – P. 357-365.
2. Mikelsaar, M. Metronidazole and the Intestinal Microecology of Rats./ M. Mikelsaar, U. Siigur // Microbial Ecology in Health and Disease. – 2009. – Vol.5. – P. 139-146.
3. Neis, E.P.J.G. The Role of Microbial Amino Acid Metabolism in Host Metabolism. / E.P.J.G. Neis, C.H.C. Dejong, S.S. Rensen // Nutrients. – 2015. – Vol.7. – P. 2930–2946

ЦИНК: ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ, ПОТРЕБНОСТЬ, ДЕФИЦИТ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Шейбак В.М., Павлюковец, А.Ю., Николаева И.В.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Биологические эффекты цинка (Zn^{2+}) основаны на его внутри- и внеклеточных регуляторных функциях и его взаимодействиях с белками. Микроэлемент является важным компонентом для каталитической активности более 300 ферментов всех 6 классов, входит в структуру различных факторов транскрипции, является вторичным мессенджером и сигнальной молекулой, регулируя активность гормонов, рецепторов гормонов и экспрессию генов. Он обладает антиоксидантным действием и влияет на окислительно-восстановительный метаболизм, хотя Zn^{2+} является редокс-инертным. Цинк необходим для осуществления функций врожденного и приобретенного иммунитета, а также для регуляции многочисленных реакций гомеостаза и тромбоза.

Цинк необходим для агрегации тромбоцитов и образования фибрина, взаимодействия между клетками и эндотелием, а также для коагуляции,

антикоагуляции и фибринолиза. Он играет роль кофактора во многих факторах транскрипции и ферментных системах, включая миграцию кератиноцитов во время заживления ран и цинк-зависимые металлопротеиназы, которые усиливают аутотрансформацию. Цинк также придает устойчивость к апоптозу эпителиальных клеток (цитопротекция) за счет антиоксидантной активности богатых цистеином металлотионинов. Концентрация общего цинка в тканях также сильно варьирует, так цинк содержится в больших количествах в скелетных мышцах, костях, простате и поджелудочной железе (200 мкг/г), тогда как сердце, мозг и плазма содержат более низкую концентрацию (1-23 мкг/г). Только ~0,1% цинка в организме содержится в плазме, где он преимущественно связывается альбумином (~80%) и α 2-макрोगлобулином (~20%).

Цинк регулирует активность различных белков, например, протеинтирозинфосфатаз. Биоинформатический анализ предсказывает, что такие белки составляют 4–5% протеомов бактерий и архей, в то время как млекопитающие экспрессируют более 3000 цинк-содержащих белков, что составляет не менее 9–10% от общего протеома [1].

В организме человека содержится около 2-4 граммов цинка, из которых только 12-16 мкмоль/л содержится в плазме. Цинк принадлежит к группе нутриентов 2 типа (как например, незаменимые аминокислоты, белки, альбумин, магний и калий). В отличие от питательных веществ 1-го типа, таких как железо, тиамин, ниацин, витамин С и фолиевая кислота, которые выполняют ряд специфических функций и дефицит которых приводит к специфическим метаболическим нарушениям, нутриенты 2-го типа необходимы для огромного количества метаболических процессов. Недостаточное их усвоение или потеря организмом, связанная с заболеванием, чтобы избежать дефицита приводит к заметному снижению экскреции. Здоровый человек ежедневно теряет 2–3 мг цинка. Суточная потребность здоровых взрослых в цинке составляет 7–11 мг (для детей в возрасте 1–10 лет: 3–7 мг). Во время болезни, а также при тяжелых физических нагрузках, выведение цинка с фекалиями, мочой, потом и кожей может сильно колебаться. Повышенная потребность в цинке (10–15 мг) отмечена во время беременности.

Содержание цинка в пищевых продуктах не является показателем его биодоступности. Некоторые злаки содержат существенные количества цинка, но он не высвобождается во время помола. Мало содержится цинка в горохе, чечевице и фасоли [2].

В клетках выработались механизмы поддержания гомеостаза цинка, особенно механизмы адаптации к субоптимальным уровням цинка. Цинк поддерживает функцию и структуру кишечного барьера, что особенно важно из-за постоянного воздействия вредных агентов и патогенов. Дефицит цинка вызывает язвы в тонком кишечнике, изменяет проницаемость и усиливает деградацию некоторых внутриклеточных комплексов. Цинк служит кофактором металлоферментов, которые

необходимы в процессе метаболизма нуклеиновых кислот. Цинк является компонентом ДНК-связывающих белков, которые содержат цинковые пальцы и другие структурные особенности. Цинк является важным компонентом механизмов синтеза белка и экспрессии генов. Любой значительный дефицит цинка может вызвать прерывание важных клеточных процессов и привести к патологиям [3].

Независимо от причины, дефицит цинка характеризуется нарушением иммунной функции, потерей аппетита и задержкой роста. Более серьезные случаи дефицита цинка вызывают диарею, задержку полового созревания, выпадение волос, поражения глаз и кожи, импотенцию и гипогонадизм у мужчин. Также могут наблюдаться потеря веса, нарушения вкуса, замедленное заживление ран и летаргия. Наиболее часто используемыми показателями для оценки дефицита цинка являются уровни цинка в сыворотке или плазме крови, но из-за жестких механизмов гемостатического контроля эти концентрации не обязательно отражают клеточный статус цинка. Таким образом, клиницисты должны в первую очередь учитывать факторы риска и симптомы дефицита при определении потребности в дополнительном введении препаратов цинка [4].

Дефицит цинка может привести к замедленному заживлению ран и патологическим изменениям. Исследования показали, что пациенты с хроническими язвами имеют низкий уровень цинка в сыворотке и аномальный метаболизм цинка. Добавление сульфата цинка может быть эффективным при низком уровне цинка в сыворотке. Дефицит цинка вызывает изменения в иммунных ответах организма на патогены, что повышает восприимчивость к инфекциям, например, вызывающим диарею. Исследования показали, что после приема добавок цинка у детей с мальнутрицией в Юго-Восточной Азии, Южной Америке, Африке и Индии наблюдается положительный эффект и уменьшение продолжительности диареи. Доза цинка, полученная в этих исследованиях, составляла от 4 до 40 мг в день в форме сульфата цинка, ацетата цинка и глюконата цинка. Однако эффекты приема добавок цинка детьми с адекватным цинковым статусом и диареей не очевидны. ЮНИСЕФ и ВОЗ в настоящее время рекомендуют кратковременный прием препаратов цинка (20 мг цинка в день или 10 мг для младенцев в возрасте до 10-14 дней) для лечения острой диареи у детей.

Дефицит цинка ухудшает функциональную активность нейтрофилов и макрофагов, естественных клеток-киллеров и комплемента. Снижается количество гранулоцитов и фагоцитоз. Цинк также влияет на уровни различных цитокинов, которые являются модуляторами иммунной системы. При инкубации мононуклеаров периферической крови с цинком изменяется секреция IL-1, IL-6, ФНО- α , растворимых рецепторов IL-2 и IFN- γ . В качестве одного из возможных механизмов показано, что высвобождение ФНО- α после стимуляции цинком вызвано не усиленной трансляцией уже экспрессированной матричной рибонуклеиновой кислоты

(мРНК), а скорее транскрипцией мРНК de novo. Также было показано, что у людей с дефицитом цинка наблюдается снижение реакции пролиферации лимфоцитов на митогены и другие изменения, которые корректируются добавлением цинка.

Влияние дефицита цинка на функцию иммунной системы помогает объяснить повышенную восприимчивость к пневмонии и другим инфекциям у детей с низким цинковым статусом в развивающихся странах [4]. Благоприятные эффекты цинка при инфекционной диарее можно объяснить, как иммуномодулирующим действием цинка, так и снижением секреции ионов в кишечнике. Так, показало, что цинк приводит к значительному уменьшению концентрации цАМФ и секреции ионов в ответ на холерный токсин [5].

Таким образом, цинк является важным микроэлементом для всех быстро размножающихся клеток организма человека. Он играет решающую роль в модулировании устойчивости к инфекционным агентам и снижает продолжительность, тяжесть и риск диарейных заболеваний. Дефицит цинка характеризуется нарушением иммунной функции, потерей аппетита и задержкой роста. Это исследование предоставило обзор молекулярной и генетической регуляции цинка в различных клеточных процессах и органах, связи между цинком и диарейными заболеваниями, рекомендуемого потребления цинка с пищей и влияния дефицита цинка на организм человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hambidge, M. Interrelationships of key variables of human zinc homeostasis: relevance to dietary zinc requirements. / M. Hambidge, N.F. Krebs // *Annu. Rev. Nutr.* – 2001. – Vol. 21. – P. 429–452.
2. The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism. / T. Kambe [et.al] // *Physiol. Rev.* – 2015. – Vol. 95. – P.749–784.
3. Role of Zinc in Mucosal Health and Disease: A Review of Physiological, Biochemical, and Molecular Processes / A. Hassan [et.al] // *Cureus.* – 2020. – Vol.; 12. – P.81-97.
4. Prasad, AS. Effects of zinc deficiency on immune functions / A.S. Prasad // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2000. – V.13. – P.1–20.
5. Zinc modulates the innate immune response in vivo to polymicrobial sepsis through regulation of NF- κ B / S. Bao [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol/Physiol.* – 2010. – V.5. – P.744–754.

ТРИПТОФАН И ЕГО КАТАБОЛИЗМ В КИШЕЧНИКЕ: ВКЛАД МИКРОБИОТЫ В МОДУЛЯЦИЮ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПУТЕЙ ХОЗЯИНА

Шейбак В.М., Жмакин А.И., Николаева И.В., Иванова А.Д.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Микробиота кишечника оказывает важное влияние на ряд ключевых физиологических функций хозяина, включая метаболический и пищевой гомеостаз, созревание и стимуляцию иммунной системы и функции мозга. Эти эффекты опосредуются прямыми межклеточными взаимодействиями и метаболитами, которые либо продуцируются микробами, либо образуются в результате трансформации молекул окружающей среды или хозяина. Во взаимодействии между хозяином и микробиотой участвуют, главным образом, три класса метаболитов: (1) короткоцепочечные жирные кислоты, продуцируемые бактериями в результате ферментации пищевых волокон; (2) желчные кислоты, продуцируемые в печени и трансформируемые микробиотой кишечника и (3) метаболиты триптофана (Trp) [3].

ВОЗ рекомендует потребление Trp в количестве 4 мг/кг/день, но на сегодняшний день не сообщалось о побочных эффектах избытка Trp в рационе. Триптофан поступает с пищевым белком. Хотя большая часть потребляемого белка переваривается и всасывается в тонком кишечнике, значительные количества белков и аминокислот (6–18 г/день) могут достигать толстой кишки, где их расщепляют различные комменсальные бактерии.

Постепенное истощение углеводных субстратов при продвижении химуса от проксимального к дистальному отделу толстой кишки, вызывает сдвиг бактериального катаболизма с сахаролитической ферментации на протеолитическую. Концентрации фенольных соединений от разложения ароматических аминокислот в содержимом кишечника более чем в четыре раза выше в дистальном отделе толстой кишки, чем в проксимальном. Образование индола происходит под действием фермента триптофаназы, которая экспрессируется у многих грамотрицательных, а также грамположительных видов бактерий, включая *E.coli*, *Clostridium* и *Bacteroides*. Однако, кишечные микробы продуцируют различные катаболиты триптофана и другими метаболическими путями, образуя триптамин, индолуксусную кислоту и индолпропионовую кислоту. Аналогичным образом, *Peptostreptococcus* spp. в том числе *P. russellii*, *P. Anaerobius* и *P. dentalis*, как известно, превращают триптофан в индолакриловую кислоту и индолпропионовую кислоту. Лактобациллы (*Lactobacillus* spp.) превращают триптофан в индолальдегид и индоллактат через аминотрансферазу ароматических аминокислот и дегидрогеназу индол-молочной кислоты. Ряд видов *Bacteroides*, а также *Clostridium bartlettii* продуцируют индоллактат и индолацетат.

Общий кишечный метаболит 3-метилиндол (скатол), который широко изучался как причина неприятного запаха, образуется декарбоксилированием индолацетата *Bacteroides* и *Clostridium* [4].

Индол и индолацетат обнаруживаются в образцах фекалий здоровых взрослых людей в средних концентрациях 2,6 мМ и 5 мкМ, соответственно. В сыворотке крови здоровых взрослых средние концентрации индолацетата 1,3 мкМ, индолпропионата 0,05-1,0 мкМ и индоллактата 0,15 мкМ. Средние концентрации микробных катаболитов триптофана в моче беременных женщин индолацетата 61 мкМ, метил-индолацетата 8 мкМ, триптамина 9 мкМ и метил-индолпропионата 0,5 мкМ. Индол является наиболее распространенным микробным катаболитом триптофана, за ним следуют индолацетат и индолпропионат. Метаболизм Trp приводит к производству кинуренина и последующих продуктов, таких как хинолиновая кислота, ниацин, НАД⁺ и кинурениновая кислота. Конечные продукты участвуют в регуляции ряда биологических процессов хозяина, включая нейротрансмиссию, воспаление и иммунный ответ. Более того, некоторые метаболиты, по-видимому, оказывают специфическое действие на кишечник. Некоторые кишечные бактерии кодируют ферменты, гомологичные ферментам эукариотов, и, таким образом, также способны продуцировать такие метаболиты 3-гидроксиантраниловая кислота, обладающая нейротоксическим действием. Более 90% 5-НТ организма продуцируется в кишечнике, особенно в энтерохромаффинных клетках.

В физиологических условиях периферический 5-НТ не проникает через гематоэнцефалический барьер, но запускает множество функций в желудочно-кишечном тракте и участвует в широком спектре физиологических функций человека. Активируя рецепторы 5-НТ является важной сигнальной молекулой желудочно-кишечного тракта, которая передает сигналы от кишечника внутренним или внешним нейронам, влияет на перистальтику и моторику кишечника, секрецию, дилатацию сосудов, всасывание нутриентов.

Микробиота кишечника является основным сайтом продукции 5-НТ. Ее мощность была продемонстрирована на стерильных мышах, у которых наблюдается нарушение выработки 5-НТ в толстой кишке (но не в тонкой кишке) и низкие концентрации 5-НТ в крови. Механизмы, с помощью которых микробиота кишечника модулирует продукцию 5-НТ, до конца не изучены, но предполагается, что короткоцепочечные жирные кислоты стимулируют экспрессию триптофангидроксилазы. Ряд вторичных желчных кислот (дезоксихолат), образуемых в результате микробной биотрансформации, также могут стимулировать биосинтез 5-НТ. Микробиота кишечника путем продукции метаболитов и их абсорбции клетками, формирующими просветный слой кишечника, влияет на метаболические пути в ЦНС и может участвовать в модуляции активности клеток мозга. Хотя гематоэнцефалический барьер очень селективен, Trp и

кинуренин оказывают заметное влияние на метаболизм нейротрансмиттеров.

Катаболиты, продуцируемые в мозге из Trp или непосредственно из кинуренина различным образом влияют на биохимию мозга, воздействуя на рецепторы глутамата, такие как рецептор N-метил-D-аспартата, важный для функции памяти. Эксперименты на мышинной модели синдрома аутизма, показали 50%-ное снижение содержания 5-НТ в слизистой оболочке тонкого и толстого кишечника с корреляцией между уровнями 5-НТ, временем прохождения триптофана через кишечник и численностью определенных бактериальных таксонов, таких как *Blautia*. Общие нейропротективные метаболиты, такие как пиколиновая кислота, метаболит кинуренина, снижены у пациентов с данной патологией. Более того, передача сигналов через AhR также может быть задействована, поскольку многие катаболиты триптофана являются агонистами этого рецептора [3].

Данные указывают на причастность метаболизма триптофана в оси микробиом-кишечник-мозг к депрессии. Снижение доступности 5-НТ в головном мозге - ключевая особенность патогенеза депрессии. В случае гиперактивации пути IDO1, например, при хронических воспалительных заболеваниях или у пациентов, получающих интерферон, уровень Trp значительно снижается, он превращается в кинуренин, вызывая дефицит Trp и серотонина в головном мозге, что впоследствии приводит к депрессии [2].

Биологические эффекты метаболитов Trp и их связь с патологией предполагают, что они могут быть терапевтическими мишенями. Это достигается напрямую за счет использования метаболитов Trp, нацеливания на их рецепторы или косвенного воздействия на микробиоту кишечника. Например, введение пробиотиков (*Lactobacillus*), которые продуцируют агонисты AhR, снижает тяжесть колита при индуцированном дисбактериозе. Так же как *Lactobacillus reuteri* за счет продукции индоллактата может репрограммировать интраэпителиальные CD4⁺ T-клетки в иммунорегуляторные CD4⁺ CD8αα⁺ T-клетки [1].

На сегодняшний день большую часть Trp-метаболизирующих микроорганизмов, а также связанные с ними биохимические пути еще предстоит охарактеризовать. На сегодняшний день очевидно разнообразие биоактивных молекул, производных Trp, огромное количество микроорганизмов, участвующих в их трансформации и, по-меньшей мере, частичное взаимодействие микробных катаболитов и метаболических путей хозяина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cervantes-Barragan L et al. *Lactobacillus reuteri* induces gut intraepithelial CD4⁺CD8αα⁺ T cells // *Science*. – 2017. – V.357. – P.806-810
2. Cervenka I., Agudelo L.Z., Ruas J.L. Kynurenines: tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health // *Science*. – 2017. – V.357. – P.794-799)

3. Clarke G. Et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner // *Mol. Psychiatry*. – 2013. – V.18. – P.666-673.

4. Wlodarska M. et al. Indoleacrylic acid produced by commensal *Peptostreptococcus* species suppresses inflammation // *Cell Host Microbe*. – 2017. – V.22. – P.25-37.

НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА ЛАКТОЗЫ: ПРИЧИНЫ, ТЕРМИНЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Шейбак Л.Н.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь*

Активность лактазы изменяется в процессе развития. У большинства людей активность лактазы достигает максимума на поздних сроках беременности, но снижается в возрасте 2–3 лет и достигает стабильно низкого уровня в возрасте 5–10 лет, что может помочь в отлучении от груди. Однако часть человеческого населения, особенно выходцы из Северной Европы, сохраняют высокий уровень лактазы в зрелом возрасте (персистентность лактазы). Таким образом, как персистенция, так и непостоянство лактазы (приводящая к мальабсорбции лактозы) являются нормальными фенотипами человека [1,2].

Переваривание и всасывание лактозы происходит в тонком кишечнике [2,4]. Лактоза является основным субстратом лактазы-флоризингидролазы, экспрессирующей на щеточной кайме ворсинок с максимальной экспрессией в средней части тощей кишки. Фермент охватывает апикальную мембрану зрелых энтероцитов и состоит из двух идентичных внеклеточных полипептидных цепей 160 кДа, а также короткой внутрицитоплазматической части [3]. Из энтероцитов глюкоза перемещается в окружающие капилляры за счет облегченной диффузии.

Термины, относящиеся к метаболизму лактозы, часто путают. Дефицит лактазы - это неспособность экспрессировать фермент на щеточной кайме тонкой кишки. Мальабсорбцией лактозы считается любая причина нарушения переваривания и/или всасывания лактозы в тонком кишечнике. Непереносимость лактозы - это появление таких симптомов, как боль в животе, вздутие живота или диарея у пациентов мальабсорбцией лактозы после приема лактозы [4].

Врожденная лактазная недостаточность - очень редкое генетическое заболевание (обычно мутации сдвига рамки считывания), приводящее к недостаточной экспрессии лактазы и тяжелым симптомам сразу после рождения. Непостоянство лактазы - снижение экспрессии кишечной лактазы в первые два десятилетия жизни. Стойкость лактазы - продолжение экспрессии кишечной лактазы после детства; доминирующий фенотип в Европе [4].

Дефицит лактазы - неспособность переваривать большое количество лактозы из-за низкой экспрессии лактазы в тонком кишечнике. Мальабсорбция лактозы - прохождение лактозы в толстый кишечник как следствие дефицита лактазы или другой патологии (например, быстрый транзит). Первичная мальабсорбция лактозы - мальабсорбция лактозы из-за отсутствия лактазы (доминирующий фенотип во всем мире). Вторичная мальабсорбция лактозы - мальабсорбция лактозы из-за более низкой экспрессии лактазы, как правило, на фоне воспаления кишечника (может быть обратимой). Непереносимость лактозы - появление типичных кишечных симптомов, таких как боль в животе, вздутие живота, диарея, у лиц с мальабсорбцией после приема лактозы. Функциональная непереносимость лактозы - симптомы непереносимости лактозы при приеме лактозы лицами без мальабсорбции лактозы [4].

Наиболее частой причиной мальабсорбции лактозы у подростков и взрослых является первичное (генетическое) непостоянство активности лактазы [4]. Активность лактазы в тонком кишечнике достигает пика во время рождения, но снижается в большинстве популяций в детстве, что, как считается, облегчает отлучение от груди. Однако у некоторых людей сохраняется высокая активность лактазы, что позволяет потреблять большое количество лактозы даже во взрослом возрасте. Показано, что во всем мире у большинства людей есть непостоянство активности лактазы, с фенотипическими признаками дефицита фермента и мальабсорбции лактозы. Таким образом, непостоянство лактазы, дефицит лактазы и мальабсорбция лактозы - это не заболевания, а нормальные варианты метаболизма у человека. Другие причины мальабсорбции лактозы включают вторичный (приобретенный) дефицит лактазы, быстрый транзит дисахарида по тонкому кишечнику и избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике.

В случае мальабсорбции лактозы (первичной или вторичной) непереваренная лактоза вступает в контакт с кишечной микробиотой. Бактериальная ферментация лактозы приводит к образованию газов, включая водород (H_2), диоксид углерода (CO_2), метан (CH_4) и короткоцепочечные жирные кислоты, которые влияют на функцию ЖКТ [3]. Кроме того, непереваренная лактоза в тонком кишечнике приводит к осмотической задержке воды, в результате чего осмотическая нагрузка в толстом кишечнике увеличивается примерно в восемь раз за счет ферментации лактозы до короткоцепочечных жирных кислот. Диарея развивается, если нагрузка лактозой превышает способность микробиоты толстой кишки к ферментации или нагрузка короткоцепочечными жирными кислотами превышает способность толстой кишки к резорбции.

В организме человека персистирует около 40 триллионов бактерий и 99% микробиома содержится в толстой кишке человека. Ферментация лактозы сахаролитическими бактериями у людей может иметь свои преимущества. Продукты ферментации необходимы для нормального

состояния толстой кишки и высвобождают дополнительные калории из неперевариваемых углеводов. Более того, кишечная микробиота адаптируется к потреблению молочных продуктов. В результате, хотя экспрессия лактазы не регулируется приемом лактозы, регулярное потребление лактозы, по-видимому, снижает выведение водорода и уменьшает симптомы непереносимости лактозы. Исследования как *in vitro*, так и *in vivo* демонстрируют увеличение количества бифидобактерий и/или лактобацилл, которые считаются полезными компонентами микробиома [2].

Распространенность мальабсорбции лактозы во всем мире составляет около 68%. У представителей европеоидной расы персистенция лактазы обусловлена мутацией на 13,9 т.п.н. выше гена лактазы на хромосоме 2. Этот однонуклеотидный полиморфизм (SNP) создает новый сайт связывания для фактора транскрипции, который способствует устойчивой экспрессии лактазы после периода новорожденности [3].

Вторичная мальабсорбция лактазы развивается у людей, которые потенциально способны переваривать лактозу. Лактаза расположена на кончике ворсинок кишечника и, таким образом, уязвима при его повреждении, особенно потому, что новые незрелые энтероциты содержат недостаточное количество фермента. Как следствие, вторичная лактазная недостаточность может осложнять патологические состояния ЖКТ, включая инфекционный гастроэнтерит, воспалительные заболевания кишечника, целиакию и ряд других заболеваний [1,4].

Основное решение проблемы непереносимости лактозы - полностью отказаться от молочных продуктов, содержащих лактозу, или заменить их альтернативными, не содержащими лактозу. Молочная промышленность отреагировала на эту потребность, разработав ряд безлактозных продуктов, которые доступны потребителям. Хотя очевидная потребность в этих продуктах существует, их возросшая доступность, возможно, породила некоторые заблуждения о лактазной недостаточности и непереносимости лактозы. Во-первых, дефицит лактазы сам по себе не указывает на непереносимость лактозы. Многие пациенты с мальабсорбцией лактозы могут переносить определенное количество пищевой лактозы без каких-либо симптомов. Во-вторых, некоторые люди, заявляющие о непереносимости лактозы, не могут отличить лактозу от плацебо в контролируемых условиях. Некоторые люди ошибочно связывают свои симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта с лактозой и поэтому предпочитают употреблять безлактозные продукты.

В отличие от эндогенной лактазы, способность микробов толстой кишки перерабатывать лактозу может адаптироваться к увеличенному потоку лактозы в просвет толстой кишки. Адаптация происходит в основном у лиц с дефицитом лактазы и, возможно, является ответственной за повышенную толерантность к лактозе после периода кормления лактозой. У людей с мальабсорбцией лактозы исключение лактозы из

рациона может привести к потере адаптации и впоследствии снизить порог симптомов непереносимости при повторном введении лактозы [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Di Costanzo, M. Lactose intolerance: common misconceptions / M. Di Costanzo, R.B. Canani // *Ann Nutr Metab* – 2018. – Vol.73. – P.30-37.
2. Facioni, M. Nutritional management of lactose intolerance: the importance of diet and food labelling / M. Facioni // *J Transl Med* – 2020. – Vol.18, N1. – P.260.
3. Kuchay R.A.H. New insights into the molecular basis of lactase non-persistence/persistence: a brief review / R.A.H. Kuchay // *Drug Discov Ther.* – 2020. – Vol.14, N1. – P.1-7.
4. Wanes, D. Congenital lactase deficiency: mutations, functional and biochemical implications and future perspectives / D. Wanes, D. Husein, H. Naim // *Nutrients*. – 2019. – Vol.11, N2. – P.461.

НО СИСТЕМЫ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМАХ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ Шейфер Ю.А.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»
г. Гродно, Республика Беларусь*

Введение. Туберкулез (ТБ) относится к интерлейкинзависимым иммунодефицитным инфекционным заболеваниям, которые сопровождаются воспалительной реакцией с выраженной эндогенной интоксикацией, т. е. накоплением в организме конечных и промежуточных продуктов метаболизма вследствие нарушения обмена веществ при формировании специфической воспалительной реакции с образованием туберкулезной гранулемы [3].

Цель. Изучение показателей активности L-аргинин NO системы и свободнорадикальных процессов при различных клинических формах ТБ легких.

Материал и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 120 пациентов с различными клиническими формами ТБ легких, в возрасте от 20 до 55 лет, которые составили основную группу. Мужчин было - 97 (80,8%), женщин – 23 (19,2%). У 75 (62,5%) пациентов ТБ легких был диагностирован впервые, у 45 (37,5%) – повторно.

Контрольную группу составили здоровые лица, в количестве 23 человек.

Продукцию NO оценивали по суммарному содержанию нитрат/нитритов ($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$) в плазме крови спектрофотометрическим методом, основанным на цветной реакции с использованием реактива Грисса при длине волны 540 нм.

При исследовании были определены показатели прооксидантно-антиоксидантного равновесия. Содержание диеновых конъюгатов (ДК) определяли по интенсивности УФ-поглощения, характерного для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов, в области 232-234 нм на спектрофотометре «СФ-46» [2]. Уровень малонового диальдегида (МДА) оценивали спектрофотометрически по интенсивности окраски комплекса розового цвета, образованного в реакции с 2'-тиобарбитуровой кислотой, на «Solar» PV1251С при длине волны 535 нм [2]. Активность каталазы регистрировали по количеству окрашенного продукта в реакции H_2O_2 с молибденово-кислым аммонием, имеющего максимальное светопоглощение при длине волны 410 нм на спектрофотометре «Solar» PV1251С [5]. Содержание восстановленного глутатиона изучали по модифицированному методу J. Sedlak и R. Lindsay [7]. Уровень церулоплазмينا определяли методом Равина [4]. Концентрацию в плазме α -токоферола и ретинола оценивали по методу S.T. Taylor [8].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета обработки данных Statistica for Windows, версия 6,0 и офисного приложения Excel. Вычислялось среднее арифметическое (М), средняя ошибка (m). Достоверность различия между группами пациентов считались при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Были диагностированы следующие клинические формы ТБ легких: кавернозный - у 11 (9,2%) пациентов, инфильтративный – у 55 (45,8%), очаговый - у 21 (17,5%), туберкулема - у 18 (15%), диссеминированный – у 15 (12,5%). В связи с отсутствием различий в клинической картине, характером течения процесса, распространенностью и отсутствием достоверных различий между собой – туберкулёма, очаговый, бронхолобулярный и округлый инфильтрат были объединены в группу малые формы ($n=49$).

Концентрация нитрат/нитритов меняется по мере распространенности и тяжести туберкулезного воспаления: при диссеминированном увеличиваются на 45,7% ($p < 0,05$), в то время как при малых формах - на 18,6% ($p < 0,05$). Длительно действие в организме при ТБ токсинов вызывает экспрессию индуцибельной изоформы синтазы оксида азота и образование больших количеств NO [6].

При ТБ легких наблюдается увеличение активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Наиболее высокая активность свободнорадикальных процессов наблюдается при диссеминированном ТБ легких, а менее выраженные при малых формах ТБ легких. По сравнению с группой здоровых лиц концентрация ДК в плазме увеличивается в связи с распространенностью туберкулезного процесса и соответственно наибольшее увеличение отмечают при диссеминированном – в 8,4 раз ($p < 0,05$), при инфильтративном – в 3,97 раз ($p < 0,05$), менее выраженные изменения при кавернозном – в 2,7 раза ($p < 0,05$) и малых формах - в 2,5 раза ($p < 0,05$). Прирост уровня ДК в эритроцитарной массе отмечается при

малых формах на 107,3% ($p<0,05$), при кавернозном – на 92% ($p<0,05$), но еще более значительное увеличение происходит при инфильтративном – на 199,8% ($p<0,05$) и при диссеминированном – на 389,55% ($p<0,05$). Наиболее значительное увеличение МДА в плазме наблюдается при диссеминированном – на 64,2% ($p<0,05$), минимальное – при малых формах на 34,3%. Значительный прирост МДА в эритроцитарной массе происходит при диссеминированном – в 3,05 раза ($p<0,05$) и при инфильтративном в 2,62 раза ($p<0,05$), менее выражено изменение при кавернозном ТБ легких – увеличение в 2,26 раза ($p<0,05$) и при малых формах ТБ легких в – 1,6 раза ($p>0,05$).

По мере прогрессирования туберкулезного процесса в легких происходит снижение значений показателей антиоксидантной защиты. Снижение активности каталазы по сравнению с группой здоровых наиболее значимо при диссеминированном – на 19,71% ($p<0,05$) и кавернозном – 13,4% ($p<0,05$), в меньшей степени при инфильтративном – на 13,02% ($p<0,05$), и малых формах – на 15,1% ($p<0,05$). Уменьшение уровня восстановленного глутатиона наблюдается на 23,5% ($p<0,05$) при инфильтративном ТБ легких и при диссеминированном – на 24,8% ($p<0,05$), менее выраженное при кавернозном ТБ легких – на 17,2% ($p<0,05$), и малых формах ТБ легких – на 14,1% ($p<0,05$). Выраженные изменения уровня концентрации церуплазмينا наблюдаются при диссеминированном и инфильтративном ТБ – увеличение по сравнению с группой здоровых лиц в 1,44 раза ($p<0,05$) и 1,32 раза ($p<0,05$) соответственно, менее значимое увеличение – при кавернозном в 1,27 раза ($p<0,05$) и при малых формах ТБ в 1,24 раза ($p<0,05$). Наиболее значимое снижение концентрации α -токоферола наблюдается при диссеминированных формах – на 74,3% ($p<0,05$), менее выраженное при малых формах ТБ легких – на 62,2% ($p<0,05$).

Развитие окислительного стресса при данной патологии свидетельствует о снижении эффективности использования кислорода. Усиление свободнорадикальных реакций есть быстродействующий механизм, который лежит в основе перестройки энергетического обмена на уровне организма и пусковым звеном, определяющим направление адаптации [1]. Проведенные исследования свидетельствуют о наличии регуляторной роли NO-зависимых механизмов в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия при окислительном стрессе при ТБ.

Заключение. ТБ вызывает развитие окислительного стресса, степень которого усиливается в зависимости от распространенности туберкулезного процесса и тяжести состояния пациентов. Установленное увеличение содержания нитрат/нитритов отражает нарушение функционирования L-аргинин-NO системы и имеет значение для возникновения прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса в организме. Приведенные результаты необходимо учитывать при разработке

патогенетически обоснованных мероприятий, направленных на устранение нарушений при данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Адаптация к гипоксии и гипероксии повышает физическую выносливость: роль активных форм кислорода и редокс сигнализации / Т. Г. Сазонова [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2012. – Т. 98, № 6. – С. 793-807.
2. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 2002. – 495 с.
3. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза воспалительных, гнойных и гнойнодеструктивных заболеваний / В. К. Островский [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 6. – С. 50-53.
4. Рагино, Ю. И. Применение новых биохимических способов для оценки окислительно-антиоксидантного потенциала липопротеинов низкой плотности / Ю. И. Рагино // Клин. лаб. диагностика – 2005. – № 4. – С. 11-15.
5. Aruoma, O. I. Antioxidant Methodology: in vivo and in vitro Concepts / O. I. Aruoma, S. L. Cuppett. – New York : AOCSPress, 1997. – 256 p.
6. Chinta, K. C. Emerging role of fasotransmitters in the pathogenesis of tuberculosis / K. C. Chinta // Nitric oxide. – 2016. – Vol. 59. – P. 28-41.
7. Sedlak, J. Estimation of total, protein-bound, and protein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent / J. Sedlak, R. N. Lindsay // Anal. Biochem. – 1968. – Vol. 25, № 1. – P. 192-205.
8. Sensitive fluorometric method for tissue tocopherol analysis / S. L. Taylor [et al.] // Lipids. – 1976. – Vol. 11, № 7. – P. 530-538.

О ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИОТЕСТА ЭУКАРИОТА-ГИДАТОФИТА ДЛЯ ОЦЕНКИ ИЗМЕНЕНИЯ СКОРОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФОРМАЦИИ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ПАРАМЕТРОВ СРЕДЫ

Шеламкова Г.В., Меньков С.А., Мазур А.С., Бондарев П.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск, Россия

В биохимии, как и в других бионауках, постоянно происходит накопление фактологического материала о функционировании и взаимообмене живого организма и окружающей средой. При этом механизм передачи биологической информации однозначно не установлен

[2], поэтому при обсуждении, интерпретации полученных данных исследователи все чаще обращаются к междисциплинарной интеграции методов оценки результатов.

Биологический объект, как открытая материальная система, состоящая, в свою очередь из подсистем, является не просто скоплением биомолекул (которые, превращаясь в ходе химических, плавно перетекающих из одной в другую реакций, приводят к постоянному перераспределению во времени массы и энергии), а формой перетекания информации. Единство пространства и времени в виде $m = \hbar / C^2 \cdot t$ [2], позволяющие с позиции энергетической, информационной и метаболической составляющих функциональных резервов организма [1], рассчитать коэффициент обеспечения адаптационных возможностей при введении в среду заданной информации (например, молекул аминокислоты тирозин, косметического крема):

$$\frac{C_o}{C_k} = \sqrt{\frac{M_k}{M_o}}$$

где C_o и C_k - скорость распространения информации в опыте (о) и контроле (к); M_k и M_o – прирост массы в контроле (к) и опыте (о).

Косметический питательный крем для организма – исходная (нулевая или стартовая) информация, т.к. является совокупностью химических соединений, которые, независимо от формы попадания в живой организм (трансдермальный перенос при нанесении на кожу лица), тем или иным образом влияют на его метаболизм.

Другой очень актуальный аспект изучения влияния с позиции создания и переноса информации – симбиотическое взаимодействие, где связующим звеном в объединении ресурсов, чаще всего, выступает пища или пищевая цепь. Например, человек, как самостоятельная система, содержит в своем организме микробиоту, среди многочисленных функций которой синтез ряда веществ (с помощью механизма создания колонизационной резистентности), подавляющих рост и размножение патогенов, органических кислот, перекиси водорода и других биологически активных субстанций, конкуренция с патогенными микроорганизмами за источники питания, обмен генами, продукция ферментов, участвующих в метаболизме белков, углеводов, липидов, а также улучшение пищеварения и усиление перистальтики кишечника, участие в водно-солевом обмене, в обеспечении эукариотических клеток энергией, детоксикации экзогенных и эндогенных субстратов и метаболитов преимущественно за счет гидролитических и восстановительных реакций и т.д..

Микробиом человека состоит не только из бактерий, но также из археев и эукариот (простейших, грибов и нематод, вирусов) коллективно называемых *virome*. Однако, оценить двусторонние информационные

потоки между организмом и внешней средой часто очень проблематично. Отсутствие информации о взаимодействии организма со средой обитания не дает возможности понять пути мобилизации/восстановления функциональных резервов организма, т.е. «информационных, энергетических, метаболических ресурсов, обеспечивающих его конкретные адаптационные возможности».

Для получения интегральной оценки воздействия стартовой информации, обусловленной совокупностью всех присутствующих в пробе химических веществ и их метаболитов, был выбран биотест эукариот-гидатофит *Elodéa canadensis* (элодея канадская), которая имеет необходимые тест-функции для формирования этой комплексной оценки и являющаяся основой модельной тест-системы, что позволяет, с позиций функциональных резервов организма, имитировать двусторонние информационные потоки между организмом и окружающей средой, а значит оценить скорость изменения биоинформации, как характеристики соотношения между сообщением и его потребителем.

Элодея получает питательные вещества из окружающей среды, поглощая их всей поверхностью тела, что приводит к приросту массы во времени. Одновременно, она является пищевым ресурсом моллюска *Planorbis corneus* var. *Rubra* (связаны пищевой цепью и единой экосистемой; возможный модельный прототип системы: человек-микробиота). Моллюски - не только деликатесный белковый пищевой ресурс человека, но и поставщики белковых секретов для косметической и фармацевтической промышленности, что напрямую связано со здоровьем граждан. Влияние косметического крема и аминокислоты тирозин (входит в состав различных белков, пептидов, гормонов и др., и которую можно приобрести в составе биологически активных добавок) в цепи питания эволюционно зависимых объектов с позиции перетекания информации представлено в таблице 1:

Количественное определение концентрации белка проводили колориметрическим методом (использовали биуретовый реактив).

Статистическая обработка: t-критерий Стьюдента.

Изменение скорости распространения информации при изменении параметров среды зависит от химической природы соединения, которое элодея использовала как пищевой ресурс (рисунок 1а) и от роли элодеи в пищевой цепи (когда она сама является пищевым ресурсом и поставщиком в среду белка) (рисунок 1б)

Содержание белка при сравнении опытных и контрольных проб в каждой из изученных систем через 30 дней отличается достоверно (t_{st} (2,1; 2,9; 3,9): t_d раствор = 8,4; t_d элодея = 24,0; t_d моллюски = 16,8; t_d общий белок системы = 22,7), что объясняется функцией каждого из объектов-потребителей информации – способностью строить белковые молекулы (основная функция живого организма), их метаболизмом и обменом с окружающей средой.

Таблица 1 - Модельная тест-система, имитирующая двусторонние информационные потоки между организмом и окружающей средой

Входящая информация (начало эксперимента)	Потребители сообщения в течение 30 дней (сообщение сформировано полностью к концу эксперимента)		
Наличие (опыт) /отсутствие (контроль) в исходной среде	Продуцент (элодея канадская) →	Консумент 1 порядка (катушка роговая красная) →	Вновь сформированная среда обитания
косметического крема	Изменяется масса и длина растений, количество почек и корешков	-	В среде отсутствует крем
пищевого продукта, БАД (тирозин) →		Изменяется масса особей, появляются кладки, из которых вылупляются новые особи	Появляются продукты жизнедеятельности моллюска и распада растений
Концентрация тирозина уменьшается со временем			
В среде нет белка	В ходе эксперимента изменяется количество белка		

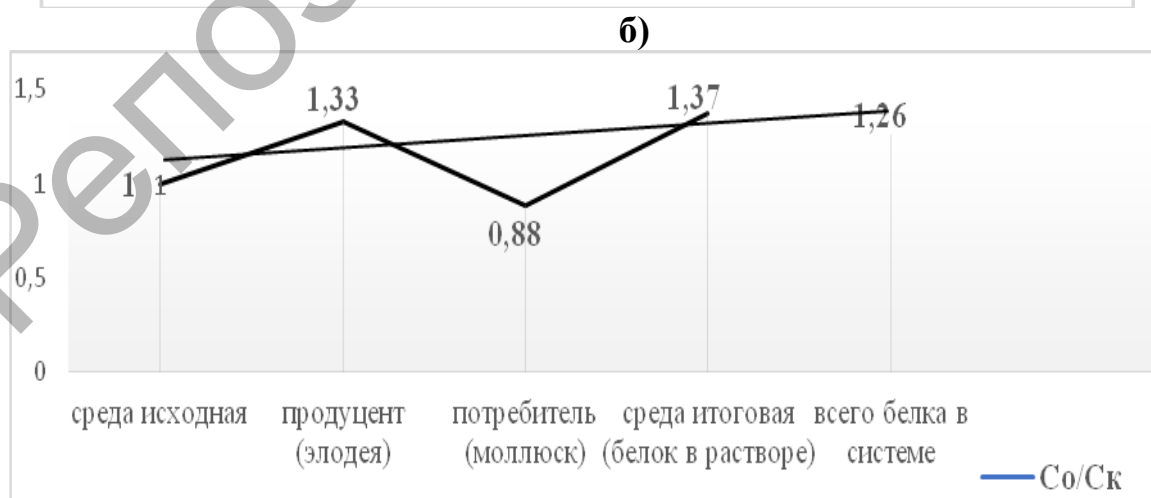
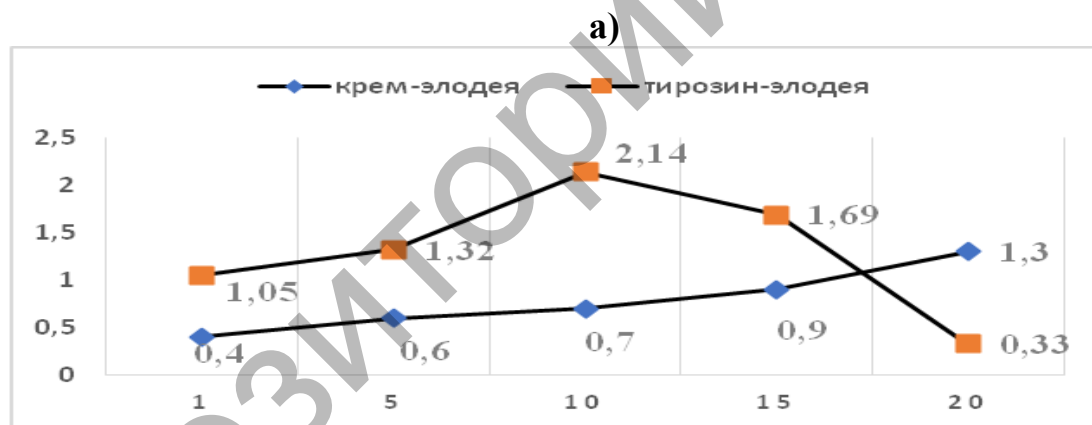


Рисунок 1 - Изменение скорости переноса информации в системе при изменении параметров среды

Проведенные исследования позволяют заключить, что биотест эукариот-гидатофит элодею канадскую можно использовать для оценки изменения скорости распространения информации при изменении параметров среды.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.Н. Курзанов Биоинформационные аспекты организации функциональных резервов организма с позиций теории функциональных систем // Кубанский научный медицинский вестник, № 5 (160), 2016
2. Павлов А.Н. Новичков С.А. Механизм биоинформационных процессов в организме человека // Интернетжурнал «Мир науки» 2015 №1 <http://mir-nauki.com/PDF/07EMN115.pdf> (доступ свободный).

THE ACTIVITIES OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN THE BLOOD OF MICE WITH SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME

Natalia Kurhaluk, Halyna Tkachenko

*Institute of Biology and Earth Sciences, Pomeranian University in Slupsk,
Poland*

Lipopolysaccharide (LPS) of the Gram-negative bacterial membrane is the classical endotoxin released by micro-organisms during growth and destruction. It is a potent inducer of a pro-inflammatory immune response (Dickson and Lehmann, 2019). Endotoxemia can be used to model the acute inflammatory response associated with sepsis. Endotoxin administration is typically performed by intravenous or intraperitoneal injection or instillation of LPS to establish systemic inflammation. These models do not use living bacteria, so no active infection is established but host immune pathways are activated to provide insight on basic pathways (Dickson and Lehmann, 2019). LPS helps to induce oxidative stress in different clinical settings, such as atherosclerosis (Carnevale et al., 2018) and neurodegenerative disease (Loffredo et al., 2020). The increased LPS concentrations could induce enhanced lipid peroxidation through oxidative stress impairment (Dickson and Lehmann, 2019).

Any substance or compound that scavenges reactive oxygen species (ROS) or inhibits the cellular oxidation process is considered an antioxidant (Krinsky, 1992). The major enzymatic antioxidants are superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), glutathione-reductase (GR), and catalase (CAT). SOD and CAT provide major antioxidant defenses against ROS (Holley et al., 2011). GPx reduces not only H_2O_2 but also lipid hydroperoxides. GR is a ubiquitous enzyme that reduces GSSG to GSH. GR is an NADPH-dependent flavoprotein. Two electrons of reducing power are extracted from NADPH and transferred to reducing GSSG into two molecules of GSH (Andreyev et al., 2005).

In the current study, the blood antioxidant defenses were evaluated in LPS-induced systemic inflammatory response syndrome in mice. In the current study, the blood antioxidant defenses were evaluated in LPS-induced systemic inflammatory response syndrome in mice. Antioxidant defenses were measured as activities of blood SOD, GPx, GR, and CAT.

Healthy male white Balb/c mice (*Mus musculus*), weighing about 20–30 grams and aged about 2–3 months, were used in the experiments. The data were collected from 12 adult animals divided into two groups, i.e. untreated control (6 animals) and LPS-induced systemic inflammatory response syndrome (6 animals). The experiments were performed by the Guidelines of the European Union Council and the current laws and were approved by the Ethical Commission (2612/2016).

Lipopolysaccharide [*Escherichia coli* LPS 026:B6; Sigma-Aldrich Sp. z.o.o, Poznan, Poland; lyophilized powder chromatographically purified by gel filtration (protein content < 1%) was used for modeling systemic inflammatory response syndrome in mice. Shortly before use, LPS was dissolved in sterile normal saline (0.9% NaCl). Injections of LPS were administered once, intraperitoneally, at a dose of 150 µg per mouse, as described by Blanqué and co-workers (1999) and Yang and co-workers (2013). Negative control mice were injected with 0.9% NaCl. Samples were collected 24 h after the last drug administration. Blood samples were taken from the caudal vein using syringes in less than 1 min and transferred to tubes with K₂-EDTA.

Superoxide dismutase (SOD, E.C. 1.15.1.1) activity was determined according to Kostiuk et al. (1990). Catalase (CAT, E.C. 1.11.1.6) activity was determined by measuring the decrease of H₂O₂ in the reaction mixture by the Koroliuk et al. method (1988). Glutathione reductase (GR, E.C. 1.6.4.2) activity was measured according to the method described by Glatzle et al. (1974). Glutathione peroxidase (GPx, EC 1.11.1.9) activity was determined by the detection of non-enzymatic utilization of reduced glutathione (GSH) as the reacting substrate at 412 nm after incubation with 5,5-dithiobis-2-nitrobenzoic acid (DTNB) according to the Moin method (1986). Results were expressed as mean ± S.D. All variables were tested for normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov and Lilliefors tests ($p > 0.05$) and homogeneity of variance was checked by using Levene's test. The significance of differences in parameters between untreated control and treated groups was examined using a one-way analysis of variance (ANOVA). We also used Bonferonni's post-test (Zar, 1999). Differences were considered significant at $p < 0.05$. All statistical calculations were performed on separate data from each group with STATISTICA 8.0 software (StatSoft Inc., Poland).

The SOD activity was significantly increased in the LPS-exposed mice compared to the untreated control group ($658.88 \pm 58.64 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ vs $244.56 \pm 45.29 \text{ nmol} \cdot \text{mL}^{-1}$, increase by 169.41%, $p = 0.000$). Also, the GR and GPx activity was higher in the LPS-exposed group compared to the untreated control mice (156.55 ± 22.12 vs $88.44 \pm 16.22 \text{ nmol NADPH}_2 \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mL}^{-1}$, increased by

77%, $p = 0.000$ for GR activity and 118.43 ± 7.11 vs 56.22 ± 6.71 nmol GSH·min⁻¹·mL⁻¹, increased by 110.65%, $p = 0.000$). On the other hand, CAT activity was non-significantly increased by 32% ($p > 0.05$).

The glutathione system is another important component of the cellular antioxidant defense. Therefore, the GPx has been proved to be an important oxidative stress biomarker in mice with systemic inflammatory response syndrome playing a critical role in the vital organ and tissue protection against oxidative damage. The increase in the SOD enzyme activity in this group and the consequent increase in the hydrogen peroxide production were not followed by an increase in the catalase enzyme which is responsible for catalyzing the hydrolysis of this hydrogen peroxide into water and oxygen molecules. Thus, the accumulated peroxide may have been diverted to the glutathione system by the action of the enzyme glutathione peroxidase. This would justify the increase in the activity of this enzyme in mice with systemic inflammatory response syndrome. Many studies have already shown that LPS can raise the antioxidant enzyme activity as a response to the increase of reactive species caused by this substance (El-Tanbouly et al., 2015; de Pádua Lúcio et al., 2018). The results of this study made evident the complexity of systemic inflammatory response syndrome, showing that this is a pathological state that is capable to compromise the function of antioxidant defenses.

This research has been supported by The Visegrad Fund (Bratislava, Slovak Republic), and it is cordially appreciated by authors.

References

1. Andreyev A.Y., Kushnareva Y.E., Starkov A.A. 2005. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Biochemistry (Mosc.)*, 70(2): 200-214.
2. Carnevale R., Nocella C., Petrozza V., Cammisotto V., Pacini L., Sorrentino V., Martinelli O., Irace L., Sciarretta S., Frati G., Pastori D., Violi F. 2018. Localization of lipopolysaccharide from *Escherichia coli* into human atherosclerotic plaque. *Sci. Rep.*, 8(1): 3598.
3. de Pádua Lúcio K., Rabelo A.C.S., Araújo C.M., Brandão G.C., de Souza G.H.B., da Silva R.G., de Souza D.M.S., Talvani A., Bezerra F.S., Cruz Calsavara A.J., Costa D.C. 2018. Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of Black Mulberry (*Morus nigra* L.) in a Model of LPS-Induced Sepsis. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2018: 5048031.
4. Dickson K., Lehmann C. 2019. Inflammatory Response to Different Toxins in Experimental Sepsis Models. *Int. J. Mol. Sci.*, 20(18): 4341.
5. El-Tanbouly D.M., Abdelsalam R.M., Attia A.S., Abdel-Aziz M.T. 2015. Pretreatment with magnesium ameliorates lipopolysaccharide-induced liver injury in mice. *Pharmacol. Rep.*, 67(5): 914-920.
6. Glatzle D., Vuilleumier J.P., Weber F., Decker K. 1974. Glutathione reductase test with whole blood, a convenient procedure for the assessment of the riboflavin status in humans. *Experientia*, 30(6): 665-667.

7. Holley A.K., Bakthavatchalu V., Velez-Roman J.M., St Clair D.K. 2011. Manganese superoxide dismutase: guardian of the powerhouse. *Int. J. Mol. Sci.*, 12(10): 7114-7162.

8. Koroliuk M.A., Ivanova L.I., Maïorova I.G., Tokarev V.E. 1988. Metod opredeleniia aktivnosti katalazy [A method of determining catalase activity]. *Lab. Delo*, (1): 16-19.

9. Kostiuk V.A., Potapovich A.I., Kovaleva Zh.V. 1990. Prostoï i chuvstvitel'nyi metod opredeleniia aktivnosti superoksid- dismutazy, osnovannyï na reaktsii okisleniia kvvertsetina [A simple and sensitive method of determination of superoxide dismutase activity based on the reaction of quercetin oxidation]. *Vopr. Med. Khim.*, 36(2): 88-91.

10. Krinsky N.I. 1992. Mechanism of action of biological antioxidants. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 200(2): 248-254.

11. Loffredo L., Ettorre E., Zicari A.M., Inghilleri M., Nocella C., Perri L., Spalice A., Fossati C., De Lucia M.C., Pigozzi F., Cacciafesta M., Violi F., Carnevale R.; Neurodegenerative Disease study group, 2020. Oxidative Stress and Gut-Derived Lipopolysaccharides in Neurodegenerative Disease: Role of NOX2. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2020: 8630275.

12. Moin V.M. 1986. Prostoï i spetsificheskiï metod opredeleniia aktivnosti glutationperoksidazy v éritrotsitakh [A simple and specific method for determining glutathione peroxidase activity in erythrocytes]. *Lab. Delo*, (12): 724-727.

13. Zar J.H. 1999. *Biostatistical Analysis*. 4th ed., Prentice-Hall Inc., Englewood Cliffs, New Jersey.

Научное издание

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОХИМИИ

*Сборник материалов
научно-практической конференции
с международным участием*

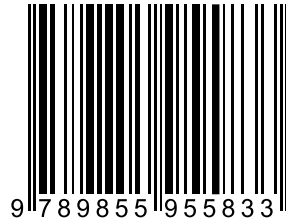
Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Компьютерная верстка С. В. Петрушиной, А. А. Хартанович

Подписано в печать 28.05.2021
Тираж 9 экз. Заказ 57.

Издатель и полиграфическое исполнение
Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно

ISBN 978-985-595-583-3



9 789855 955833

Репозиторий ГрГМУ