

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Сборник материалов научно-практической конференции,
посвящённой 100-летию со дня рождения
профессора Михаила Васильевича Кораблёва

24 января 2023 года

Гродно
ГрГМУ
2023

УДК 15:005.745(06)

ББК 52.8я431

А 43

Рекомендовано Редакционно-издательским советом ГрГМУ
(протокол № 3 от 13.01.2023 г.).

Редакционная коллегия: проректор по научной работе,
д-р мед. наук, проф. С. Б. Вольф (отв. редактор);
зав. каф. фармакологии им. проф. М. В. Кораблёва,
д-р биол. наук, доц. В. И. Козловский;
зав. каф. нормальной физиологии, д-р мед. наук, проф. В. В. Зинчук;
доц. каф. фармакологии им. проф. М. В. Кораблёва,
канд. мед. наук. О. А. Борисенок;
доц. каф. фармакологии имени проф. М. В. Кораблёва,
канд. мед. наук. О. Н. Басалай.

Рецензенты: зав. каф. гистологии, цитологии и эмбриологии
УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
д-р мед. наук, проф. С. М. Зиматкин;
зав. каф. патологической физиологии им. Д. А. Маслакова
УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
д-р мед. наук, проф. Н. Е. Максимович.

А 43 **Актуальные** вопросы фармакологии и фармакотерапии : сборник материалов научно-практической конференции, посвящённой 100-летию со дня рождения профессора Михаила Васильевича Кораблёва, 24 января 2023 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. С. Б. Вольф. – Электрон. текст. дан. (объем Мб). – Гродно : ГрГМУ, 2023. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

ISBN 978-985-595-774-5.

В сборнике материалов конференции представлены научные работы, посвященные актуальным вопросам экспериментальной и клинической фармакологии и фармакотерапии.

Информация будет полезна широкому кругу научных сотрудников и работников практического здравоохранения.

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

УДК 15:005.745(06)
ББК 52.8я431

ISBN 978-985-595-774-5

© ГрГМУ, 2023

Посвящается учёному, наставнику и вдохновителю



КОРАБЛЁВ
Михаил Васильевич
(24 января 1923 – 10 июня 1987)

ПРОФЕССОР М. В. КОРАБЛЁВ: ОСНОВНЫЕ ВЕХИ ЖИЗНЕННОГО ПУТИ

Козловский В.И.

Гродненский государственный медицинский университет

24 января 2023 года исполняется 100 лет со дня рождения первого заведующего кафедрой фармакологии Гродненского государственного медицинского университета – профессора Михаила Васильевича Кораблёва.

Михаил Васильевич родился 24 января 1923 года в д. Баркино Пошехонского района Ярославской области в крестьянской семье. После окончания сельской школы-семилетки в 1938 г. он поступил в фельдшерско-акушерскую школу в г. Рыбинске. Учился успешно, мечтал о поступлении в медицинский институт, однако его планы были прерваны начавшейся Великой Отечественной войной. В начале 1942 года, когда Михаилу исполнилось всего 19 лет, он обратился в военкомат с просьбой отправить его на фронт добровольцем. После непродолжительных подготовительных курсов он отправился на фронт в качестве военного фельдшера. М. В. Кораблёв участвовал в важнейших сражениях Великой Отечественной войны – Сталинградской битве и битве на Курской дуге, в освобождении Беларуси и Польши. Закончил войну в Германии в должности старшего фельдшера в воинском звании капитана. В боях был дважды ранен. Награждён рядом боевых наград, в частности орденом Красной Звезды, орденом Отечественной войны I степени, медалями «За оборону Сталинграда», «За боевые заслуги» (две), «За освобождение Варшавы», «За победу над Германией». В наградном листе в связи с награждением М. В. Кораблёва орденом Красной Звезды написано: «Будучи в составе Донского фронта в трудных условиях боевой обстановки тов. Кораблёв вынес с поля боя 13 человек тяжело раненных бойцов и офицеров. При форсировании реки Десна, рискуя потерять свою жизнь, он вынес с поля боя, переправив их под огнём противника на левый берег, доставив в медсанбат, оказав первую медпомощь 7 человекам. 21.07.44 г., при налёте вражеской авиации были подожжены две автомашины, тяжело ранены 3 человека. Подвергаясь смертельной опасности, будучи раненым, он под непрерывным пулемётным огнём вынес тяжелораненого командира роты, оказав ему медицинскую помощь».

После демобилизации, в 1946 году, М. В. Кораблёв поступил в Ярославский медицинский институт, который с отличием окончил

в 1952 году. Затем он продолжил образование в аспирантуре при кафедре фармакологии Ярославского медицинского института. В 1954 году М. В. Кораблёв перевёлся в аспирантуру при Минском медицинском институте. Его научным руководителем был известный учёный-фармаколог, лауреат Государственной премии СССР профессор К. С. Шадурский. Тесные отношения между Ярославским и Минским медицинскими вузами были обусловлены тем, что в годы Великой Отечественной войны Минский медицинский институт был эвакуирован в Ярославль. В 1955 году М. В. Кораблёв успешно защитил диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Тема диссертации «К поискам препаратов, действующих преимущественно на кровь и кроветворные органы».

После окончания аспирантуры с 1955 года М. В. Кораблёв работал ассистентом кафедры фармакологии Минского, а затем Воронежского медицинского института. 1 августа 1960 года он был назначен на должность заведующего кафедрой только что образованного Гродненского государственного медицинского института. На этой должности М. В. Кораблёв занимался плодотворной научной и педагогической деятельностью. Промежуточным итогом его научной работы стала диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук «Фармакология и токсикология производных дитиокарбаминовой кислоты», которую он защитил 11 марта 1966 года в возрасте 43 лет. В 1967 г. М. В. Кораблёву присвоено учёное звание профессора.

Научная деятельность профессора М. В. Кораблёва отличалась новаторским подходом с акцентом на наиболее практически значимые направления. Так, в процессе работы над докторской диссертацией он разработал способ лечения отравлений производными дитиокарбаминовой кислоты, которые применяются в сельском хозяйстве в качестве фунгицидов. В дальнейшем М. В. Кораблёв занимался изучением одного из самых известных ныне производных дитиокарбаминовой кислоты – дисульфирама. В частности, он внёс существенный вклад в расшифровку механизмов его действия при лечении алкогольной зависимости. Ещё одно важное направление, которое было начато профессором М. В. Кораблёвым, – фармакология антигипоксических средств. Он был одним из пионеров в изучении этой группы лекарственных средств. Результаты, полученные коллективом М. В. Кораблёва, а также обзор результатов других исследователей представлены в монографии «Противогипоксические средства», которая была написана совместно с профессором П. И. Лукиенко и издана в 1976 году. Эта монография – одна из наиболее фундаментальных работ в данном направлении фармакологии. В частности, М. В. Кораблёв и П. И. Лукиенко впервые

предложили классификацию антигипоксических средств. В последние годы жизни профессора М. В. Кораблёва под его руководством было начато изучение фармакологических свойств новых гетероциклических азотсодержащих соединений, в частности производных пиперидина и декагидрохинолина, синтезированных сотрудниками Института химических наук Казахской ССР (г. Алма-Ата). М. В. Кораблёв является автором более 130 научных публикаций, под его руководством подготовлены и защищены 12 кандидатских и 1 докторская диссертации.

Михаил Васильевич был блестящим педагогом. До сих пор помню его лекции, он был одним из лучших лекторов в вузе, умел заинтересовать аудиторию, обладал уникальной способностью простым и доступным для понимания языком объяснить сложные вещи. Уважительно относился ко всем студентам и в то же время старался максимально поощрять и выделять лучших из них, мотивируя к постоянному совершенствованию. Под руководством профессора М. В. Кораблёва изданы учебное пособие для лабораторных занятий по рецептуре и фармакологии, материалы для безмашинного программированного обучения (предтеча нынешних компьютерных тестов). Огромное внимание он уделял студенческой науке, понимая, что это главный способ привлечь студентов в большую науку.

М. В. Кораблёв активно занимался общественной работой. Долгое время являлся ученым секретарем Ученого совета института, членом правления Всесоюзного и членом президиума Белорусского научных обществ фармакологов. Также он возглавлял Гродненский областной Комитет Защиты Мира. Как ветеран войны М. В. Кораблёв много выступал с воспоминаниями о тяжёлом и героическом военном прошлом.

За свою плодотворную организаторскую, научную и педагогическую деятельность профессор М. В. Кораблёв был награждён Почетной грамотой Верховного Совета Белорусской ССР, значком «Отличник здравоохранения». В 1983 г. ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки БССР».

Профессор М. В. Кораблёв скоропостижно скончался 10 июня 1987 года практически на своём рабочем месте.

Михаила Васильевича Кораблёва отличали невероятные трудолюбие и целеустремлённость, незаурядные организаторские качества. Он был глубоко интеллигентным человеком, никогда не позволял себе грубого слова, неуважительного отношения к сотрудникам и студентам. Память об этом прекрасном человеке, замечательном учёном, педагоге и организаторе будет жить в наших сердцах.

РОЛЬ М. В. КОРАБЛЕВА В ФОРМИРОВАНИИ НАУЧНОГО НАПРАВЛЕНИЯ ПО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ИЗУЧЕНИЮ АЛКОГОЛИЗМА В ГРОДНЕНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ

Лелевич В.В.

Гродненский государственный медицинский университет

Приоритетом научных интересов Михаила Васильевича Кораблева явилось изучение фармакологических эффектов дитиокарбаминовой кислоты и её производных. Этой проблеме была посвящена его докторская диссертация «Фармакология и токсикология производных дитиокарбаминовой кислоты» (1965 г.), защищённая в Каунасском медицинском институте. Одним из производных дитиокарбаминовой кислоты является тетурам (антабус, дисульфирам) – тетраэтилтиурамдисульфид. Этот препарат был синтезирован в 1881 году для промышленных целей, а в медицинской практике стал применяться в конце 40-х годов XX столетия как средство для лечения хронического алкоголизма. Химическое строение, физические и фармакологические свойства тетурама подробно описаны в монографии М. В. Кораблева «Производные дитиокарбаминовой кислоты (химия, токсикология, фармакология и клиническое применение)» (1971 г.). В дальнейшем были подробно проанализированы молекулярные механизмы противоалкогольной активности тетурама, что нашло отражение в обзорной статье [1]. Интерес к поиску других фармакологических препаратов для лечения алкоголизма распространился на метронидазол. С. И. Волынец на кафедре фармакологии нашего ВУЗа под руководством М. В. Кораблёва изучил основные свойства данного препарата – его острую токсичность, влияние на течение выработанной реакции привыкания крыс к алкоголю, влияние на снотворный эффект спирта этилового и других препаратов, влияние на биотрансформацию алкоголя в организме животных. Полученные в этих исследованиях данные позволили применить метронидазол для лечения пациентов с 1-й и 2-й стадией хронического алкоголизма. Итогом данной клинико-экспериментальной работой явилась защита С. И. Волынцом кандидатской диссертации «Клинико-фармакологическая характеристика метронидазола как противоалкогольного средства» (Минск, 1970 г.). Следует отметить, что результаты по фармакологической и противоалкогольной характеристике тетурама и метронидазола были представлены в статьях ведущих профильных журналов Советского Союза, материалах всесоюзных и республиканских конференций.

В 1978 году в целевую аспирантуру на кафедру фармакологии был зачислен выпускник Гродненского медицинского института С. Ю. Островский, который начал изучать структуру пула свободных аминокислот в тканях крыс с различной алкогольной мотивацией. Им было исследовано содержание отдельных аминокислот и их производных в печени, головном мозге и плазме крови предпочитающих воду и предпочитающих этанол крыс до и после нагрузки этанолом, а также содержание заменимых аминокислот у этих животных после нагрузки глутамином. Изученные эффекты этаноламина позволили рекомендовать его для более детального изучения как потенциального противоалкогольного препарата. Комплекс проведенных исследований позволил С. Ю. Островскому успешно защитить кандидатскую диссертацию «Особенности обмена аминокислот у животных с различной алкогольной мотивацией» (Минск, 1982) и успешно продолжить работу в области экспериментального алкоголизма в Отделе регуляции обмена веществ АН БССР.

Важную роль сыграл Михаил Васильевич в определении моей научной тематики после начала работы на кафедре биологической химии в 1979 году. По его рекомендации я начал заниматься изучением функционирования гликолиза в печени крыс с различным предпочтением к этанолу. При этом была оказана неоценимая помощь в обеспечении нужным количеством животных для отбора предпочитающих этанол особей. Техническим обеспечением самой технологии отбора, схемы построения эксперимента при назначении фармакологических препаратов. Долгие годы мне была любезно предоставлена возможность пользоваться научной картотекой кафедры фармакологии, в которой имелась обширная информация по фармакологическим и метаболическим эффектам этанола, характеристике антабуса и других противоалкогольных препаратов. Существенную помощь оказал Михаил Васильевич при подготовке моих первых научных публикаций по алкогольной тематике, что позволило сформировать стиль изложения материала, четкость заключений и выводов. Благодаря такой всесторонней помощи кафедры фармакологии и лично М. В. Кораблева мною была подготовлена и защищена кандидатская диссертация «Особенности начальных реакций гликолиза в печени крыс с различной алкогольной мотивацией» (Минск, 1984).

Ключевое значение сыграл Михаил Васильевич и в продолжении моих научных исследований после защиты кандидатской диссертации. После нескольких обсуждений возможных вариантов актуальных научных направлений было принято решение сосредоточиться на изучении нейрохимических механизмов действия противоалкогольных препаратов и фармакологических средств, применяемых в наркологической практике. Были исследованы восемь препаратов из разных фармакологических

групп – тетурам, метронидазол, цианамид, фуразолидон, карбонат лития, апоморфин, элениум и хлорпротиксен. При консультативной помощи фармакологов была определена острая токсичность отобранных препаратов, что явилось отправной точкой при выборе их дозировок в дальнейших экспериментах. Актуальность данного научного направления была подтверждена на многих всесоюзных научных конференциях и съездах и успешно завершилось защитой докторской диссертации в НИИ наркологии Российской Федерации [2].

Сформированное при активном участии М. В. Кораблева направление по экспериментальному изучению алкоголизма в Гродненском медицинском институте успешно развивалось и после его ухода из жизни. Были опубликованы два обзора литературы и несколько журнальных статей в профильных журналах, которые начали готовиться еще при жизни Михаила Васильевича. В дальнейшем в нашем институте была создана лаборатория медико-биологических проблем наркологии (1992 г.), в которой активно изучались биохимические аспекты алкогольной интоксикации, разрабатывалась метаболическая коррекция данного состояния. Сотрудниками лаборатории были защищены две докторские и ряд кандидатских диссертаций. В настоящее время алкогольная тематика активно разрабатывается на кафедрах биологической химии (профессор В. В. Лелевич), клинической лабораторной диагностики и иммунологии (доктор медицинских наук С. В. Лелевич), где к исследованиям и выполнению кандидатских диссертаций привлекаются сотрудники других кафедр.

Таким образом, в 60-е годы прошлого века М. В. Кораблёв начал впервые проводить в нашем вузе экспериментальное изучение алкогольной интоксикации, которая в дальнейшем сформировалась в отдельное научное направление, охватывающее сотрудников нескольких кафедр. В рамках данного направления были подготовлены и защищены 4 докторские и несколько кандидатских диссертации, опубликованы многие десятки журнальных статей и 8 монографий. Поэтому в год столетия со дня рождения профессора М. В. Кораблёва можно уверенно констатировать, что его научные идеи и замыслы продолжают жить и реализовываться в Гродненском государственном медицинском университете.

Литература

1. Кораблёв, М. В. Молекулярные основы механизма противоалкогольного действия тетурама (обзор) / М. В. Кораблёв, Н. М. Курбат, М. А. Евец // Журн. невропат. и псих. им С. С. Корсакова. – 1981. – Т. 81, № 2. – С.128–134.
2. Лелевич, В. В. Роль нарушений углеводно-энергетического обмена головного мозга в патогенезе экспериментального алкоголизма: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.45: / В. В. Лелевич; Центр Наркологии РФ. – М., 1972. – 39 с.

ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ, РАЗВИТИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ

**Алексо Е.Н., Вольф С.Б., Демидик С.Н.,
Циунчик А.В., Шейфер Ю.А., Арцукевич Я.З.**

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий проводилось и проводится в соответствии с клиническими рекомендациями длительно (не менее 6 месяцев в настоящий период, ранее – до 18-24 месяцев) с назначением различных режимов, обычно включающих не менее 4-5-6 антибактериальных лекарственных средств с относительно высокой токсичностью [1, 2]. Возникающие нежелательные побочные реакции, порой неустраняемые, влияют на эффективность лечения. Синдром злоупотребления алкоголем, приводящий к хроническому дисбалансу в функционировании всех систем организма, является общепризнанным значимым фактором риска развития, прогрессирования и снижения эффективности лечения туберкулеза.

Цель работы: оценка влияния злоупотребления алкоголем на развитие нежелательных побочных реакций и эффективность терапии у пациентов, больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ-ТБ) при использовании длительных режимов лечения преимущественно препаратами второй линии.

Материал и методы исследования. Обследовано 366 пациентов с МЛУ-ТБ, находившихся на стационарном лечении в ГОКЦ «Фтизиатрия» в 2015–2017 гг.: 203 пациента с синдромом злоупотребления алкоголем – 1-я группа; 163 человека, не злоупотребляющих алкоголем, – 2-я группа. По методике химиотерапии группы не различались.

Результаты. В целом нежелательные побочные реакции (НПР) в 1-й группе возникли у 170 пациентов (83,7%), во 2-й группе – у 118 (72,4%), различие достоверно, $p < 0,05$ (статистическая обработка – по А. И. Ойвину). Аллергические НПР выявлены в 1-й группе у 28 (13,8%) пациентов, во 2-й – у 19 (11,6%), $p > 0,05$. Токсические НПР достоверно чаще обнаруживались у пациентов с синдромом злоупотребления алкоголем – у 145 (71,4%), тогда как во 2-й группе – у 99 (60,7%), $p < 0,05$. В 1-й группе частота НПР средней тяжести и тяжелых (41,9% от общего

числа пациентов) была достоверно выше, чем во 2-й группе – 28,2%, $p < 0,05$. Выше был в 1-й группе и показатель неустраимых НПР – 25,8% (42 пациента), против 12,9% (21 пациент) – во 2-й группе, $p = 0,05$. Среди пациентов с синдромом злоупотребления алкоголем значительно чаще встречались гепатотоксические реакции (58 пациентов – 28,6%), тогда как во 2-й почти вдвое реже – у 24 (14,7%), $p < 0,05$. В отношении частоты других видов НПР существенных различий не отмечено. Гепатотоксические реакции проявлялись чаще всего в виде значительного или умеренного повышения в крови активности печеночных ферментов – АЛАТ и АсАТ, реже – уровня билирубина. Наблюдались также желтушность кожных покровов, тошнота, общая слабость.

Таким образом, при МЛУ-туберкулезе НПР встречаются часто, в целом у 78,7% пациентов. В то же время среди лиц с синдромом злоупотребления алкоголем достоверно чаще, чем у лиц без данного фактора риска, за счет токсических НПР, в основном гепатотоксических. Также чаще у лиц со злоупотреблением алкоголем наблюдались более тяжелые и неустраимые НПР.

Прекращение бактериовыделения было достигнуто в 1-й группе у 145 (71,4%) пациентов, тогда как во 2-й – у 137 (84,1%), ($p < 0,05$); закрытие полостей распада – у 45 (34,4%) и 28 (38,4%) соответственно, $p > 0,05$. Значительная и умеренная положительная динамика инфильтративно-очаговых изменений в легких отмечалась у 119 (58,6%) пациентов 1-й группы и 150 (92,4%) – 2-й, $p < 0,05$. В целом стационарное лечение было признано эффективным у 69% пациентов, злоупотребляющих алкоголем и 85,9% – не злоупотребляющих ($p < 0,05$). Умерли от туберкулеза 17 человек (8,4%) в 1-й группе и 1 (0,6%) – во 2-й ($p < 0,01$).

Самовольный уход из стационара до окончания курса интенсивной фазы лечения зафиксирован у 14 (6,9%) пациентов 1-й группы и 2 (1,2%) – 2-й, $p < 0,05$; перевод, преимущественно на принудительное лечение – у 22 (10,8%) и 5 (3,1%) соответственно, $p < 0,05$. Продолжили лечение амбулаторно (фаза продолжения) 150 (73,9%) пациентов 1-й группы и 155 (95,1%) из 2-й, $p < 0,05$. Отдаленные результаты со средним сроком наблюдения 3,6 года (43 месяца) в 1-й группе и 3,5 года (42 месяца) во 2-й удалось определить у 232 пациентов (149 из 1-й группы и 83 – из 2-й).

На момент последнего обследования показатель абациллирования в 1-й группе составил 64,4% (96 пациентов), во 2-й – 86,7% (72), $p < 0,05$. Полости распада определялись соответственно у 38 (25,5%) и у 8 (9,6%), $p < 0,05$. Инвалидность по туберкулезу имели 25 (16,8%) в 1-й группе и 3 (3,6%) – во 2-й, $p < 0,05$; умерли от туберкулеза 21 человек (14,1%) и 3 (3,6%) соответственно, $p < 0,05$, а общая летальность составила 18,8% (28 человек) и 72% (6 человек), $p < 0,05$. В результате лечение признано

успешным у 89 (59,7%) пациентов в 1-й группе и у 70 (84,3%) – во 2-й, различие достоверно, $p < 0,05$.

Выводы. Злоупотребление алкоголем оказывает выраженное негативное влияние практически на все показатели, связанные не только с развитием НПР, но и с результатами стационарного и амбулаторного лечения пациентов с МЛУ-туберкулёзом.

Литература

1. Гепатотоксические реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Р. Ю. Абдуллаев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – № 97(7). – С. 21–27.

2. Иванова, Д. А. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом / Д. А. Иванова, С. Е. Борисов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 95(6). – С. 22–29.

НАУЧНАЯ ШКОЛА ФАРМАКОЛОГИИ БЕЛОРУССКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА: СТО ЛЕТ НАЦИОНАЛЬНОГО СЛУЖЕНИЯ

Бизунок Н.А., Котович И.Л.

Белорусский государственный медицинский университет

Актуальность. Становление и развитие общества и государства опирается не только на всемирные, но и национальные достижения – его лучших представителей в области культуры, науки, производства, общественной деятельности – основу духовного и интеллектуального прогресса. В этой связи трудно переоценить значение исторических знаний, историю научных свершений, создающих фундамент социально-экономического развития общества.

В сфере естественно-медицинских наук фармакология занимает особое место: она создает важнейший социально значимый продукт – лекарственные средства, и как образовательная дисциплина является одной из базовых в подготовке врачей. Развитие фармакологии, включая освещение главных вех и этапов ее национальной истории, – одно из условий прогресса в области медицинской науки, клинической медицины и фармации.

Информационный поиск показывает, что общедоступные сведения, касающиеся зарождения и развития национальной школы фармакологии в Беларуси весьма фрагментарны и не отражают масштабов ее

научного и практического вклада в науку, образование и здравоохранение, а также ее современного состояния и направлений деятельности, значимых для социально-экономического развития белорусского общества и государства.

Цель работы. Осветить основные вехи зарождения и развития научной школы фармакологии в Белорусском государственном медицинском университете, ее роли в становлении белорусской фармакологии в целом, ее наиболее значимые фундаментальные и прикладные научные достижения.

Материалы и методы исследования. Исторический (историко-генетический), сравнительный, структурный, системный анализ.

Результаты. В 1919 году в Минске открывается Белорусский государственный университет с медицинским факультетом в его составе, на котором в июле 1922 года одной из первых создается кафедра фармакологии под руководством профессора А. П. Бестужева, заложившего фундамент преподавания этой учебной дисциплины и зарождения экспериментальной фармакологии как науки в Беларуси. К началу 1930-х гг. кафедрой опубликовано 20 научных работ, издан «Терапевтический справочник», составлен гербарий лекарственных растений и большая учебно-демонстрационная коллекция лекарств. Интенсивное развитие кафедры фармакологии под руководством профессора В. А. Анищенко начинается с открытием Белорусского медицинского института (1930 г.) на базе медицинского факультета БГУ. Главное внимание на этом этапе уделялось вопросам преподавания фармакологии будущим врачам и провизорам, а с середины 1930-х гг. и развитию научных исследований в области военно-медицинской фармакологии и токсикологии, лекарственных взаимодействий, фитофармакологии, подготовке кадров высшей квалификации, выстраиванию системы профессионального взаимодействия с фармацевтическими заводами и учреждениями здравоохранения, другими медицинскими вузами [1].

Военный (годы эвакуации) и ранний послевоенный (1946-1951 гг.) периоды связаны с восстановлением работы кафедры под руководством доцента В. В. Коробко – ученика профессора А. П. Бестужева, а в дальнейшем с деятельностью выдающегося ученого и педагога профессора К. С. Шадурского – заведующего кафедрой фармакологии МГМИ в период 1952-1963 гг., заложившего в Беларуси фармакохимическое направление экспериментальных исследований, нацеленное на изыскание оригинальных лекарственных средств. Научная деятельность профессора К. С. Шадурского – представителя авторитетной сибирской школы фармакологов профессора Н. В. Вершинина (действ. члена АМН

СССР, лауреата Сталинской премии) – была посвящена фармакологическим изысканиям в различных классах химических соединений (ФОС, карбаматов, нитритов, производных индола, гамма-карболина, карбазола, бензофурана и ряда других) в тесной кооперации со многими центрами синтетической химии СССР. В итоге этих широко проводимых работ были выявлены гипотензивные, антигистаминные, антиангинальные, антипаркинсонические, утеротонические, радиозащитные и иные соединения, ставшие основой для изыскания и внедрения новых лекарственных средств. На базе этих исследований, в которые были вовлечены десятки исследователей разного профиля по всему Союзу, проводилась и интенсивная подготовка кадров – выпущено более 100 кандидатов и докторов наук. Ученики профессора К. С. Шадурского – И. В. Комиссаров, В. Н. Саляев, М. И. Кораблев, И. А. Франков, К. А. Вятчанников, А. А. Столярчук, С. Ю. Буслович, Н. А. Реут, А. В. Миклевич, А. С. Захаревский, Б. Б. Кузьмицкий, В. И. Талапин, Б. В. Дубовик, М. К. Кевра – возглавили многие профильные кафедры и научные коллективы в СССР, в том числе в Минске, Витебске, Гродно, Ярославле, Обнинске, Смоленске, Донецке, Виннице; создали собственные направления и научные школы, получившие широкое признание [2].

С 1963 по 1996 гг. кафедра интенсивно продолжала работать под руководством доцента Н. А. Реута (1963-1976 гг.), затем профессоров Б. В. Кузьмицкого (1976-1982 гг.) и А. С. Захаревского (1983-1995 гг.). В этот период были продолжены изыскания в направлениях, заложенных ранее, и сформированы новые – фармакология и токсикология синтетических стероидов, простагландинов, холинолитиков, антигипоксантов, миорелаксантов, противоаритмических средств. Продолжалась и интенсивная подготовка специалистов высшей квалификации: выпущено свыше 40 кандидатов и докторов медицинских наук. Разработаны и внедрены новые лекарственные средства – димедрохин, мерабоин, дейтифугин, сормантол, дитолоний и другие [2].

Следующий этап развития кафедры связан с именем профессора Б. В. Дубовика, лауреата Государственной премии СССР, заведующего кафедрой фармакологии в период 1996-2006 гг., который ранее (1966-1996 гг.) работал в области радиационной фармакологии (г. Обнинск, РФ) и внес весомый вклад в разработку ряда теоретических и практических вопросов в этой области знаний, в частности открытие механизма развития ранней преходящей недееспособности (РПН, ЕТУ) при высокоинтенсивных лучевых поражениях и создание на этой основе средств ее профилактики и сохранения дееспособности (церебральных радиопротекторов), а также других препаратов военно-медицинского назначения, принятых на табельное снабжение МО РФ.

С конца 1990-х гг. научная работа кафедры фармакологии была развернута в направлении творческой кооперации с рядом научных центров Беларуси и фармацевтической промышленностью, в результате чего проводились интенсивные разработки ряда оригинальных лекарственных средств на базе местного растительного сырья, синтетических аминокислот и пептидов, новых органических и неорганических соединений. В частности, совместно с ГНУ «Институт физико-органической химии» НАН и фармпредприятиями Беларуси были созданы средства коррекции иммунологического дефицита, лечения заболеваний нервной, сердечно-сосудистой, костно-суставной системы, включая гроцепрол, эхингин, фитонсол, тримунал, селенобел, нейрамин, тетракард, инокардин, валикар, гриппомикс и другие (2000-2012 гг.). Интенсивно продолжалась и подготовка научных и преподавательских кадров.

В текущий период кафедра фармакологи БГМУ развивает научные исследования в области изыскания средств коррекции воспалительных и нейродегенеративных процессов, тревожных и депрессивных расстройств, тканевого ремоделирования, оксидантного стресса; выявления синергических комбинаций лекарственных средств, поиска новых подходов в решении фундаментальных и методологических проблем фармакологии. Организаторская и направляющая работа кафедры в области формирования и становления фармакологии в Беларуси в целом требует отдельного освещения.

Выводы. Со времени своего становления школа фармакологии Белорусского государственного медицинского университета внесла значимый вклад в социально-экономическое развитие страны в сфере подготовки врачебных, фармацевтических и научных кадров, а также плодотворной кооперации с научными центрами и отечественной фармацевтической промышленностью.

Литература

1. Шелухина, А. В. О становлении и развитии кафедры фармакологии Белорусского государственного медицинского университета в довоенный период (1922-1940 гг.) / А. В. Шелухина, Н. А. Бизунок // Сб. научных статей, посвященный памяти проф. Е. М. Тищенко / МЗ РБ, УО ГрГМУ. – Гродно, 2020. – С. 170-174.
2. Шишко, Е. И. Минский ордена Трудового Красного Знамени государственный медицинский институт / Е. И. Шишко, А. А. Ключарев, А. И. Кубарко. – Минск: Высшая школа, 1991. – 192 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ ТЕОРИИ ПЛЕЙОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ И АНАЛИЗА СИНЕРГИИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И МЕТОДОВ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Бизунок Н.А., Дубовик Б.В., Крючок В.Г.

Белорусский государственный медицинский университет

Актуальность. Анализ развития мирового фармацевтического рынка показывает, что одним из быстро прирастающих его сегментов являются комбинированные лекарственные средства, другой важнейшей тенденцией в медицине является разработка комбинированных технологий восстановительного лечения, сочетающего возможности фармакотерапии и физиотерапии. Такие разработки требуют создания методологии выявления и изучения синергических комбинаций. Несмотря на успехи, достигнутые в понимании паттернов взаимодействий лекарственных средств между собой и с различными физическими факторами, проблема поиска рациональных алгоритмов выявления синергии, которые отличались бы корректностью, доступностью, простотой и надежностью остается актуальной. Для решения этой задачи нами использован прикладной потенциал ранее разработанной (2013 г.) теории плеiotропного действия биологически активных соединений и лекарственных средств [1].

Цель работы. Проанализировать возможность практического приложения теории плеiotропного действия к разработке алгоритма поиска синергии между химическими соединениями и физическими факторами.

Материалы и методы исследования. Для анализа синергии и паттернов плеiotропности использован специально разработанный (de novo) интерактивный цифровой алгоритм; для доказательства его валидности – лабораторные и инструментальные методы и модели, общепринятые в экспериментальной медицине [2].

Результаты. Анализ исторического опыта экспериментальной медицины и нынешнего положения дел показывает, что слабым звеном современных научных исследований является исключительно высокая (аналитическая) специализация отдельных научных направлений и почти полное отсутствие синтетических подходов, позволяющих взаимно интегрировать полученные знания и открыть тем самым перспективы эффективного практического использования фундаментальных научных достижений. В отношении дозовых закономерностей действия лекарственных средств главной ошибкой является отождествление эффекта,

вызываемого специфическим рецепторным связыванием, с результирующим эффектом лекарственного средства, слагающимся из совокупности механизмов действия эффектора и механизмов реактивности самой биосистемы. Теория плейотропности разрешает это противоречие, акцентируя внимание на характере зависимости «доза – эффект» с той точки зрения, что угол её наклона является интегральным показателем действия лекарственного средства и функциональной пластичности самой эффекторной системы. Это объясняет не только различие углов наклона для разных лекарственных средств в одной и той же тестовой системе, но и различия углов для одного и того же лекарственного средства в разных условиях действия. Анализ действия лекарственных средств с позиций теории плейотропности позволяет объяснить как абсолютные различия в наклонах зависимостей «доза – эффект», установленные в определенной тестовой системе, так и относительные различия в наклоне, активности и эффективности, обнаруженные при сопоставлении эффектов в отношении совокупного процесса и целевой его компоненты. Теория плейотропности позволяет также объяснить бимодальные (полимодальные) зависимости «доза – эффект» в фармакологических экспериментах в противовес линейным зависимостям, полученным *in vitro* в биохимических исследованиях. Теория плейотропности комплементарна рецепторной теории и теории комбинаторного индекса Chou-Talalay и совместно с ними расширяет представления о сущности биологического действия лекарственных средств и их комбинаций, а также позволяет изыскивать среди них наиболее эффективные, обладающие высоким тропизмом к целевым компонентам сложных биологических процессов, поиск подходов к управлению которыми и составляет сущность исследований в частной фармакологии [1, 2]. В контексте развития вышеизложенных идей, выполненный нами анализ ответа биологических систем разного уровня организации на воздействие различных физических факторов (магнитное поле, электрические токи, термическое воздействие, неионизирующее и ионизирующее излучение и др.) свидетельствует о плейотропном характере их биологических эффектов, что с одной стороны, доказывает универсальный характер плейотропности, как биологического явления, а с другой – открывает возможности использования предлагаемых нами подходов к анализу эффектов комбинированного воздействия физических факторов на биообъекты, а также поиску и отбору синергических воздействий как среди физических факторов, так и при их комбинировании с химическими соединениями различной целевой направленности.

Для оптимизации процесса выявления синергии выполнен поиск математического описания паттернов плейотропности, который привел

к заключению, что экспоненциальная функция ($f(x)=e^x$) является наиболее удачным решением этой задачи. Приложение экспоненциальной функции к анализу паттернов плеiotропности не только объясняет ход плеiotропных кривых, но и позволяет прогнозировать количество взаимодействующих механизмов (n) в каждом конкретном случае. Так, паттерн параллельной плеiotропности свидетельствует об отсутствии взаимодействующих механизмов ($n=0$) или параллельном включении взаимодействующих механизмов с неизменной долей вклада каждого из них во всем диапазоне эффективных концентраций (доз) эффектора, что условно можно выразить, как $n=1$ фактически при любом количестве реализуемых взаимодействий. При этом экспоненциальная функция наиболее точно описывает ход плеiotропных кривых данного паттерна, воспроизводя при $n=0$ постоянную функцию ($f(x)=\text{const}$), а при $n=1$ – линейную ($f(x)=ax+b$). Паттерн элиминирующей плеiotропности указывает на дозозависимый антагонизм двух и более механизмов формирования целевого эффекта с их последовательной активацией по мере прироста концентрации (дозы) эффектора и описывается функцией $f(x)=1-e^x$, которая отражает ход кривых плеiotропной активности и показывает, что их наклон ((крутизна) по отношению к оси абсцисс тем больший, чем большее количество механизмов (n) задействовано в развитии ответа. Паттерн амплифицирующей плеiotропности, напротив, указывает на дозозависимый синергизм механизмов формирования целевого эффекта с их последовательным «включением» по мере прироста концентрации (дозы) эффектора и описывается функцией вида $f(x)=e^x$. Как и в предыдущем случае, наклон (крутизна) кривых плеiotропной активности по отношению к оси абсцисс определяется количеством взаимодействующих механизмов (n), формирующих ответ.

Синтез мирового опыта в области комбинаторной фармакологии и собственного научного поиска позволил нам разработать и внедрить в экспериментальную практику УО БГМУ и ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» новый алгоритм изучения характера взаимодействий и выявления синергии [2] на основе комбинирования «универсальной» теории *Chou-Talalay*, метода *Webb* и теории плеiotропного действия. Методика предполагает использование доступных любому исследователю программных оболочек Windows «Excel» и «Statistica», а также иных подобных программ. Алгоритм включает реализацию отдельных этапов с прогрессивным усложнением решаемых задач, а именно последовательным переходом от выявления характера взаимодействия (синергизм/антагонизм) и его потенциала (силы) к оценке количества взаимодействующих механизмов и, во многих случаях, раскрытию их биологической сущности. Алгоритм позволяет

анализировать комбинации любого качественного и количественного состава, рассчитывать результат взаимодействия на любом заданном уровне эффекта для желаемой вероятности безошибочного прогноза. Валидность разработанного алгоритма доказана в условиях эксперимента *in vitro* и *in vivo*. Разработанный алгоритм позволяет быстро и эффективно выявить синергические комбинации и оценить возможности управления концентрациями (дозами) каждого из компонентов комбинации для оптимизации эффективности и переносимости.

Выводы. Разработан и внедрен новый алгоритм выявления и изучения синергии для решения проблем комбинированного воздействия в биологии и медицине, включая создание комбинированных лекарственных средств, а также методов и технологий восстановительного лечения.

Литература

1. Бизунок, Н. А. Плейотропность фармакологического эффекта – новый взгляд на действие биологически активных соединений и лекарственных средств / Н. А. Бизунок // Медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 152-157.
2. Экспериментальное обоснование инновационной технологии разработки новых лекарственных средств комбинированного состава / Н. А. Бизунок [и др.] // Заключительный отчет по теме НИР (депонированная рукопись), БГМУ, 2021, с. 184 (включая приложения).

ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ИЗМЕНЕНИЯ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ НЕЙРОНОВ ГИППОКАМПА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Бонь Е.И., Островская О.Б., Максимович Н.Е.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Как известно, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК) обеспечивают функционирование клеточных мембран, трансмембранных ионных каналов, участвуют в регуляции физиологических процессов и реализации основных функций нейронов – передаче импульсов и работе рецепторов. Нейроны головного мозга являются электрически активными клетками, богатыми ионными каналами, в связи с чем могут быть чувствительны к их дефициту [1].

Проведенными ранее исследованиями показано корригирующее действие ω -3 ПНЖК на морфологические изменения в Гп в условиях

субтотальной ишемии головного мозга (СИГМ), степень неврологического дефицита, состояние энергообмена и прооксидантно-антиоксидантного баланса нейронов гиппокампа [1-3].

Вместе с тем представляет интерес изучение изменений ультраструктуры нейронов гиппокампа крыс с ишемией головного мозга и введением омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

Цель. Изучить изменения ультраструктуры нейронов гиппокампа крыс с субтотальной ишемией головного мозга и введением омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены на 18 самцах беспородных белых крыс массой 260 ± 20 г с соблюдением требований Директивы Европейского Парламента и Совета от 22.09.2010 № 2010/63/EU о защите животных, используемых для научных целей.

Моделирование СИГМ осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг).

Субтотальную ишемию головного мозга или СИГМ моделировали путем одномоментной перевязки обеих ОСА. Забор материала осуществляли спустя 1 час после операции.

Для изучения эффектов ω -3 ПНЖК животным до ИГМ в течение недели внутрижелудочно вводили препарат ω -3 ПНЖК в дозе 5 г/кг массы тела (группа «СИГМ+ ω -3 ПНЖК»). Контрольную группу составили ложно оперированные крысы аналогичных пола и веса.

Сразу после декапитации и быстрого извлечения головного мозга лезвием вырезали участки гиппокампа и помещали их в 1% осмиевый фиксатор на буфере Миллонига (рН=7,4) на 2 часа при температуре 4°C.

Далее срезы промывали в смеси буфера Миллонига (20 мл) и сахара (900 мг), обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, смеси спирта и ацетона, чистом ацетоне; проводили через смесь смол (аралдит М + аралдит Н + дибутилфталат + ДМР-30) и ацетона и заключали в смесь смол. Полутонкие срезы (толщиной около 350 нм) изготавливали на ультрамикротоме MT-7000 (RMC, США), окрашивали метиленовым синим и вырезали лезвием необходимые для изучения участки пирамидного слоя поля СА₁ гиппокампа.

Ультратонкие срезы (толщиной около 35 нм) изготавливали на том же ультрамикротоме, собирали на опорные сеточки, контрастировали ацетатом урана и цитратом свинца. Для этого сеточки со срезами опускали в каплю уранилацетата и выдерживали 20 минут в темноте при комнатной температуре, затем промывали в 3-х порциях бидистиллированной воды по 5 секунд и контрастировали цитратом свинца в течение 8 минут, промывали в 3-х порциях бидистиллированной воды по 5 секунд.

Полученные препараты изучали под электронным микроскопом JEM-1011 (JEOL, Япония), фотографировали цифровой камерой Olympus Mega View III (Olympus Soft Imaging Solutions, Германия).

Морфометрию ультраструктур проводили с помощью программы для обработки изображения Image Warp (BitFlow, США), для чего обводили курсором на мониторе компьютера митохондрии, комплекс Гольджи, гранулярную эндоплазматическую сеть, рибосомы и лизосомы. Измерялись плотность, размеры, форма органелл, плотность и длина крист митохондрий, размеры лизосом и их плотность, количество связанных с эндоплазматической сетью и свободных рибосом, высчитывали коэффициент их отношения.

Для предотвращения систематической ошибки измерений образцы головного мозга от сравниваемых контрольной и опытных групп животных изучали в одинаковых условиях.

Результаты. В результате исследований получены количественные непрерывные данные. Так как в эксперименте использованы малые выборки, которые имели ненормальное распределение, анализ проводили методами непараметрической статистики с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ – значение нижнего квартиля; UQ – значение верхнего квартиля. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$ (тест Крускала-Уоллиса с поправкой Бонферони).

По сравнению с показателями в группе «контроль», при СИГМ площадь митохондрий не изменилась ($p > 0,05$), фактор элонгации уменьшился на 20%, $p < 0,05$, в то время как форм-фактор увеличился на 19%, $p < 0,05$, отражая увеличение их сферичности. Длина крист митохондрий сократилась на 31%, $p < 0,05$.

При СИГМ происходила деформация цистерн эндоплазматической сети и вакуолизация ее цистерн. Свободные рибосомы преобладали над связанными. Количество лизосом в цитоплазме нейронов возросло на 67%, $p < 0,05$, а их площадь увеличилась на и 87%, $p < 0,05$.

В цитоплазме нейронов гиппокампа крыс группы «СИГМ+ ω -3 ПНЖК» также преобладали свободные рибосомы, составив 14,5 на единицу площади. Наблюдалась дезорганизация цистерн эндоплазматической сети и комплекса Гольджи, однако у крыс группы «СИГМ+ ω -3 ПНЖК», по сравнению с группой «СИГМ» увеличилось количество крист митохондрий на 15%, $p < 0,05$, а количество и размеры лизосом уменьшились на 20%, $p < 0,05$ и на 67%, $p < 0,05$ соответственно.

Однако полной коррекции ультраструктурных изменений не происходило. Так, по сравнению с показателями в группе «контроль»,

в группе «СИГМ+ ω -3 ПНЖК», фактор элонгации митохондрий оставался на 19% меньше, $p < 0,05$, а форм-фактор – на 13% больше, $p < 0,05$. Количество свободных рибосом в цитоплазме нейронов в группе «СИГМ+ ω -3 ПНЖК», по сравнению с показателями в группе «контроль», оставалось на 67% больше, $p < 0,05$, а количество лизосом и их площадь – на 58%, $p < 0,05$ и на 63%, $p < 0,05$ соответственно.

Выводы. Таким образом, введение препарата омега-3 полиненасыщенных жирных кислот оказывает корректирующее действие на ультраструктуру нейронов гиппокампа в условиях субтотальной ишемии головного мозга, что проявилось в увеличении количества крист митохондрий и уменьшении количества лизосом. Выявленные изменения, возможно, лежат в основе уменьшения проявлений неврологического дефицита, улучшения параметров дыхания митохондрий и показателей антиоксидантной защиты нейронов головного мозга, по сравнению с животными без его введения.

Литература

1. Максимович, Н. Е. Головной мозг крысы и его реакция на ишемию : монография / Н. Е. Максимович, Е. И. Бонь, С. М. Зиматкин. – Гродно : ГрГМУ, 2020. – 240 с.
2. Бонь, Е. И. Характеристика нарушений прооксидантно-оксидантного баланса у крыс с ишемией головного мозга / Е. И. Бонь, Н. Е. Максимович, И. К. Дремза, М. А. Носович, К. А. Храповицкая // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2022. – № 3. – С. 97–106.
3. Бонь, Е. И. Дыхание митохондрий нейронов головного мозга крыс при церебральной ишемии различной степени тяжести / Е. И. Бонь, Н. Е. Максимович, И. К. Дремза, М. А. Носович, К. А. Храповицкая // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2022. – № 2. – 128–138.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ЭКССУДАТИВНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Василюк А.А.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. В настоящее время болевой синдром рассматривают как мультидисциплинарную проблему, затрагивающую любое медицинское направление. Боль сопровождается как острую хирургическую и терапевтическую патологию, так и множество хронических, в том числе аутоиммунных, заболеваний, при которых болевой синдром

вызван длительным воспалительным процессом. Особо остро стоит проблема купирования хронического болевого синдрома, при котором требуются продолжительные (зачастую годами) курсы назначения противовоспалительных средств. Если для купирования острой боли имеющиеся в арсенале врачей НПВС и наркотические анальгетики демонстрируют достаточно высокую эффективность и приемлемый профиль безопасности, то при лечении хронических болевых синдромов часто актуальные обезболивающие средства часто не только малоэффективны, но и провоцируют множество нежелательных эффектов, ограничивающих их применение. Среди таких эффектов нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы, ускорение деструкции суставного хряща и пролиферации хондроцитов [1]. В связи с этим требует особого внимания вопрос поиска новых соединений, обладающих не только обезболивающими, но и противовоспалительными свойствами.

Цель. Изучить с помощью модели каррагенинового отека лап крыс противовоспалительную активность ряда новых производных пиперидина с замещениями в 1-м и 4-м положениях.

Материалы и методы исследования. Ранее нами была изучена анальгетическая активность 13 производных пиперидина с замещениями в 1-м и 4-м, которые были получены сотрудниками Института химических наук имени А. Б. Бектурова. Соединениям был присвоен шифр АГВ и номера 22-34. Из 13 новых производных пиперидина выраженной анальгетической активностью в дозе 50 мг/кг на моделях химического и термического раздражения обладают соединения АГВ-22, АГВ-23, АГВ-26, АГВ-34. Наиболее выраженный эффект показало соединение АГВ-22, которое в дозе 50 мг/кг на моделях превзошло по анальгетической активности диклофенак. При этом механизм анальгетического действия исследуемых производных пиперидина не связан с блокадой опиоидных рецепторов, из чего можно предположить наличие у данных соединений противовоспалительной активности [2]. Соответственно, в данном блоке экспериментов была изучена противовоспалительная активность трех жирорастворимых соединений – АГВ-22, АГВ-26, АГВ-34.

Исследования проводили на модели острого экссудативного воспаления, вызванного субплантарным введением флогогена лямбда-каррагенина (Sigma-Aldrich). Опыты были выполнены на 54 крысах обоего пола, в каждой группе было 6 животных. Исследуемые соединения/препарат сравнения вводили однократно в виде водных растворов

подкожно. Контрольным животным вводили равный объем растворителя – TWIN+вода 1:4. Через 30 минут после введения соединений/очищенной воды под апоневроз задней левой лапы крыс вводили 0,1 мл 1% водного раствора каррагинина. Объем конечностей животных измеряли онкометрическим методом, оценивали объем конечности до введения флогогена, через 1,5 ч, 3 ч и через сутки после индукции воспаления. Также в качестве препарата сравнения изучены противовоспалительные свойства диклофенака.

Статистическую обработку результатов опытов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 методами количественного анализа с определением среднего значения в группе M и ошибки средней m , при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Соединение АГВ-22 в дозе 5 мг/кг не оказало заметного влияния на объем воспаленной лапы, однако статистически достоверно снижало отек через сутки после индукции воспаления в дозе 10 мг/кг, а в дозе 20 мг/кг значительно снижало отек уже через 1,5 ч и на протяжении всего периода измерений. При этом максимальное действие АГВ-22 наблюдалось через 3 ч после введения флогогена.

Таблица 1 – Влияние производных пиперидина и диклофенака на течение каррагенинового отека ($M \pm m$; $n=6$)

Группы животных	Доза, мг/кг	$V_{нач}$	$\Delta V_{1,5ч}$	$\Delta V_{3ч}$	$\Delta V_{сутки}$
АГВ-22	5	$2,1 \pm 0,4$	$0,6 \pm 0,4$	$0,88 \pm 0,3$	$0,62 \pm 0,4$
	10	$1,89 \pm 0,3$	$0,53 \pm 0,4$	$0,58 \pm 0,5$	$0,24 \pm 0,3^{***}$
	20	$2,2 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,2^{***}$	$0,41 \pm 0,3^{***}$	$0,18 \pm 0,3^{***}$
АГВ-26	50	$1,64 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,4$	$1,32 \pm 0,3$	$0,28 \pm 0,3$
АГВ-34	50	$1,62 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,4$	$1,0 \pm 0,5$	$0,54 \pm 0,3$
Диклофенак	5	$2,2 \pm 0,2$	$0,32 \pm 0,3^{***}$	$0,42 \pm 0,3^*$	$0,48 \pm 0,3$
	10	$1,78 \pm 0,3$	$0,23 \pm 0,2^{***}$	$0,2 \pm 0,2^{***}$	$0,23 \pm 0,3^*$
	20	$1,56 \pm 0,4$	$0,35 \pm 0,2^{***}$	$0,4 \pm 0,3^{***}$	$0,2 \pm 0,2^{***}$
Контроль		$2,1 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,4$	$0,5 \pm 0,1$

Примечание – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

В дозе 20 мг/кг противовоспалительная активность АГВ-22 сопоставима с активностью той же дозы диклофенака, а по ранее полученным нами данным анальгетическую активность АГВ-22 демонстрирует уже в дозе 5 мг/кг и превосходит по данной активности диклофенак в дозах

10 и 20 мг/кг. Стоит отметить, что, по предварительным данным, LD50 для АГВ-22 при подкожном введении составляет около 200 мг/кг, то есть анальгетическую активность соединение демонстрирует в 1/40 от токсичной дозы, а противовоспалительную – 1/10. LD50 для диклофенака, по данным фирм-производителей, при подкожном введении мышам составляет 390 мг/кг. АГВ-26 и АГВ-34 не оказали статистически достоверного влияния на отек лапы, следовательно, данные соединения противовоспалительной активности не имеют.

Выводы. Из исследуемых производных пиперидина, противовоспалительной активностью обладает АГВ-22. При этом, по противовоспалительной активности данное соединение уступает диклофенаку, превосходит его по анальгетической активности и несколько уступает по показателю острой токсичности. Исходя из вышесказанного, требуют дальнейшего изучения анальгетическая, противовоспалительная активность и профиль безопасности АГВ-22.

Отдельно хочется обратить внимание на возможный механизм действия данного соединения. Так, в механизме развития каррагенинового отека участвуют различные медиаторы воспаления: серотонин и гистамин в первые 30-90 мин, в интервале между 1,5-2,5 часами – кинины, а между 2,5-5,5 часами – простагландины [3]. По полученным данным, максимальное действие АГВ-22 наблюдается через 3ч после индукции воспаления, а значит можно предположить, что противовоспалительный эффект исследуемого соединения связан с подавлением биосинтеза простагландинов. Таким образом, по профилю фармакологической активности производное пиперидина АГВ-22 обладает сходством с анальгетиками-антипиретиками и нестероидными противовоспалительными средствами.

Литература

1. Крылова, С. Г. Производное гексаазаизовюрцитана – новый анальгетик для купирования хронического болевого синдрома на примере экспериментального ревматоидного артрита / С. Г. Крылова [и др.] // Российский журнал боли. – 2020. – Том 18(3). – С. 5-10. – doi.: org/10.17116/pain2020180315.
2. Василюк, А. А. Перспективные направления применения производных пиперидина в качестве структурных компонентов нейротропных лекарственных средств / А. А. Василюк, В. И. Козловский // Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, № 2. – С. 7-16. – doi: 10.22263/2312-4156.2021.2.7.
3. Яремчук, А. А. Изучение противовоспалительной и репаративной активности мази комбисепт / А. А. Яремчук, О. М. Хишова, Н. П. Половко // Вестник ВГМУ. – 2012. – Том 11, № 3. – С. 111-115.

НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ, КАСАЮЩИЕСЯ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Вдовиченко В.П.¹, Кожемякин С.В.¹, Сподникайло А.А.¹,
Копытич А. В.¹, Коршак Т.А.¹, Бронская Г.М.², Анин Э.А.¹

¹Гродненский государственный медицинский университет

²Гомельский государственный медицинский университет

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертей в мире, унося 18,6 млн жизней в год. По данным ВОЗ, представленным на конгрессе Европейского Общества Кардиологов (ESC Congress 2021 – The Digital Experience) в августе 2021 года, Беларусь входит в зону очень высокого риска сердечно-сосудистой смертности. Одним из основных факторов риска развития ССЗ является артериальная гипертензия (АГ).

Согласно исследованию STEPS 2020, в Республике Беларусь, ситуация с АГ далека от полного благополучия: в среднем по стране, АГ была диагностирована у 28,5% взрослого населения.

Как известно, любое заболевание легче предотвратить, чем лечить. Кроме того, начальные стадии болезни, как правило, легче поддаются лечению. Артериальная гипертензия не является исключением в этом плане. Поэтому эпидемиологические и фармакоэпидемиологические исследования АГ у подростков и людей молодого (допризывного и призывного) возраста являются одним из приоритетных направлений изучения АГ во всём мире [1]. Проблема артериальной гипертензии в подростковом и молодом возрасте тесно связана с некоторыми факторами образа жизни, в частности, с курением и перееданием (алиментарным ожирением). Практическая важность проблемы предупреждения и лечения АГ у данной категории людей неоспорима, так как возникновение АГ в молодом возрасте является предвестником серьёзных нарушений сердечно-сосудистой системы в недалёком будущем.

Цель исследования – оценка широты применения отдельных антиаритмических препаратов и БРА при лечении ССЗ в практической медицине Республики Беларусь с помощью анкетирования врачей.

Материалы и методы исследования. Популяция подростков/лиц молодого возраста была разделена на две группы. Первую группу составляли 3240 подростков (женский пол – 71,6%; мужской пол – 29,4%) в возрасте 15–19 лет. Исследование проведено в 2002–2003 гг. Все подростки получали медицинское обслуживание в подростковом отделении городской поликлиники № 1 г. Гродно. Гипертензивные нарушения

выявлялись школьными врачами (в подростковое отделение передавались эпикризы на подростков с повышенным артериальным давлением).

В ходе опроса в 2022 г. (вторая группа) были анкетированы 123 студента мужского и женского пола в возрасте от 17 до 22 лет белорусских университетов и колледжей, таких как БГМУ, БГУИР, БНТУ, ГГМУ, ГрГМУ, ГрГУ им. Янки Купалы, Гродненский государственный медицинский колледж и Могилёвский государственный медицинский колледж. Анкетирование проводилось в интернете при помощи сайта Google Forms. Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональном компьютере с помощью программ Excel и Statistica 10.0.

Результаты. Лечение пациентов 1-й группы проводилось двумя способами. Первый включал, прежде всего, мероприятия немедикаментозного характера (модификация образа жизни), что является обычной мировой практикой лечения начальных этапов гипертензивных нарушений. Эти мероприятия дополнялись назначением фитопрепаратов с седативными свойствами (примерно в 90% случаев использовались стандартные дозы настойки валерианы или пиона; в остальных 10% случаев – настойки пиона, боярышника или комбинированные седативные препараты типа корвалола). Длительность лечения колебалась в пределах 2–4 недель.

Гипотензивный эффект достигался у 76,4% подростков женского пола и у 57,1% – мужского. Второй способ лечения применялся при неэффективности первого (то есть у 23,6% подростков женского пола и у 42,9% – мужского). Он состоял в назначении бета-адреноблокатора пропранолола в дозе 20–40 мг 2 или 3 раза в день в течение 1–2 недель. Рациональная основа такого назначения – доминирующее мнение клиницистов о том, что именно бета-адреноблокаторы являются основой гипотензивного лечения пациентов молодого возраста на фоне высокого тонуса симпатической нервной системы [2]. Назначение пропранолола приносило желаемый терапевтический эффект во всех без исключения случаях к концу первой недели лечения.

Несмотря на то, что 46,3% студентов отметили, что у них бывает повышенное АД, только 24,4% имеют у себя дома аппарат для измерения АД. Это свидетельствует об отсутствии понимания риска АГ и важности своевременного обнаружения повышенного АД у значительного числа студентов. Судя по результатам опроса, у подавляющего большинства анкетированных студентов повышение АД носит транзиторный характер. Это подтверждается тем, что лишь 13,8% опрошенных принимали препараты для снижения АД в последние 12 месяцев и лишь у незначительного количества анкетированных студентов с повышенным АД (4,1%) возникла необходимость госпитализации для обследования и лечения. Из лекарственных средств для коррекции повышенного АД,

подавляющее большинство (в сумме, $\frac{2}{3}$ студентов) предпочитали каптоприл (48% опрошенных) и седативные настойки растений (17%). Другие варианты были следующие: 14% студентов использовали Тритаце (рамиприл) в дозировке 10 мг; 10% студентов – эналаприл в дозировке 10 мг; 7% студентов – Папазол (диабазол + папаверин) в дозировке 30 мг; 3% студентов – кандесартан» в дозировке 16 мг; 3% студентов – моксонидин в дозировке 0,2 мг.

Вывод. Проведённое исследование выявило, с одной стороны, позитивные тенденции в фармакотерапии гипертензивных расстройств у людей молодого возраста – снижение применения седативных фитопрепаратов в пользу антигипертензивных средств с доказанной эффективностью (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и моксонидина). С другой стороны, список применяемых современных фармакологических средств остаётся все ещё достаточно скудным, а отсутствие, согласно данным анкетирования студентов в 2022 году, бета-адреноблокаторов также не соответствует рациональной фармакотерапии гипертензивных нарушений у людей молодого возраста.

Литература

1. Pappadis, S. L. Hypertension in adolescents: a review of diagnosis and management / S. L. Pappadis, M. J. Somers // Curr. Opin. Pediatr. – 2003. – Vol. 15, № 4. – P. 370-378.
2. Moser, M. Clinical Management of Hypertension / M. Moser. – 2nd ed. – PCI, 1997. – 192 p.

ОТНОШЕНИЕ ВРАЧЕЙ К НЕКОТОРЫМ КАРДИОЛОГИЧЕСКИМ СРЕДСТВАМ

Вдовиченко В.П.¹, Копытич А.В.¹,
Борознова Э.С.¹, Бронская Г.М.²

¹Гродненский государственный медицинский университет

²Гомельский государственный медицинский университет

Актуальность. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертей в мире, унося 18,6 млн жизней в год. По данным ВОЗ, представленным на конгрессе Европейского Общества Кардиологов (ESC Congress 2021 – The Digital Experience) в августе 2021 года, Беларусь входит в зону очень высокого риска сердечно-сосудистой смертности. Одним из основных факторов риска развития ССЗ является артериальная гипертензия (АГ). Смертность от ишемической

болезни сердца и инсульта линейно возрастает с повышением систолического артериального давления более чем до 115 мм рт. ст. и диастолического артериального давления более чем до 75 мм рт. ст.

Согласно исследованию STEPS, в Республике Беларусь, ситуация с АГ далека от полного благополучия: в среднем по стране, АГ была диагностирована у 28,5% взрослого населения [1]. Пандемия COVID-19 показала, что наибольший риск смертности от коронавируса наблюдается у людей с определёнными ССЗ и их факторами риска.

Современная фармацевтика предлагает огромный выбор медикаментов, способных не только бороться с ССЗ, но и устранить многие внутренние факторы, предрасполагающие к появлению патологии.

Цель исследования – оценка широты применения отдельных антиаритмических препаратов и БРА при лечении ССЗ в практической медицине Республики Беларусь с помощью анкетирования врачей.

Материалы и методы исследования. Опрос врачей был проведен в Интернете с использованием сервиса Google forms. Критерий включения: информированное согласие. Результаты обработаны с использованием методов непараметрической статистики и пакета анализа Google forms.

В исследовании приняли участие 70 респондентов в возрасте от 29 до 61 года. Из них кардиологи составили 30 %, врачи общей практики – 20%, терапевты – 50%.

Результаты. Ивабрадин – это селективный ингибитор управляемых циклическими нуклеотидами гиперполяризационно активируемых If-каналов с доказанной эффективностью, который снижает спонтанную пейсмекерную активность сердечного синусного узла, и приводит к снижению ЧСС без влияния на реполяризацию желудочков и сократительную способность миокарда.

В результате проведенного исследования выяснено, что большинству респондентов (95,9%) известен препарат Ивабрадин. При этом только 54% врачей общей практики (ВОП) и 72,7% кардиологов регулярно назначают его своим пациентам; 9,1% ВОПов отметили, что используют данный препарат редко. Основной причиной отказа от назначения Ивабрадина 33,3% кардиологов и 42,9% ВОПов назвали его отсутствие в перечне льготных препаратов. 16,7% кардиологов указали на отсутствие β -блокирующего действия у препарата, что является странным, так как это средство и не позиционируется, как бета-адреноблокатор. Такое же количество кардиологов (16,7%) и 6,7% ВОПов отметили, что не назначают данный препарат из-за его стоимости. Следует отметить при этом, что стоимость препарата белорусского производства Ивабрадин-ЛФ сопоставима со стоимостью ряда популярных

кардиологических лекарственных средств. Около 17% кардиологов и 7% ВОПов не используют Ивабрадин из-за опасения побочных эффектов, таких, как развитие брадикардии.

30% кардиологов используют соталол для лечения аритмии, аргументируя это тем, что на фоне регулярного приёма препарата у пациентов отмечается стойкий терапевтический эффект. Этот же лекарственный препарат или его препараты (Соритмик, Биосотал, Сотакор) назначают около 20% ВОПов. Такое же количество ВОПов (20%) используют метопролол, указывая при этом на быстрый эффект, удобное дозирование, наличие пролонгированных форм, а также низкую стоимость препарата. Для восстановления сердечного ритма 40% кардиологов используют Амиодарон и 47% назначают Этагизин, отмечая его низкую токсичность и возможность использования для лечения беременных женщин и детей.

Пропанорм (пропафенон) используют 60% кардиологов и 30% ВОПов, подчёркивая быстроту действия и высокую эффективность у пациентов с пароксизмальной формой мерцательной аритмии (МА).

Препараты группы БРА, используемые для лечения АГ, имеют серьёзную доказательную базу. В результате опроса выяснилось, что наиболее часто используемыми БРА в практической медицине являются лозартан (коммерческие названия: Сентор, Зартан, Лориста, Ко-Сентор, Презартан Н, Лозар Н, Лортенза и др.) и валсартан (коммерческие названия: Валсакор, Сартвал и др.). Согласно данным анкетирования, 90% опрошенных специалистов время от времени назначают лозартан своим пациентам с ССЗ, а ещё 5% предпочитают именно этот препарат при лечении гипертонии.

95% респондентов предпочитают назначать валсартан, указывая при этом на необходимость учитывать риски у пожилых пациентов, а также во время беременности. Поскольку валсартан дает хорошие результаты при применении в комбинированной терапии ССЗ, почти все участники опроса (95%) используют комбинированные препараты валсартана. Наиболее популярными являются Валсакор Н (валсартан + гидрохлоротиазид), Валсартан Плюс (валсартан + гидрохлоротиазид) и Валодип (амлодипин + валсартан). Эти препараты назначаются 65% участниками опроса. 60% респондентов используют Ко-Валодип (комплексный препарат, состоящий из трех компонентов: амлодипина, валсартана, гидрохлоротиазида) при лечении АГ и ХСН.

Препаратом, увеличивающим фракцию выброса левого желудочка, является Юперио, представляющий собой комбинацию валсартана с сакубитрилом. Необходимо также отметить, что в нашей стране нет аналогов этого препарата. 100% кардиологов и 70,8% ВОПов в Беларуси знакомы с этим лекарственным средством. Однако только 63,6% кардиологов

и 41,7% ВОПов назначают его для лечения АГ. Основная причина отказа от использования данного препарата у кардиологов (83,3% из тех, кто не назначает Юперии) и ВОПов (38,3%) – высокая стоимость препарата, его отсутствие в перечне основных льготных препаратов (17%), а также незнание этого препарата (44,7%).

Почти все участники опроса знают кандесартан (коммерческие названия: Кандесартан-НАН, Кандесартан-ФТ, Канверс, Касарк, Канверс плюс) и 70% респондентов назначают его время от времени, 15% назначают этот препарат по просьбе пациентов, 5% знают его, однако не назначают, а 10% опрошенных специалистов не знакомы с этим препаратом. Следует отметить, что 35% участников опроса используют кандесартан в случае непереносимости пациентами ингибиторов АПФ.

Одним из новейших препаратов из группы БРА является Эдарби (азилсартана медоксомил). Однако в ходе исследования выяснилось, что 45% опрошенных врачей не знают о существовании этого лекарственного средства, ещё 25% слышали о нем, но не назначают его из-за плохого знания его характеристик. При этом, они отмечают высокую стоимость этого препарата как одну из причин отказа от назначения Эдарби (или Эдарби-кло). Этот препарат время от времени используется при лечении АГ и ХСН 25% респондентов, а 5% специалистов отмечают, что азилсартан является препаратом выбора при рефрактерной АГ.

Отвечая на вопросы об Ирбесартане (коммерческие названия: Ребтазар, Ирбесартан) 30% респондентов отметили, что не знают этого лекарственного средства, а ещё 30% отметили, что слышали о нем, однако не используют, так как плохо знают данный препарат. Результаты проведенного исследования указывают, что 60% респондентов не знают о таком препарате как Олмесартан (коммерческое название: Олмекор). Только 20% участников опроса назначают данный препарат время от времени, 15% знают его, но не используют из-за недостаточного объема информации о достоинствах и недостатках данного лекарственного средства.

Вывод. Несмотря на серьёзную доказательную базу их высокой эффективности и безопасности упомянутых выше лекарственных средств, не все из них широко используются в Республике Беларусь для лечения АГ и ХСН. Основными причинами являются прежде недостаточная осведомлённость медицинских работников об их преимуществах и недостатках, а также высокая стоимость некоторых препаратов и отсутствие их в списке основных льготных препаратов.

Литература

1. WHO STEPS surveillance manual: the WHO STEPwise approach to chronic disease risk factor surveillance. Geneva: World Health Organization; 2005 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241593830_eng.pdf, accessed 1 May 2017).

НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ, КАСАЮЩИЕСЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У СТУДЕНТОВ И ИХ ЛЕЧЕНИЯ

Вдовиченко В.П., Копытич А.В., Коршак Т.А.,
Витко Т.И., Дорошева М.И., Зяблов А.Н.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Аллергические реакции были есть и будут чрезвычайно распространённым явлением, особенно в странах с высоким уровнем развития в связи с продолжающимся загрязнением окружающей среды, химизацией сельского хозяйства и чрезвычайным разнообразием аллергенов. Это могут быть продукты растений (пыльца – пыльцевая аллергия, плоды – пищевая аллергия), животных и птиц – пищевые аллергены (молоко, яйцо, рыба), эпидермальные (шерсть, перо); бытовые – домашняя пыль (постельные клещи – дерматофагоиды; библиотечная пыль и др.); медикаментозные (лекарственные средства); продукты насекомых (яды пчёл и др.). Особо следует отметить группу профессиональных аллергенов – химические вещества, синтетика, лаки, краски, неорганическая и органическая пыль [1].

Наиболее часто встречаются аллергические заболевания, связанные с гиперчувствительностью к пыльцевым аллергенам (поллинозы). Их распространённость среди населения варьирует от 1,6 до 40,9%. Поэтому они представляют собой актуальную медицинскую и социально-экономическую проблему в связи с повсеместным увеличением распространённости, разнообразием клинических проявлений и негативным влиянием на качество жизни пациентов [2]. Таким образом, высокая частота аллергических реакций делает актуальным изучение их распространённости, особенностей течения, клинических проявлений и лечения.

Материал и методы исследования. В опросе приняли участие 61 студент ГрГМУ 1-6 курсов (16,4% мужского пола и 83,6% женского). Следует отметить, что опросник размещался в студенческих университетских чатах, его заполняли лишь желающие участвовать в опросе, поэтому результаты дают лишь качественные характеристики (виды аллергических реакций и т. д.), но не позволяют оценить количественный параметр (процент распространённости аллергии) в студенческой субпопуляции.

Результаты: 44,3% опрошенных ответивших на анкету студентов, отметили, что не имеют аллергии, а 55,7, что имеют. Наиболее распространённым видом аллергии среди респондентов является бытовая

(при контакте с животными, домашней пылью, плесенью) – 57,1%, пищевая (на продукты питания) – 42,9% и пыльцевая (реакция на пыльцу) – 38,1%. Лекарственная аллергия имеется у 28,6% опрошенных, а инсектная (реакция на укусы насекомых) лишь у 7,1%. 78,6% страдающих аллергией отметили, что она появляется вне зависимости от поры года, 11,9% человек выбрали лето как время обострения своей аллергии, 7,1% – весну, 2,4% – зиму. Среди симптомов наиболее часто встречаются: чихание (66,7%), выделение из носа (59,5%), заложенность в носу (57,1%), зуд в глазах (52,4%), слезотечение (52,4%), покраснение глаз (42,9%), покраснение и шелушение кожи (50%). Такие симптомы, как колики, тошноту, нарушение стула, одышку, судороги, обморок, падение давления наблюдались лишь у 3% человек. Респонденты, страдающие пищевой аллергией, выделили цитрусы (38,5%), арахис (16,5%), лесные орехи (16,5%), молоко (11,1%) как основные аллергены. Также была зафиксирована аллергия на сою (5,5%), куриные яйца (5,5%), шоколад (16,5%), клубнику (5,5%) и облепиху (5,5%). Среди тех опрошенных, кто указал бытовую аллергию, в 95,6% случаев её вызывает пыль, в 65,2% – шерсть животных, в 30,4% – перья, в 26% – бытовая химия. В числе самых аллергенных лекарственных препаратов по данным опроса являются антибиотики группы пенициллинов (без детализации, какие) (36,4%), аспирин (9%), Аркоксия (эторикоксиб) (9%), лидокаин (9%), противогрибковые средства (не отмечено в анкете, какие) (9%), ингалипт (9%), сиропы и эликсиры (не отмечено какие) (18,2%). У 20% респондентов отмечается холодовая аллергия, тепловая аллергия встречается реже – в 4,4% случаев. 38,2% участников опроса утверждают, что их родственники также страдают аллергическими реакциями. В 66,7% случаев это мать/отец, в 14,3% – родные братья/сестры, в 9,5% – бабушки/дедушки, в 9,5% – тёти, в 4,8% – двоюродные братья/сестры.

Данные опроса показали, что 79,6% участникам опроса делали аллергологические пробы. У 6,5% опрошенных проводили провокационные аллергологические тесты, из них 25% проходили тепловой тест, 25% – ингаляционный тест, 25% – тромбоцитопенический тест, 25% – назальный тест. Только 6,3% участникам опроса проводили аллерген-специфическую иммунотерапию. 62,5% респондентам иммунотерапия, по их словам, совсем не помогла, а у 37,5% улучшения были заметны, но обострения периодически проявляются и сейчас. Всем (100%) опрошенным, которым проводили иммунотерапию, вводили аллергены подкожно в предплечье, 40% вводили перорально и сублингвально и только 20% вводили интраназально и ингаляционно. У 86% опрошенных никаких побочных эффектов во время иммунотерапии не наблюдалось, а у 14% наблюдались побочные эффекты в виде бронхоспазма и крапивницы.

В качестве лечения респонденты использовали следующие противоаллергические препараты: лоратадин (59%), Супрастин (хлоропирамин) (49,2%), Цетрин (цетиризин) (29,5%), Назонекс (11,5%), Фенистил (9,8%), Эриус (дезлоратадин) (8,2%), Тавегил (клемастин), по 6,6%: Кларитин (лоратадин) и Зодак (цетиризин), Аллегра (фексофенадин) (3,3%), Кестин (эбастин) (1,6%). Обращает на себя внимание достаточно скудный перечень антигистаминных средств. Так, не представлен ряд лекарственных средств II поколения – препараты левоцетиризина (в Беларуси зарегистрировано 6 препаратов), биластина (Никсар), хифенадина (Фенкарол), Цетиризин в ответах анкеты представлен только под двумя торговыми названиями из 6, присутствующих на рынке, хлоропирамин – только одним торговым названием (Супрастин) из трёх разных препаратов, присутствующих на фармацевтическом рынке. Причём супрастин по стоимости был самым дорогостоящим из трёх препаратов хлоропирамина.

Выводы:

1. Структура аллергических реакций у анкетированных студентов включает весь спектр обычных аллергических реакций, описанных у взрослых и детей.

2. У почти двух третей респондентов аллергия появилась в возрасте до 10 лет. Это говорит о важности профилактических мер, направленных на минимизацию контакта ребёнка с потенциальными аллергенами (например, пищевыми, бытовыми, лекарственными).

3. Аллергические реакции не носили тяжёлого характера (в частности, у респондентов не отмечены ангионевротический отёк и анафилактический шок) и они транзиторные, поэтому 35,4% студентов не использовали никакого лечения.

4. Из лекарственных средств наиболее популярными было антигистаминное средства II поколения (H_1 -блокатор) – лоратадин (вместе с его оригинальным препаратом Кларитином, в сумме его отметили 65,6% студентов) и H_1 -блокатор I поколения хлоропирамин (Супрастин), который отметили 49,2% студентов.

5. Анкетированные студенты использовали далеко не весь перечень антигистаминных средств, присутствующих на фармацевтическом рынке Беларуси. Выбор в пользу более дорогих препаратов лекарственного средства (Супрастин, Кларитин, Зодак) можно объяснить успешной маркетинговой политикой фармацевтических компаний.

Литература

1. Новиков, Д. К. Клиническая аллергология и иммунология / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков, Н. Д. Титова. – Витебск: ВГМУ, 2012. – 204 с.

2. Мигачёва, Н. Б. Пыльцевая аллергия и пыльцевая сенсibilизация: новый взгляд на старую проблему / Н. Б. Мигачёва // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – № 1. – С. 4-15.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И АНАЛЬГЕЗИРУЮЩАЯ КОМБИНАЦИЯ МЕЛОКСИКАМА И N-АЦЕТИЛ L-ПРОЛИНА

Волчек А.В., Дубовик Б.В.

Белорусский государственный медицинский университет

Актуальность. В целях повышения эффективности лекарственной терапии применяют комбинации, в которых сочетанием компонентов с различными механизмами действия достигается синергичное взаимодействие, дающее значительный эффект при использовании относительно небольших доз лекарственных средств. Благодаря применению субпороговых доз компонентов в синергичных комбинациях снижается вероятность и выраженность побочных эффектов отдельных веществ. Несмотря на то, что многие классы лекарственных средств могут выступать в качестве эффективного дополнения к нестероидным противовоспалительным средствам (НПВС) в лечении боли, не существует синергичных противовоспалительных комбинаций на их основе. В настоящей работе изучен характер фармакодинамического взаимодействия классического НПВС мелоксикама с атипичным противовоспалительным средством N-ацетил-L-пролином на экспериментальных моделях воспаления и боли. N-ацетил-L-пролин (Гроцепрол®, Беларусь, рег. № 10/12/1830) – инновационное лекарственное средство, обладающее сопоставимой с НПВС противовоспалительной и анальгезирующей эффективностью, хорошей переносимостью и низкой токсичностью, не оказывает жаропонижающего и гастропатического действия. N-ацетил-L-пролин показан для лечения слабого и умеренного болевого синдрома различного происхождения, а также в качестве болеутоляющего и противовоспалительного средства при артритах.

Цель. Определить противовоспалительные и анальгезирующие свойства комбинации N-ацетил-L-пролина и мелоксикама.

Материалы и методы исследования. Противовоспалительную активность мелоксикама, N-ацетил-L-пролина и их комбинаций исследовали на 100 мышах-самцах линии C57Bl/6 массой 30–36 г на модели острого каррагенинового отека лапы, вызванного 0,03 мл 1% раствора лямбда-каррагенина. Воспалительную реакцию оценивали по величине отека стопы в мм через 1, 2, 3, 4, 5 и 24 ч после инъекции флогогена. Болеутоляющие свойства изучали на 160 нелинейных белых мышах-самцах массой 22-30 г в тесте тепловой иммерсии хвоста и реакции перитонвисцеральной боли (корчей). В тесте тепловой иммерсии болевую чувствительность оценивали по латентному периоду реакции отдергивания

хвоста в секундах при погружении его в горячую воду температуры 48°C. В другой серии исследований болевую реакцию вызывали внутрибрюшинным введением 0,6% раствора уксусной кислоты объемом 0,1 мл на 10 г массы тела животного. Учитывали суммарное количество корчей, наблюдаемых в течение 20 минут после введения альгогена.

Субстанции вводили интрагастрально за 30 минут до проведения тестов в дозах, находящихся в диапазоне эффективных противовоспалительных и анальгетических для мышей. Исследованы комбинаторные сочетания N-ацетил-L-пролин/мелоксикам в соотношениях 40:1 и 20:1. Данные обрабатывали с помощью параметрических и непараметрических критериев вариационной статистики. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Анализ фармакодинамического взаимодействия выполнен по методике Т. Chou [1]. Путем регрессионного анализа определяли эффективные дозы (ED_{16} – ED_{84}) индивидуальных субстанций и их комбинаторного сочетания. Результат взаимодействия оценивали по значению комбинаторного индекса (CI), $CI = \sum((D)_j / (D_x)_j)$, где $(D)_j$ – доза, оказывающая эффект определенной силы при комбинированном применении; $(D_x)_j$ – доза, оказывающая аналогичный эффект при индивидуальном применении. Индекс снижения дозы (DRI) компонентов комбинации рассчитывали по формуле: $DRI_j = (D_x)_j / (D)_j$. DRI показывает, во сколько раз можно снизить дозу каждого компонента в комбинации для достижения эффекта, сопоставимого с его индивидуальным действием.

Результаты. Противовоспалительное действие. Мелоксикам при индивидуальном применении в дозах 2,5 и 5 мг/кг в различные фазы острой воспалительной реакции угнетал отечную реакцию на флогген на 40–50%, а его расчетная ED_{50} по противовоспалительному эффекту составила 2,85 мг/кг. N-ацетил-L-пролин в диапазоне доз от 100 до 400 мг/кг оказывал дозозависимое противовоспалительное действие, которое при дозах 200 и 400 мг/кг приближалось к эффекту мелоксикама в дозе 2,5 мг/кг. ED_{50} N-ацетил-L-пролина по противовоспалительному эффекту составила 414 мг/кг. Результат действия комбинаций N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в массовых соотношениях 40:1 и 20:1 значительно превышал индивидуальные эффекты компонентов в аналогичных дозах ($p < 0,05$). Анализ взаимодействия N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в соотношениях 40:1 по Т. Chou показал, что в диапазоне ED_{16} – ED_{84} DRI мелоксикама составил 4,5–1,1, а его ED_{50} в 2,7 раза меньше в комбинации, чем при индивидуальном применении. Противовоспалительная ED_{50} N-ацетил-L-пролина в этой комбинации может быть снижена примерно в 9,6 раза по сравнению с индивидуальным действием препарата.

В диапазоне эффективных доз ED_{16} – ED_{84} DRI N-ацетил-L-пролина варьировал от 12,4 до 7,4. Показатель CI сочетания N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в соотношении 40:1 находится в диапазоне 0,24–1,04, что может быть охарактеризовано как синергизм от сильного к умеренному. При комбинации в соотношении 1:20 благодаря аддитивному характеру взаимодействия компонентов, ED_{50} N-ацетил-L-пролина в составе комбинаторного сочетания в 16 раз меньше, чем при индивидуальном применении, а ED_{50} мелоксикама в комбинации – в 2,3 раза меньше. Величина CI сочетания N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в соотношении 20:1 составила 0,50, что соответствует фармакологическому синергизму.

Болеутоляющее действие. Латентный период термоболевой реакции в ответ на погружение хвоста в горячую воду у животных контрольной группы составил $4,4 \pm 0,5$ с. N-ацетил-L-пролин и мелоксикам дозозависимо повышали порог болевой чувствительности у мышей, ED_{50} препаратов составили соответственно 625,7 мг/кг и 28 мг/кг. Результат действия комбинации N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в массовом соотношении 40:1 значительно превышал индивидуальные эффекты компонентов в аналогичных дозах ($p < 0,05$). Анализ результатов взаимодействия N-ацетил-L-пролина и мелоксикама по T.Chou показал, что в диапазоне ED_{16} – ED_{84} DRI мелоксикама составил 10–63, а ED_{50} препарата в комбинации в 25,5 раз меньше, чем при индивидуальном применении. Анальгетическая ED_{50} N-ацетил-L-пролина в комбинаторном сочетании с мелоксикамом может быть снижена примерно в 10 раз по сравнению с индивидуальным действием препарата. В диапазоне эффективных доз ED_{16} – ED_{84} DRI N-ацетил-L-пролина повышался от 1,88 до 58,8. Показатель CI сочетания N-ацетил-L-пролина и мелоксикама в соотношении 40:1 находится в диапазоне 0,63–0,03, что может быть охарактеризовано как выраженный синергизм. Среднеэффективные дозы комбинации проявляют сильный синергизм (CI составляет 0,13).

На модели перитонвисцеральной боли N-ацетил-L-пролин и мелоксикам дозозависимо повышали порог болевой чувствительности животных, снижая количество корчей. ED_{50} N-ацетил-L-пролина составил 257 мг/кг, мелоксикама – 9,0 мг/кг. Благодаря аддитивному характеру взаимодействия компонентов комбинации в соотношении 20:1, доза N-ацетил-L-пролина в составе сочетания была в 3–4 раза ниже дозы, вызывающей аналогичное индивидуальное действие. В диапазоне ED_{16} – ED_{84} параметр DRI для мелоксикама составил 1,4–4,0, а его ED_{50} в комбинации в 2,3 раза меньше, чем при индивидуальном применении. Величина CI была в диапазоне 0,94–0,58, что соответствует слабому и умеренному фармакологическому синергизму. Среднеэффективные дозы комбинации проявляют умеренный синергизм (CI=0,73).

Выводы. На моделях острого каррагенинового воспаления лапы, термоболовой чувствительности и перитонвисцеральной боли у мышей N-ацетил-L-пролин и мелоксикам в комбинаторных сочетаниях 20:1 и 40:1 показали синергичный характер взаимодействия. Эффект комбинаций превышал индивидуальное действие аналогичных доз компонентов. Это имеет важное практическое значение, поскольку позволяет за счет уменьшения доз мелоксикама и N-ацетил-L-пролина минимизировать побочные эффекты и токсические риски. Практический интерес настоящего исследования заключается в экспериментальном обосновании возможности использования синергичной комбинации безрецептурных ненаркотических анальгетиков N-ацетил-L-пролина и мелоксикама.

Литература

1. Chou, T-Ch. Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies / T-Ch. Chou // Pharmacological reviews. – 2006. – Vol. 58. – P. 621–681.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ КОМБИНАЦИЕЙ САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАН У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА)

Гальцова О.А., Захаренко А.Г., Боровая Т.В.

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Актуальность. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – актуальная проблема в здравоохранении [1]. Несмотря на то, что достигнуты значительные успехи в диагностике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) происходит развитие дезадаптивного ремоделирования миокарда как исход многих заболеваний ССС. Активно внедряются новые эффективные лекарственные средства, которые позволяют достигнуть у пациентов с ХСН с различными типами (в зависимости от фракции выброса (ФВ)) существенных успехов в лечении [2, 3].

Цель исследования. Изучить влияние комбинации сакубитрил/валсартан на течение ХСН у пациентов с разными типами ХСН (в зависимости от ФВ).

Материалы и методы. В исследование включены 23 пациента мужского пола трудоспособного возраста с ХСН, которые находились на амбулаторном приеме у кардиолога в поликлиническом отделении

УЗ «МОКБ». Пациенты подразделялись на подгруппы в зависимости от величины ФВ.

Критерии включения пациентов: ХСН функциональный класс (ФК) II-III по NYHA, информированное согласие пациента на участие в данном исследовании, возраст до 65 лет.

Критерии исключения пациентов: выраженное ожирение (III степень), онкологические заболевания, острые и хронические воспалительные заболевания, гемодинамически значимые пороки сердца (врожденные или приобретенные пороки сердца), ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение года до включения в исследование, почечная, печеночная недостаточность.

На фоне сопутствующей терапии ХСН назначался сакубитрил/валсартан (51,4/48,6 мг) 2 раза в сутки. Для оценки эффективности терапии пациентам проводилось ЭХО КГ, определялся BNP при первичном осмотре и через 3 месяца, 6 месяцев после начала терапии.

Результаты:

1. У пациентов с ХСН с СНунФВ (40-49%) после приема комбинации сакубитрил/валсартан через 3 месяца от начала терапии отмечалась положительная динамика у 15% (3) пациентов; через 6 месяцев у 45% (10) пациентов отмечалось достоверное повышение ФВ, ($p < 0,05$).

2. У пациентов с ХСН с СНнФВ $\leq 40\%$ после приема комбинации сакубитрил/валсартан в течение 6 месяцев отмечалась положительная динамика: у всех пациентов отмечалось достоверное повышение ФВ, ($p < 0,05$).

3. У всех пациентов с ХСН с СНунФВ (40-49%), СНнФВ $\leq 40\%$ после приема комбинации сакубитрил/валсартан через 3 и 6 месяцев от начала терапии отмечался достоверно более низкий уровень BNP в сравнении с исходным, ($p < 0,05$).

Выводы. У пациентов с ХСН с СНнФВ ($\leq 40\%$), СНунФВ (40-49%) комбинация сакубитрил/валсартан в дозе (51,4/48,6 мг) 2 раза в сутки на фоне сопутствующей терапии ХСН в течение 6 месяцев была эффективной в отношении терапии ХСН.

Литература

1. Курлянская, Е. К. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности / Е. К. Курлянская, А. М. Пристром, Т. А. Троянова-Щуцкая. – Минск : Проф. издания, 2019. – 68 с.
2. Патогенетические аспекты постинфарктного ремоделирования миокарда / Н. П. Митьковская [и др.] // Мед. журн. – 2013. – № 1. – С. 12–18.
3. Принципы клинической фармакологии / под ред. А. Дж. Аткинсона [и др.]; пер. с англ. под общ. ред. Г. Т. Сухих. – М.: Практик. медицина, 2013. – 556 с.

ПРОФИЛЬ УСТОЙЧИВОСТИ *NEISSERIA MENINGITIDIS* К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Гринцевич Л.В., Шейбак В.М.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. *Neisseria meningitidis* является облигатной антропонозной бактерией. Ежегодно возникающая менингококковая инфекция, поражающая преимущественно здоровых людей всех возрастных групп, остается потенциально смертельной и инвалидизирующей инфекцией и важной проблемой для здравоохранения [1, 2].

Цель. Анализ информации о глобальной эпидситуации по менингококковой инфекции и возникновении устойчивости к антибиотикам.

Материалы и методы. Анализ базы данных *Pubmed* по ключевым словам и данные ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья».

Результаты. Географическое распространение и эпидемический потенциал штаммов менингококка существенно отличается. Инвазивная менингококковая инфекция может возникать спорадически, в виде локальных или крупных вспышек, или эпидемий по всему миру [2]. Текущие уровни заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекцией в конкретных странах представлены на рисунке 1.

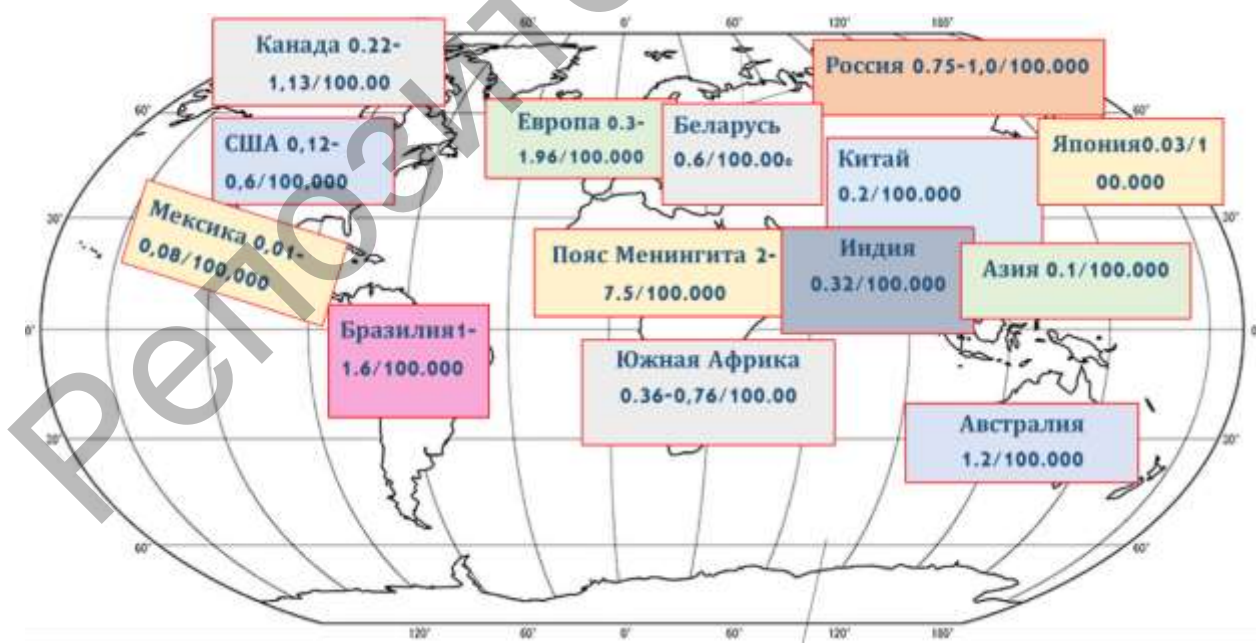


Рисунок 1 – Показатели заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекцией

Нерациональное использования человеком антибиотиков, и высокая рекомбинационная изменчивость *Neisseria meningitidis*, которые предполагают множественные механизмы геномных, антигенных и метаболических сдвигов привели к устойчивости к используемым в клинической практике антибиотикам [3].

Несмотря на отсутствие стандартизации, которое затрудняет сравнение данных о восприимчивости менингококка, целесообразно сопоставить полученные данные, проанализировав результаты различных лабораторий о резистентности менингококка к антибиотикам.

Анализ литературных данных показывает, что цефотаксим, цефтриаксон и пенициллин предпочтительны в качестве начальной терапии у пациентов с клиническим диагнозом генерализованная менингококковая инфекция. Хлорамфеникол и меропенем могут быть использованы в случаях аллергии на пенициллин. Рифампицин также часто используется для профилактики менингококковой инфекции [1, 3]. Вследствие резистентности к пенициллину и хлорамфениколу [2, 3], цефалоспорины третьего поколения в настоящее время являются наиболее распространенным выбором лечения.

Снижение чувствительности менингококков к пенициллину было зарегистрировано в Греции, Швейцарии, Румынии, Франции, Бельгия, Великобритания, Малави, Южная Африка, Канада, Хорватия и Турции, США, России (о чем свидетельствует увеличение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) по отношению к стандартизированному порогу нечувствительности) [3]. Нечувствительность (или резистентность) к пенициллину возникает из-за генетических модификаций бактериальных пенициллинсвязывающих белков. Также сообщалось о высоком уровне резистентности к пенициллину в результате продукции бактериями β -лактамазы, в результате чего и МИК для этих штаммов может достигать 256 мкг/мл [2, 3].

Кроме того, высокая устойчивость к хлорамфениколу (МИК ≥ 64 мкг/мл) была описана как результат присутствия гена *catP* на усеченном транспозоне, который потерял подвижность из-за внутренних делеций. Кроме того, вероятно, сыграла важную роль передача генетического материала между штаммами менингококка [2, 3].

Устойчивость к ципрофлоксацину из-за изменений в гене *gyrA* (кодирующем субъединицу А ДНК-гидразы) встречается относительно редко, за исключением Китая, Индии, США, Бразилии, а также у лиц с ослабленным иммунитетом в Великобритании и Европе, что привело к изъятию его использования в качестве профилактического средства первой линии [1, 2, 3].

Случаи устойчивых к рифампицину менингококков из-за изменений в гене *rpoB* (кодирующем бета-субъединицу РНК-полимеразы) встречаются редко и не связаны с конкретными линиями. Больше всего устойчивых штаммов к рифампицину обнаружено в Азии. Обычно это наблюдается после профилактики рифампицином [1, 3]. Есть исследования о появлении первого в Беларуси штамма *Neisseria meningitidis*, устойчивого к рифампицину [1, 3].

Вызывает беспокойство тот факт, что в 2012 г. были идентифицированы изоляты, несущие аллель *penA327* со сниженной чувствительностью к пенициллину и вызывающую устойчивость к цефалоспорином третьего поколения [1, 3]. Было обнаружено, что эта аллель происходит от *Neisseria gonorrhoeae* [3]. Резистентность к цефотаксиму и цефтриаксону среди изолятов выявлена в Индии и Франции [3].

Выводы. Антибиотики являются одним из наиболее важных инструментов, используемых в профилактике и лечении инвазивных форм менингококковой инфекции для предотвращения связанных с ним летальных исходов и осложнений. Обнаружение антибиотикорезистентных штаммов на различных континентах и странах может существенно замедлить прогресс в лечении инфекции, поэтому крайне важно увеличение знаний об экологических резервуарах резистентности, чтобы таким образом, заранее подготовиться к проблемам в лечении и профилактики инфекции.

Механизмы резистентности создают клиническое и финансовое бремя для систем здравоохранения во всем мире. Совершенствование организационных и коммуникационных мер имеет огромное значения для получения точных эпидемиологических данных, а также инициирования стратегий лечения и профилактики инвазивной менингококковой инфекции.

Литература

1. Antibiotic resistance among invasive *Neisseria meningitidis* isolates in England, Wales and Northern Ireland (2010/11 to 2018/19) / L. Willerton [et al.]. – PLoS One. – 2021. – Vol. 16 (11). – P. 668–677.
2. Evolution of invasive meningococcal disease epidemiology in Europe, 2008 to 2017 / Ch. Nuttens [et al.]. – Euro Surveill. – 2022. – Vol. 27(3). – P. 2070–2075.
3. Alanine 501 Mutations in Penicillin-Binding Protein 2 from *Neisseria gonorrhoeae*: Structure, Mechanism, and Effects on Cephalosporin Resistance and Biological Fitness / J. Tomberg [et al.]. – Biochemistry. – 2017. – Vol. 56(8). – P. 1140–1150.

ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА И АМИНОГУАНИДИНА НА ДВИГАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Гусаковская Э.В., Максимович Н.Е., Ковалева В.А.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Воспаление характеризуется развитием нарушений микроциркуляции, гипоксии, ацидоза, клеточного энергодифицита, катаболизмом белков мышечной ткани, что находит отражение в возникновении нарушений двигательной активности [1]. В свою очередь, известно, что субстрат NO-синтазы (NOS) – L-аргинин (L-Arg) участвует в регуляции кровотока посредством повышения образования NO эндотелием кровеносных сосудов, обладает щелочными свойствами, является источником креатина, запасающего макроэргические связи в виде креатинфосфата и поддерживающего уровень АТФ за счет креатинфосфокиназной реакции, а также выступает в качестве компонента белковых молекул [1, 2]. В то же время, бактериальные эндотоксины модулируют активность NOS в направлении использования L-Arg, преимущественно индуцируемой изоформой NOS (iNOS), принимающей участие в уничтожении патогенов и в повреждении окружающих тканей. В связи с этим представляет интерес изучение эффекта ингибирования iNOS в условиях увеличения биодоступности L-Arg для реализации важных метаболических путей, не связанных с iNOS, в том числе для регуляции метаболизма в мышечной ткани у крыс с воспалительным процессом в брюшной полости.

Цель исследования – охарактеризовать влияние сочетанного введения субстрата NO-синтазы – L-аргинина и ингибитора индуцируемой изоформы NO-синтазы – амингуанидина на двигательную активность крыс с экспериментальным перитонитом.

Материалы и методы исследования. Животные (n=90) были разделены на 5 равных серий, которым внутрибрюшинно, 0,6 мл/100 г массы тела, вводили: 1-й серии (контроль) – 0,85% NaCl, 2-5-й серии – 15% каловую взвесь (ЭП), после чего внутримышечно вводили: 1-2-й серии – 0,85% NaCl, 3-й серии (ЭП+L-Arg) – субстрат NOS – L-аргинин (L-Arg), 300 мг/кг («Sigma», США), 4-й серии (ЭП+AG) – ингибитор iNOS – амингуанидин (AG), 15 мг/кг («Sigma», США), 5-й серии (ЭП+L-Arg+AG) – L-Arg («Sigma», США) и AG («Sigma», США) в аналогичной дозе. В свою очередь, в каждой из пяти серий выделены три равные подгруппы крыс соответственно срокам исследования –

спустя полсуток, 1 сутки и 3 суток. Крыс помещали на огражденную, размеченную на пронумерованные квадраты горизонтальную поверхность, затем в течение 5 минут осуществляли видеофиксацию траектории движения, с целью последующего ее воспроизведения и измерения пройденного расстояния в дециметрах [3, 4].

Результаты. Развитие острого ЭП у крыс с сочетанным введением субстрата NOS – L-Arg и ингибитора iNOS – AG характеризовалось наиболее значимым корригирующим эффектом в отношении двигательной активности, по сравнению с результатами при их изолированном использовании (таблица 1). При этом различия в значениях изучаемых показателей, по сравнению с результатами при перитоните без введения комбинации изучаемых модуляторов NOS, отмечены во все изучаемые сроки.

Таблица 1 – Расстояние, пройденное крысами с экспериментальным перитонитом (ЭП) и введением L-аргинина (L-Arg) и аминоксидина (AG), Me (LQ; UQ)

Группы крыс, сроки ЭП		Длина пройденного пути в тесте «открытое поле», дм
Контроль		29,7 (27,0; 33,3)
ЭП	0,5 сут	9,2 (7,5; 11,3) ***
	1 сут	5,9 (5,5; 7,2) ***Ψ
	3 сут	7,8 (6,4; 8,8) ***
ЭП+L-Arg	0,5 сут	13,2 (10,1; 16,0) **
	1 сут	9,0 (8,0; 10,3) **#
	3 сут	15,3 (13,4; 16,3) ***#Δ
ЭП+AG	0,5 сут	16,2 (13,3; 17,7) ***#
	1 сут	14,0 (12,6; 15,4) ***#
	3 сут	20,1 (18,6; 21,1) ***#
ЭП+L-Arg+AG	0,5 сут	15,0 (13,6; 16,2) **#
	1 сут	13,1 (12,0; 15,6) ***#§
	3 сут	25,3 (24,3; 26,2) ***ΨΔ\$α

Примечание – значимые различия относительно: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – группы «контроль»; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ – группы «ЭП»; Ψ – $p < 0,05$ – полсуток и Δ – $p < 0,05$ – 1 суток в пределах группы; в группе крыс «ЭП+L-Arg+AG» относительно § – группы «ЭП+L-Arg»; α – группы «ЭП+AG».

Изменение двигательной активности крыс с ЭП и сочетанным введением L-Arg и AG выражалось в увеличении расстояния, пройденного животными в тесте «открытое поле», по сравнению с результатами

при перитоните без введения препаратов, спустя полсуток – на 63,0% ($p<0,01$), спустя 1 сутки – на 122,0% ($p<0,01$), спустя 3 суток – на 224,4% ($p<0,01$). При этом длина пути, пройденного крысами спустя 1 сутки, была меньше, чем спустя полсуток, на 13% ($p>0,05$), а спустя 3 суток – больше, чем спустя полсуток и 1 сутки, на 69% ($p<0,05$) и на 93% ($p<0,05$) соответственно, свидетельствуя о положительной динамике исследуемого показателя. Кроме того, длина пройденного крысами пути была больше, чем у животных с изолированным введением L-Arg, спустя 1 сутки – на 51 (50; 53) %, $p<0,01$, спустя 3 суток – на 66 (61; 81) %, $p<0,01$, в то время как при ЭП с введением AG различия выявлены только через 3 суток. При этом увеличение расстояния, преодоленного крысами с сочетанным введением L-Arg и AG, составило 26 (24; 31) %, $p<0,01$. Однако, по сравнению со значением показателя в «контроле», у крыс с ЭП и комбинированным введением L-Arg и AG продолжали сохраняться различия в пройденном расстоянии, которое оставалось меньше: спустя полсуток – на 50% ($p<0,001$), спустя 1 сутки – на 56% ($p<0,001$), спустя 3 суток – на 15% ($p<0,05$). Эти различия были меньше, чем у крыс с введением только L-Arg либо только AG.

Увеличение двигательной активности крыс с ЭП и сочетанным введением изучаемых модуляторов NOS может быть обусловлено уменьшением интоксикации вследствие подавления образования пероксинитрита и развития инициируемых им эффектов путем ингибирования iNOS амингуанидином, а также улучшения кровоснабжения (эффект «поддержания» эндотелиальной изоформы NOS) и повышения образования креатина в мышечной ткани за счет уменьшения дефицита L-Arg [1].

Вывод. Течение острого перитонита у крыс сопровождалось угнетением двигательной активности во все изучаемые сроки, что может быть обусловлено активацией iNOS и потенцированием нитрозирующего стресса, ингибированием эндотелиальной изоформы NOS и нарушением кровообращения, развитием энергодефицита и ацидоза, катаболизмом белка мышечной ткани. Изолированное введение ингибитора iNOS – AG и субстрата NOS – L-Arg при ЭП уменьшало выраженность нарушений двигательной активности, в то время как сочетанное введение субстрата NOS – L-Arg и ингибитора iNOS – AG крысам с перитонитом приводило к наиболее выраженному корригирующему эффекту в отношении изучаемого показателя, по сравнению с результатами при их изолированном использовании. Данный эффект может быть обусловлен активацией продукции NO эндотелиального происхождения и улучшением микроциркуляции, образованием из L-Arg креатина, участвующего в энергетическом обмене в мышечной ткани, и антиоксиданта глутатиона, препятствующего оксидативному повреждению

мышц, а также ингибированием цитотоксического эффекта, образуемого из NO пероксинитрита.

Литература

1. Терентьев, А. А. Биохимия мышечной ткани: учеб. пособие / А. А. Терентьев. – М.: РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2019. – 76 с.
2. Gupta V. Anti-stress and adaptogenic activity of l-arginine supplementation / V. Gupta, A. Gupta, S. Saggu, H. M. Divekar, S. K. Grover, R. Kumar. – Evid. Based. Complement. Alternat. Med. – 2005. – Vol. 2, № 1. – P. 93–97.
3. Биомедицинское (доклиническое изучение) лекарственных средств, влияющих на физическую работоспособность / Н. Н. Каркищенко [и др.] – М., 2017. – 134 с.
4. Двигательная активность у крыс с экспериментальным перитонитом в условиях модуляции пути «L-аргинин-NO» / Э. В. Гусаковская, Р. В. Рыбаков, И. С. Трусова; под ред. А. Т. Щастного // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 73-й науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, Витебск, 21-22 апреля 2021 г. – Витебск: ВГМУ, 2021. – С. 17–21.

ЭФФЕКТ ЦЕФТРИАКСОНА НА АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ В КРОВИ И АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГОВ ЛАВАЖНОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Гутько А.Г.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – наиболее распространенное заболевание в мире (по данным WHO Global Health Estimates).

При лечении данного заболевания часто используют антибактериальные препараты цефалоспоринового ряда.

Цель. Исследовать влияние антибактериального препарата цефалоспоринового ряда (цефтриаксона) на показатели фагоцитоза при ХОБЛ.

Материалы и методы исследования. Обследовано 23 пациента пульмонологического отделения Гродненской университетской клиники. Обследованные пациенты – лица с хронической обструктивной болезнью легких. Иммунологические исследования проводили в крови и лаважной жидкости пациентов, поступивших в отделение в состоянии обострения своего основного диагноза, без сопутствующей кардиальной патологии.

Средний возраст обследованных как мужчин, так и женщин, составил от 45 до 66 лет.

Фагоцитарные процессы в крови исследовали по методу Д. К. Новикова [1]. При бронхоскопии производился забор лаважной жидкости на исследование.

Для оценки фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов в смывах готовили взвесь клеточной суспензии в растворе Хенкса. В качестве объекта фагоцитоза использовали 10% суспензию частиц латекса размером 1,5 мкм. Реакцию проводили в круглодонных иммунологических планшетах. Инкубацию клеточной взвеси с объектом фагоцитоза (латекс) проводили при 37 °С в течение 1 часа. После центрифугирования планшета, надосадочную жидкость удаляли, а из осадка делали препараты. Мазки фиксировали спиртом, окрашивали по Романовскому. Микроскопировали под иммерсионным увеличением. Определяли относительное количество альвеолярных макрофагов в клеточной суспензии, имеющих поглощенные частицы латекса – фагоцитарный индекс (ФИ) [1].

Нагрузочные тесты с цефтриаксоном оценивали *in vitro* из расчета 0,01 мг (5 мкл) препарата на одну пробу, что соответствовало разовой дозе данного антибактериального препарата массе тела среднестатистического взрослого пациента.

Статистический анализ проводился с использованием непараметрических методов: критерий U Манн-Уитни, корреляционный анализ Спирмена. Результаты выражали в виде Me (25%; 75%), где Me – медиана, 25% – нижний квартиль, 75% – верхний квартиль. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Эффект цефтриаксона на фагоцитарную активность нейтрофилов в крови и альвеолярных макрофагов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

		Кровь К ₁ латекс	Кровь латекс Цефтриаксон	Басы АМ К ₁ латекс	Басы АМ латекс Цефтриаксон	Р
		1	2	3	4	5
ФАЛ	ФИ	58,0 (43,5; 67,0) n=20	60,0 (31,0; 62,0) n=16	8,0 (0,0;86,0) n=13	32,5 (0,0; 93,0) n=12	–
	ФЧ	8,5 (6,0; 20,0) n=20	14,5 (8,0; 38,0) n=16	1,0 (0,0; 10,0) n=13	7,0 (0,0; 18,0) n=12	P ₁₋₃ =0,04 P ₂₋₃ =0,06

Примечание – Референтные показатели приведены по Д. К. Новикову [1]; а – статистически значимые различия показателей с вероятностью ошибки $p < 0,0006$ по сравнению со значениями аналогичного показателя в крови; р – вероятность ошибки для критерия Манна–Уитни; ФАЛ – фагоцитарная активность лейкоцитов; ФЧ – фагоцитарное число.

Выводы. Наблюдалось достоверное снижение ФИ и ФЧ как в нейтрофилах крови, так и в альвеолярных макрофагах бронхоальвеолярных смывов, по сравнению, как с контрольным материалом крови, так и под влиянием цефтриаксона.

Показатели системы фагоцитоза в крови не отражают действительных показателей активности данного процесса в бронхоальвеолярных смывах.

Литература

1. Новиков, Д. К. Оценка иммунного статуса / Д. К. Новиков, В. И. Новикова. – М.: Витебский мединститут, 1996. – 282 с.

ВЛИЯНИЕ АЛЬФА-ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ НА УРОВЕНЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

**Давыдчик Э.В.¹, Дорошкевич И.П.¹, Мартинкевич О.Н.²,
Ярошевич Е.В.², Гоменюк В.В.³**

¹Гродненский государственный медицинский университет

²Гродненская университетская клиника

³Брестская областная клиническая больница

Актуальность. Медико-социальная значимость сахарного диабета (СД) определяется прогрессивным нарастанием частоты заболевания, а также развитием у пациентов сосудистых осложнений. Гипергликемия запускает комплекс патологических реакций, включая неферментативное гликозилирование, окислительный стресс и воспаление, которые являются ключевыми звеньями в развитии микро- и макрососудистых осложнений. У пациентов с наличием СД наблюдается снижение синтеза вазодилататоров (оксида азота и простациклина) и повышение уровня вазоконстрикторов (эндотелина-1), которые отражают вазомоторную функцию эндотелия [1]. Положительные эффекты альфа-липоевой кислоты доказаны в экспериментальных исследованиях. Альфа-липоевая кислота снижает перекисное окисление липидов, увеличивает активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы и каталазы), поглощение глюкозы, восстанавливает уровень глутатиона, определяющего окислительно-восстановительный потенциал клетки. Благодаря противовоспалительным и антитромботическим эффектам препарата улучшается эндотелиальная функция [2].

Цель. Оценить влияние альфа-липоевой кислоты на уровень эндотелина-1 у пациентов с наличием СД 2-го типа.

Материалы и методы исследования. На базе эндокринологического отделения учреждения здравоохранения «Гродненская университетская клиника» обследовано 76 пациентов. Группа 1 (n=41) состояла из пациентов с наличием СД 2-го типа, которые получали альфа-липоевую кислоту в дозе 600 мг в сутки в течение 3 месяцев. Группа 2 (n=35) – пациенты с СД 2-го типа, которые не принимали альфа-липоевую кислоту.

В исследование не включались пациенты с СД 1-го типа, СД 2-го типа в стадии декомпенсации, с наличием почечной и печеночной недостаточности, заболеваний щитовидной железы с нарушением функции, тяжелых сопутствующих соматических и инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации патологического процесса.

Определение уровня эндотелина-1 в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа с использованием наборов «Human EDN1» (Biomedica, Австрия) на анализаторе Sunrise TECAN.

Статистический анализ проводился с помощью непараметрических методов в программе Statistica 10.0. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Пациенты групп 1 и 2 были сопоставимы по полу и возрасту. Гликированный гемоглобин в исследуемых группах составил 7,1%. Индекс массы тела в группе 1 – 30,2 кг/м², в группе 2 – 31 кг/м² ($p > 0,05$). Длительность СД 2-го типа в группе 1 составила 12 лет, в группе 2 – 10 лет ($p > 0,05$).

Уровень эндотелина-1 у исследуемых пациентов составил 22,12 пг/мл. По результатам определения уровня эндотелина-1 в исследуемых группах были получены следующие результаты: в группе 1 – 12,17 пг/мл, в группе 2 – 19 пг/мл.

Выводы. В результате проведенного исследования были получены достоверные различия по содержанию эндотелина-1 у исследуемых пациентов. Достоверно выше был уровень эндотелина-1 у пациентов, которые не получали альфа-липоевую кислоту (группа 2) по сравнению с пациентами 1 группы.

Литература

1. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции / Э. Б. Попыхова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 47–55.
2. Мисникова, И. В. Ведение пациентов с сахарным диабетом и сопутствующими осложнениями: диабетической нейропатией и цереброваскулярной болезнью / И. В. Мисникова // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 30. – С. 24–33.

АНАЛИЗ ВЫБОРА АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА ОСНОВЕ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Данилов А.И., Козлов С.Н.

Смоленский государственный медицинский университет

Актуальность. Согласно данным современных исследований, заболеваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ) в настоящее время составляет 10-12 случаев на 100 тыс. человек в год. При этом, несмотря на внедрение современных методов диагностики и потенциальной возможности использования схем рациональной антимикробной терапии (АМТ), летальность при ИЭ остается достаточно высокой, достигая 20% [1, 2].

Крайне тревожным фактом является то, что в последние десятилетия отмечается рост резистентности большинства возбудителей инфекционной патологии к антимикробным препаратам (АМП), применяемым в клинической практике. В случае ИЭ основную проблему представляют метициллинорезистентные штаммы *S. aureus* и штаммы *Enterococcus spp.* с высоким уровнем резистентности к аминогликозидам I и II поколений [1].

Высокие цифры летальности при ИЭ во многом обусловлены развитием осложнений, среди которых наиболее часто регистрируются развитие и прогрессирование сердечной недостаточности, нарушения в системе гемостаза, а также поражение внутренних органов различной локализации, включая центральную нервную систему [1, 3].

Установлено, что своевременная диагностика и правильное назначение АМТ способствуют кардинальному снижению рисков развития анатомических изменений клапанного аппарата сердца при ИЭ [1]. Вместе с тем в подавляющем большинстве случаев адекватное назначение АМТ при ИЭ в Российской Федерации происходит только в условиях оказания высокоспециализированной медицинской помощи. Учитывая это обстоятельство, особую актуальность приобретают многоцентровые исследования, позволяющие оценить обобщенные данные ведения пациентов с данной патологией.

Цель. Проанализировать сложившуюся тактику назначения антимикробных препаратов у пациентов с ИЭ в РФ.

Материалы и методы исследования. Проведено многоцентровое исследование этиологии, антибиотикорезистентности и фармакоэпи-

демиологии ИЭ, состоящее из 2 частей: ретроспективной (январь 2006 г. – август 2011 г.) и проспективной (сентябрь 2011 г. – декабрь 2021 г.).

В исследование включались пациенты обоих полов всех возрастных групп. Диагноз ИЭ выставлялся согласно критериям Duke. Критериями включения в исследование были: наличие диагноза определенного или вероятного ИЭ в медицинской карте стационарного пациента, взятие хотя бы одного образца крови для бактериологического исследования, проведенная эхокардиография, а также доступность медицинской документации для заполнения индивидуальной регистрационной карты пациента.

В проведенное исследование были включены 446 (в ретроспективной части – 240, в проспективной части – 206) пациентов с ИЭ, средний возраст которых составил $42,5 \pm 16,4$ лет.

Пациенты находились на стационарном лечении в 12 лечебных учреждениях 9 городов РФ (Архангельск, Казань, Москва, Омск, Санкт-Петербург, Смоленск, Тюмень, Якутск, Ярославль).

Эффективность назначенных АМП оценивали в соответствии с записями в медицинской карте стационарного пациента на основании улучшения общего состояния, положительной динамики при проведении бактериологического исследования крови и эхокардиографии.

Результаты. Согласно современным рекомендациям, касающимся вопросов ведения пациентов с ИЭ, АМТ данной нозологии должна как можно быстрее носить этиотропный характер [1]. В связи с этим в проведенном исследовании было проведено изучение этиологической структуры заболевания.

Из 446 включенных в исследование случаев в 166 (37,2%) был выделен этиологически значимый возбудитель. Преобладали грамположительные микроорганизмы – 153 (92,1%), среди которых лидировал – *Staphylococcus aureus* (49,5% от всех выделенных возбудителей).

Несмотря на отсутствие на сегодняшний день четких доказательств преимущества комбинированной АМТ у пациентов с ИЭ над монотерапией, в ряде случаев комбинированный характер терапии имеет принципиально важное значение. Согласно данным ранее проведенных международных исследований, комбинированная АМТ при ИЭ способствует профилактике рецидивов и снижению длительности терапии [1]. В соответствии с результатами проведенного исследования, в ходе стартовой АМТ доля комбинированной терапии составила 41,7%. При этом наиболее часто назначались аминогликозиды (23,8%), парентеральные цефалоспорины III поколения (22,2%) и гликопептиды (14,8%).

Среди схем стартовой АМТ в качестве монотерапии наиболее часто назначались цефтриаксон и ванкомицин – соответственно 19,0%

и 9,2%. При проведении комбинированной терапии чаще других назначались сочетания ампициллина или ванкомицина с гентамицином – 7,2% и 6,8% соответственно.

Эффективность стартовой АМТ в общей структуре исследования имела следующие градации: выздоровление – 6,3%, улучшение – 44,9%, отсутствие эффекта – 45,3%, ухудшение – 0,7%, летальный исход – 2,7%.

В 70,9% случаев стартовая АМТ была изменена. При этом наиболее часто назначались гликопептиды (19,6%), аминогликозиды (15,4%), фторхинолоны (11,4%) и парентеральные цефалоспорины III поколения (9,6%).

При смене АМТ в общей структуре исследования в качестве монотерапии наиболее часто применялись ванкомицин – 8,0% и гентамицин – 6,4%. При комбинированной терапии чаще других назначались комбинации ванкомицина с аминогликозидами (гентамицин и амикацин – 4,2%).

Эффективность АМТ в данной ситуации несколько повысилась. В большинстве случаев отмечались улучшение – в 75,2% и выздоровление – в 10,4%. Отсутствие эффекта было зафиксировано в 8,3%, летальный исход – в 6,1%.

Выводы:

1. В этиологии ИЭ в РФ преобладают грамположительные микроорганизмы (92,1%), из которых наиболее частым на сегодняшний день является *S. aureus* (49,5%).

2. В условиях лидирующей позиции *S. aureus* в этиологической структуре ИЭ, следует отметить необоснованность высокой частоты назначения цефтриаксона при стартовой АМТ.

3. Выявлено относительно редкое назначение рекомендуемых международными и отечественными экспертами АМП при ИЭ стафилококковой этиологии.

Литература

1. Habib, G. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer [Text] / G. Habib, B. Hoen, P. Tornos [et al.] // European Heart Journal. – 2009. – Vol. 30, № 19. – P. 2369–2413.

2. Cresti, A. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study [Text] / A. Cresti, M. Chiavarelli, M. Scalese [et al.] // Cardiovascular Diagnosis and Therapy. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 27–35.

3. Morotti, A. Infective endocarditis presenting with intracranial bleeding [Text] / A. Morotti, M. Gamba, P. Costa [et al.] // Journal of Emergency Medicine. – 2016. – Vol. 51, № 1. – P. 50–54.

НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА КАК НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ БОРЬБЫ С АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Довнар Р.И.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. В классическом понимании хирургическая инфекция представляет собой сложный процесс, возникающий в организме человека в ответ на внедрение микроорганизмов и реализующийся местными и общими явлениями. По последним данным в мире ежегодно выполняется более 300 миллионов операций [1]. При этом по данным ряда авторов в среднем у 11% оперированных пациентов развивается инфекция области хирургического вмешательства, что повышает риск летальных осложнений и в несколько раз увеличивает стоимость лечения [2]. В связи с этим практикующему врачу важно не только знать микробиологический пейзаж хирургической инфекции в настоящее время, но и иметь в арсенале новые средства борьбы с современными возбудителями данного инфекционного осложнения. Грамотное применение таких средств будет способствовать сокращению времени пребывания пациентов в стационаре, уменьшать затраты на лечение и временную нетрудоспособность.

Выделяемые в настоящее время клинические патогенные штаммы бактерий являются, как правило, полиантибиотикорезистентными к традиционно применяемым антибиотикам. Именно поэтому чрезвычайно актуальным является вопрос разработки новых способов борьбы с данными микробами, в частности на основе использования наночастиц металлов.

Цель. Выявить наиболее часто встречающихся в настоящее время возбудителей хирургической инфекции и определить их чувствительность к наночастицам серебра.

Материалы и методы исследования. Были проанализированы результаты микробиологических посевов, взятых в хирургическом, ожоговом, травматологическом отделении № 3 и ОАРИТ УЗ «ГКБСМП г. Гродно» за 2021 год. У всех пациентов во время первичной хирургической обработки очага с подозрением на инфицирование до применения антибиотиков и антисептиков производился забор материала с соблюдением правил асептики и с использованием универсальных транспортных сред. После этого выполнялась транспортировка в микробиологическую лабораторию ГУ «Гродненский областной центр гигиены,

эпидемиологии и общественного здоровья», где осуществлялся посев материала, выделение и идентификация микроорганизма. Обработка полученных данных выполнялась с помощью статистического функционала программы Microsoft Excel.

После выявления наиболее часто встречающихся штаммов у трёх лидирующих видов были определены количественные характеристики антибактериального действия наночастиц серебра. Данные микроорганизмы были высеяны из гнойной раны хирургических пациентов УЗ «ГКБСМП г. Гродно». Микроорганизмы были идентифицированы на микробиологическом анализаторе Vitek 2 Compact фирмы «BioMerieux».

Количественные характеристики антибактериального действия оценивались путём определения минимальной бактерицидной и минимальной ингибирующей концентраций. Последние рассчитывались с использованием турбидиметрического метода разведений. С его помощью создавались различные концентрации изучаемой взвеси наночастиц в питательном бульоне. Микробиологическая часть работы осуществлялась в стерильных 96-луночных плоскодонных планшетах с крышкой. В первых лунках планшетов, объёмом 250 мкл каждая, помещалось 100 мкл золя наночастиц серебра, 5 мкл взвеси микроорганизмов в концентрации $7,5 \times 10^6$ КОЕ/мл и питательный бульон объёмом 95 мкл. Концентрация микроорганизмов контролировалась по стандарту мутности. В качестве питательного бульона использовался мясопептонный бульон Мюллера-Хинтона. В первой лунке планшета создавалась концентрация равная 1:2 от изначальной наночастиц серебра, в последующих лунках формировались концентрации 1:4; 1:8; 1:16; 1:32; 1:64; 1:128, 1:256. В качестве контроля использовались лунки с мясопептонным бульоном без микроорганизмов (отрицательный контроль), мясопептонным бульоном и взвесью микроорганизмов (положительный контроль). После заполнения лунок определялась оптическая плотность на фотометре опытной и контрольных групп. После инкубации в термостате при 37,0 °C в течение 24 часов повторно осуществлялось определение оптической плотности опытной и контрольных лунок. Для расчёта минимальной бактерицидной концентрации из опытных лунок без изменения оптической плотности осуществлялся посев на чашки Петри. Отсутствие роста после суточного культивирования в термостате свидетельствовало о достижении минимальной бактерицидной концентрации.

Результаты. За 2021 год всего было взято 377 образцов, в которых обнаружен рост микроорганизмов. Грамположительные и грамотрицательные аэробные микроорганизмы составили соответственно 50,1% и 47,2%, в 1,1% случаев высевались грибы рода *Candida*, в остальных –

анаэробы. Выполненный анализ показал, что 60,8% всех случаев хирургической инфекции была вызвана бактериями группы ESKAPE: *Enterococcus faecalis* (5%), *Staphylococcus aureus* (30,8%), *Klebsiella pneumonia* (8,2%), *Acinetobacter baumannii* (7,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (6,4%) и *Enterobacter cloacae* (2,7%). Как известно, эти шесть бактериальных патогенов являются наиболее вирулентными и устойчивыми к антибиотикам [3]. Таким образом, тройку наиболее часто высеваемых видов составили: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*.

В таблице 1 представлен результат определения минимальной ингибирующей и минимальной бактерицидной концентраций данных штаммов.

Таблица 1 – Результаты определения количественных характеристик антибактериального действия наночастиц серебра

Штамм микроорганизма	Минимальная ингибирующая концентрация наночастиц серебра, мкг/мл	Минимальная бактерицидная концентрация наночастиц серебра, мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i>	7,81	31,25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	31,25	62,50
<i>Acinetobacter baumannii</i>	15,63	31,25

Как видно из таблицы 1, наночастицы серебра являются эффективным средством борьбы с наиболее часто высеваемыми в настоящее время представителями группы ESKAPE, что говорит об их широких возможностях применения в обозримом будущем.

Следует подчеркнуть, что план эксперимента не предусматривал раскрытие механизма действия наночастиц серебра по отношению к изучаемым микробам. В то же время, по данным литературы, было выявлено, что данные наночастицы имеют повышенное сродство к атомам серы или фосфора, чем и можно объяснить наблюдаемый антибактериальный эффект. Однако касательно точек приложения наночастиц серебра на микробной клетке в настоящее время нет единого мнения и этот вопрос необходимо изучать дополнительно.

Выводы:

1. Минимальная ингибирующая концентрация наночастиц серебра по отношению к представителям группы ESKAPE составляет от 7,81 до 31,25 мкг/мл, а минимальная бактерицидная – от 31,25 до 62,50 мкг/мл.

2. Механизм противомикробного действия наночастиц серебра до настоящего времени детально не раскрыт и необходимо проведение дополнительных исследований.

3. Наночастицы серебра представляют собой достойную альтернативу традиционно применяемым антибиотикам у пациентов в случае полиантибиотикорезистентных штаммов.

Литература

1. Weiser, M. E. National identity within the national museum: subjectification within socialization / M. E. Weiser // Studies in philosophy and education. – 2015. – Vol. 34. – P. 385–402.
2. Worldwide incidence of surgical site infections in general surgical patients: A systematic review and meta-analysis of 488,594 patients / B. M. Gillespie [et al.] // International journal of surgery. – 2021. – Vol. 95. – P. 106136.
3. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review / M. S. Mulani [et al.] // Frontiers in microbiology. – 2019. – Vol. 10. – P. 539.

РОЛЬ СТЕАРОИЛЭТАНОЛАМИНА В ИЗМЕНЕНИИ ПАТТЕРОВ ПОХОДКИ ПРИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЛОКАДЕ GPR18, GPR55, PPRAa РЕЦЕПТОРОВ У КРЫС С ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ

Доронькина А.С.¹, Жаворонок И.П.¹, Богдан В.Г.²

¹Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси

²Отделение медицинских наук Национальной академии наук Беларуси

Актуальность. На протяжении последних двух десятилетий были получены убедительные экспериментальные свидетельства того, что амиды жирных кислот являются отдельным классом эндогенных сигнальных молекул. Они участвуют в модуляции высвобождения нейротрансмиттеров, функционирования клеточных энергетических систем и вовлечены в регуляцию различных процессов, включая боль и воспаление. Наиболее распространенным в организме представителем этого семейства липидов является стеароилэтанолламид (SEA). Его протекторное и антиноцицептивное действия доказаны. Нейропатия, артрит и другие травмы нижних конечностей, сопровождающиеся болевым синдромом, сказываются на походке, тогда как влияние SEA в этом аспекте не изучено [1].

Амиды жирных кислот способны взаимодействовать с рецепторами, относящимся к различным типам, например, с мембранными сопряженными с G-белком орфанными рецепторами, каннабиноидными рецепторами, а также ядерными рецепторами, активирующими пролиферацию пероксисом и ваниллоидными рецепторами первого типа.

Таким образом, данное исследование направлено на оценку роли мембранных рецепторов GPR18 и GPR55, а также ядерных PPAR α в реализации антиноцицептивных эффектов отраженных, на походке экспериментальных животных с периферической нейропатией после введения стеароилэтаноламида [3].

Цель работы: изучение влияния стеароилэтаноламида на параметры походки у крыс с экспериментальной периферической мононейропатией после фармакологической блокады GPR18, GPR55, PPAR α рецепторов.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 28 половозрелых крысах-самцах линии Wistar с массой тела 210–230 г. Экспериментальных животных содержали в помещениях вивария Института физиологии НАН Беларуси в стандартных условиях. Все манипуляции проведены в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в научных исследованиях. Протоколы экспериментов одобрены комиссией по биоэтике при Институте физиологии НАН Беларуси (протокол № 1 от 02.02.2022 г.) [2].

SEA (синтезирован в лаборатории химии липидов ИБОХ НАН Беларуси), PSB-CB5 (антагонист рецепторов GPR18) (Tocris, Великобритания), а GW6471 (антагонист рецепторов PPAR α) и O-1918 (антагонист рецепторов GPR55) (Caymanchemical, США). Вещества растворяли в смеси, состоящей из этанола, Твина 80 и апиrogenного физиологического раствора в соотношении 1:1:8. Введение одного из антагонистов соответствующих рецепторов осуществляли интраперитонеально на 7-е сут в дозе 1 мг/кг, а через 10 минут вводили SEA, в дозе 1,5 мг/кг. Животных разделили на следующие серии: 1-я серия (n=7) – нейропатия (НП) без лечения (контроль); 2-я серия (n=7) – НП+PSB-CB5+SEA; 3-я серия (n=7) – НП+GW6471+SEA; 4-я серия (n=7) – НП+O-1918+SEA.

Моделирование периферической нейропатии седалищного нерва осуществляли путем его тройного лигирования на уровне верхней трети бедра до трифуркации согласно методике G. J. Bennett et al.

Измерение параметров походки крыс выполнены до и на 1, 7, 14, 21-е сут после лигирования с помощью аппаратно-программного комплекса Catwalk TX (Noldus, Нидерланды). Для оценки походки были выбраны следующие параметры: интенсивность отпечатка (а.е.), длительность стойки (с), длина и ширина отпечатка (см), площадь отпечатка (см²), скорость переноса лапы (см/с), скорость пробежки (см/с). Следует отметить, что на 7-е сут после операции во всех экспериментальных группах перечисленные выше показатели регистрировали дважды: до и через 60 мин после внутрибрюшинного введения экспериментальных субстанций.

Статистическую и графическую обработку данных осуществляли с помощью пакетов программ Origin Pro 9.1 (Origin Lab Corp., США) и Statistica 10.0 (Stat soft, Россия). Проверку гипотезы о нормальном распределении количественных показателей осуществляли по критерию Шапиро–Уилка ($p < 0,05$). Анализ статистической значимости количественных признаков определяли с помощью непараметрических тестов: Уилкоксона для зависимых и Манна-Уитни для независимых выборок в парных сравнениях ($p < 0,05$). Данные представлены в виде медианы (Me) и интервального размаха с указанием 25-го и 75-го перцентилей.

Результаты. В ходе исследования установлено, что внутрибрюшинное введение SEA (1,5 мг/кг) на фоне фармакологической блокады GPR18 либо GPR55 рецепторов путем инъекции соответствующих антагонистов в дозе 1 мг/кг, не приводило к статистически значимым изменениям значений параметров походки, а именно длины, ширины, площади, интенсивности отпечатка, а также скорости переноса ипсилатеральной конечности.

Предварительная инъекция GW6471 (антагонист рецепторов PPAR α) с последующим введением SEA вызывала статистически значимое увеличение площади отпечатка ипсилатеральной конечности на 31,3%; с 0,8 (0,7; 0,8) см² до 1,1 (0,8; 1,2) см². При этом восстановления площади отпечатка до исходного уровня не происходило ($p = 0,04$). В то же время значения показателя скорости переноса ипсилатеральной конечности повышались на 23,2%; с 85,0 (71,4; 89,6) см/с до 102,1 (95,9; 106,4) см/с; $p = 0,045$ по сравнению со значениями до введения, а интенсивность отпечатка на 23,1% (с 145,4 (134,1; 174,3) до 199,5 (186,6; 202,3) ($p = 0,05$), схожая динамика была отмечена при анализе длины (на 29,3%; с 1,6 (1,4; 1,8) см до 2,0 (1,9; 2,1) см; $p = 0,001$) и ширины (на 36,2%; с 1,3 (1,3; 1,4) см до 1,9 (1,8; 1,9) см; $p = 0,02$) отпечатка конечности. Также было зафиксировано статистически значимое снижение фазы стойка на 30,3%; с 0,8 (0,7; 0,8) до 1,1 (0,8; 1,22); $p = 0,045$.

Выводы. У крыс с периферической нейропатией после введения SEA при условии блокады рецепторов GPR18 или GPR55 статистически значимых различий паттернов походки получено не было.

Инъекция SEA животным с блокадой рецепторов PPAR α , вызывала достоверные изменения значений исследуемых параметров походки, а именно ширины, длины, площади отпечатка и скорости переноса ипсилатеральной конечности, что также косвенно указывает на наличие обезболивающего эффекта при инактивации ядерных рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом.

Таким образом, протекторное действие при введении SEA на фоне блокады PPAR α ядерных рецепторов возможно происходит через связывание с PPAR γ и возможным вовлечением других рецепторных систем, отличных от PPARs, орфанных, каннабиноидных и ванилоидных рецепторов, а также может быть опосредовано так называемым эффектом «свиты» (передача сигналов с участием анандамида).

Литература

1. Влияние амидов жирных кислот с этаноламином и глицином на ноцицептивные реакции и параметры походки у крыс в норме и с экспериментальной периферической мононейропатией / А. С. Доронькина, А. Л. Михальчук, С. В. Губкин [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 364–374.
2. Об утверждении ветеринарно-санитарных правил по приему, уходу и вскрытию подопытных животных в вивариях научно-исследовательских институтов, станциях, лабораториях, учебных заведениях, а также в питомниках [Электронный ресурс]: постановление Министерства сельского хозяйства и продовольствия Респ. Беларусь, 21 мая 2010 г., № 36. Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=W210p0118>. – Дата доступа: 22.12.2022.
3. Okine, B. N. PPARs and pain / B. N. Okine, J. C. Gaspar, D. P. Fin // Journal of Pharmacology. – 2019. – № 176. – P. 1421–1442.

АССОЦИАЦИЯ ЭТИОЛОГИИ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ

Дорошевич К.Н., Калинин А.Л., Михайлова Е.И.,
Трофимова Н.В., Сенникова А.В.,
Першенкова О.С., Мирге М.Н.

Гомельский государственный медицинский университет

Актуальность. Цирроз печени (ЦП) – полиэтиологическое заболевание, характеризующееся хроническим, прогрессирующим течением, протекающее с поражением паренхиматозной и интерстициальной тканей органа на фоне некроза гепатоцитов с последующей узловой регенерацией и диффузным разрастанием соединительной ткани, что приводит к нарушению архитектоники органа и развитию его функциональной недостаточности [1].

В Республике Беларусь ежегодно ЦП диагностируется в среднем у 1,5 тысяч человек. Данное заболевание занимает третье место по приросту смертности, которая встречается в 35 случаях на 100 тысяч населения [2, 3].

Цель. Целью исследования является изучение клинико-лабораторных особенностей пациентов с ЦП в зависимости от этиологии и класса тяжести по Чайлд-Пью.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ историй болезней 333 пациентов с ЦП, прошедших лечение в «Гомельской областной клинической больнице» и «Гомельском областном клиническом госпитале инвалидов Отечественной войны» за период 2019-2022 гг. Медиана возраста пациентов соответствовала 55,0 лет ($q^{25}=45$; $q^{75}=62$). Диагноз ЦП выставлялся в соответствии с клиническими данными, результатами лабораторных и инструментальных методов обследования.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Statistica 7.0. Количественные признаки обрабатывались с использованием непараметрических критериев – медианы (М) и квартилей (q^{25} , q^{75}). Достоверность различий оценивалась с помощью апостериорной процедуры множественного сравнения с использованием для качественных признаков – критерия хи-квадрат (χ^2), для количественных признаков – критерия Крускала-Уоллиса (H). Различия между сравниваемыми группами считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Среди обследованных пациентов с ЦП класс тяжести А по Чайлд-Пью выставлен у 70 (21,02%) человек, класс тяжести В и С – у 176 (52,85%) и 87 (26,13%) пациентов, соответственно, из которых 162 (48,65%) пациента были женского и 171 (51,35%) – мужского пола. В зависимости от этиологического фактора алкогольный ЦП имел место у 45 человек (13,51%), вирусный у 29 человек (8,71%), смешанный у 63 человека (18,92%) и другой у 196 человек (58,86%).

Около половины пациентов с ЦП класса А по Чайлд-Пью (47 человек, 67,14%) жаловались на боли и дискомфорт в эпигастрии и правом подреберье. Несколько реже отмечался диспепсический (32 пациента, 45,71%) и астеновегетативный (29 пациентов, 41,43%) синдромы. В небольшом количестве случаев обнаруживался зуд кожных покровов, который расценивался как результат холестаза (5 человек, 7,14%). Среди лабораторных показателей у пациентов с ЦП класса А по Чайлд-Пью повышение уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) отмечалось у 25 (35,71%) пациентов, аспартатаминотрансферазы (АсАТ) – у 34 (48,57%) человек. Гипербилирубинемия имела место у 27 (38,57%) пациентов, протромбиновый индекс (ПТИ) был снижен у 49 (70,0%) пациентов. Анемия различной степени тяжести обнаружена у 13 (18,57%) человек, ускорение СОЭ – у 38 (54,29%) человек.

Среди пациентов с ЦП класса тяжести В по Чайлд-Пью количество пациентов с алкогольной этиологией ЦП составило 23 (13,07%) человека, вирусной – 14 (7,95%) человек, другой – 128 (72,73%) и смешанной – 11 (6,25%) человек. Клиническая картина в данной группе пациентов в большинстве случаев проявлялась диспепсическим и астено-вегетативным синдромами – у 124 (70,45%) и 121 (68,75%) человека соответственно. Отёчно-асцитический синдром разной степени выраженности имел место у 62 (35,23%) человек. В меньшей степени отмечался кожно-желтушный синдром (55 человек, 31,25%).

При исследовании лабораторных показателей повышение уровня АЛАТ отмечено у 48 (27,27%) пациентов, АсАТ – у 119 (67,61%) человек. Гипербилирубинемия зарегистрирована у 116 (65,91%) пациентов, ПТИ был снижен у 146 пациентов из 176 (82,95%). Анемия различной степени тяжести была обнаружена у 97 (55,11%) человек, ускорение СОЭ – у 106 (60,23%) человек.

Среди пациентов с классом тяжести С по Чайлд-Пью количество пациентов с алкогольной этиологией ЦП составило 16 (18,39%) человека, вирусной – 10 (11,49%) человек, другой – 12 (13,79%) и смешанной – 49 (56,32%) человек.

Клиническая картина в половине случаев проявлялась астено-вегетативным синдромом (52 пациента, 59,77%). В меньшей степени отмечался отёчно-асцитический, кожно-желтушный и диспепсический синдромы – у 38 (43,68%), 37 (42,53%) и 37 (42,53%) человек соответственно. У 37 (42,53%) человек отмечалась желтуха разной степени выраженности. В немногочисленных случаях встречался зуд кожных покровов, который расценивался как результат холестаза (у 4 человек, 4,59%).

У пациентов с ЦП класса С по Чайлд-Пью повышение уровня АЛАТ выявлено у 30 (34,48%) пациентов, АсАТ – у 58 (66,67%) человек. Повышение уровня ГГТП обнаружено у 41 (47,13%) пациента. Гипербилирубинемия имела место у 74 (85,06%) человек, пониженный уровень ПТИ – у 77 (88,51%) пациентов. Анемия различной степени тяжести была установлена у 62 (71,26%) человек, ускорение СОЭ – у 36 (41,38%) пациентов.

В результате апостериорного сравнения групп 1-4 между собой статистически значимых различий в клинической картине ЦП А, В и С классов по Чайлд-Пью выявлено не было ($p > 0,05$). Данный факт доказывает, что ни клиническая картина, ни лабораторные показатели не позволяют четко дифференцировать ЦП по этиологии вне зависимости от класса тяжести по Чайлд-Пью. Исключение составляет алкогольный

ЦП, который можно отличить от вирусного поражения печени по более высоким уровням гамма-глутамилтранспептидазы ($Me=197,5$; $q^{25}=161,5$; $q^{75}=273,5$ для А класса; $Me=307$; $q^{25}=199$; $q^{75}=507$ для В класса; $Me=105$; $q^{25}=50$; $q^{75}=211$ для С класса; $H=14,93$; $p=0,0006$), АСТ ($Me=73$; $q^{25}=56$; $q^{75}=77$ для А класса; $Me=83$; $q^{25}=54$; $q^{75}=156,5$ для В класса; $Me=110$; $q^{25}=84$; $q^{75}=176$ для С класса; $H=14,72$; $p=0,0006$) и коэффициенту де Ритиса ($Me=1,77$; $q^{25}=1,10$; $q^{75}=2,03$ для А класса; $Me=2,15$; $q^{25}=1,79$; $q^{75}=3,15$ для В класса; $Me=2,27$; $q^{25}=1,79$; $q^{75}=2,98$ для С класса; $H=12,62$; $p=0,002$), а также более значительной гипербилирубинемии ($Me=23,75$; $q^{25}=16,6$; $q^{75}=36,1$ для А класса; $Me=63,55$; $q^{25}=30,95$; $q^{75}=86,55$ для В класса; $Me=209,7$; $q^{25}=56,9$; $q^{75}=424,8$ для С класса; $H=8,97$; $p=0,01$) на поздних стадиях развития заболевания.

Выводы. Проведенное исследование показало, что ни клиническая картина, ни лабораторные показатели не позволяют четко дифференцировать ЦП по этиологии вне зависимости от класса тяжести по Чайлд-Пью. Исключение составляет алкогольный ЦП, который можно отличить от вирусного поражения печени по более высоким уровням ГГТП, АСТ и коэффициенту де Ритиса, а также более значительной гипербилирубинемии на поздних стадиях развития заболевания. Следует отметить, что специфический вид лица и окраска кожи, наличие контрактура Дюпюитрена и сосудистых звёздочек, характерные для алкогольного ЦП, не всегда отмечаются при объективном осмотре пациентов, что затрудняет этиологическую верификацию заболевания.

Литература

1. Светова, Э. В. Возможности помощи больным с циррозом печени, осложненным портальной гипертензией / Э. В. Светова, Н. Г. Сапронова, И. И. Кательницкий // Медицинский вестник Юга России. – 2018. – Том 9, № 1. – С. 6–16.
2. Мироненко, Е. С. Особенности клинико-лабораторных показателей у пациентов с циррозом печени / Е. С. Мироненко // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сборник научных статей XIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых, Гомель, 6-7 мая 2021 г. – Т. 8. – С. 126–129.
3. Осипов, Б. Б. Трансплантация мезенхимальных стволовых клеток в комбинации с озонотерапией в лечении экспериментального цирроза печени / Б. Б. Осипов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2018. – Том 17, № 1. – С. 81–90.

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА МЕЛАТОНИНА НА ТЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Дорошкевич И.П.¹, Давыдчик Э.В.¹,
Курбат М.Н.¹, Казак И.С.², Лукьянчук Е.М.²,
Пищик Е.Ф.², Поделинская В.М.¹

¹Гродненский государственный медицинский университет

²Гродненская университетская клиника

Актуальность. Мелатонин – стабильный и недорогой безрецептурный препарат, в целом эффективный как для кратковременного, так и для длительного применения, демонстрирует очень высокий профиль безопасности. В настоящее время он зарекомендовал себя как потенциальное лекарство для лечения нарушений сна, способствующее улучшению качества сна, инициации засыпания, оказывающее влияние на регуляцию цикла «сон-бодрствование». В организме гормон мелатонин синтезируется шишковидной железой и вырабатывается в митохондриях всех органов, играя ключевую роль в разных физиологических процессах. Его основная функция – передача информации о циркадном цикле и регуляция циркадного ритма, он также принимает активное участие в окислительных процессах, процессах апоптоза, иммунных реакциях. В эпоху пандемии COVID-19 высказано предположение о действии мелатонина как непрямого ингибитора связи рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 с SARS-Cov-2, проявляющего антиоксидантное и профилактическое действие в отношении инфекции COVID-19 [1, 2, 3].

Цель исследования. Оценить течение инфекции COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа, не вакцинированных против COVID-19, в зависимости от приема мелатонина.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 43 пациента с СД 2-го типа и инфекцией COVID-19. Группу 1 (n=18) составили пациенты, принимающие мелатонин в суточной дозировке 3-6 мг/сутки. В группу 2 (n=25) вошли пациенты без анамнеза приема мелатонина. Всем участникам исследования выполнено исследование гликированного гемоглобина (HbA1c), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), ферритина, Д-димера, среднее значение гликемии (СрГл), общего анализа крови. Выполнена оценка насыщения крови кислородом (SpO₂), оценка поражения легочной ткани по результатам компьютерной томографии (КТ).

Результаты исследования. В исследование включены пациенты сопоставимы по полу и возрасту. Стаж СД 2-го типа в группе 1 составил 10,0 [9,0; 12,0] лет, в группе 2 – 9,0 [8,0; 11,0] лет, $p=0,034$; индекс массы тела достоверно не различался в группах 1 и 2 (34,5 [32,0; 35,1] кг/м² против 35,6 [32,0; 37,1] кг/м²), $p>0,05$.

На момент поступления в стационар установлено, что у пациентов группы 1 значение HbA1c составило 7,5 [7,0; 8,1] % против 8,1 [7,9; 9,0] %, $p=0,021$, что свидетельствует о недостижении целевых значений HbA1c в группе 2. СрГл в группе 1 – 8,0 [7,0; 10,0] ммоль/л, в группе 2 – 10,1 [9,8; 10,8] ммоль/л, $p=0,021$. Нами также выявлено, что у пациентов в группе 1 отмечаются достоверные более низкие значения лабораторных маркеров воспаления. Так, СРБ в группе 1 в 1,8 раза меньше значения в группе 2 (35,3 [29,0; 39,7] мг/л против 63,0 [44,0; 53,7] мг/л, $p=0,002$); значение ИЛ-6 в группе 1 составило 16,0 [45,0; 67,0] пг/мл, что в 2 раза больше значения в группе 2 – 32,5 [18,0; 27,0] пг/мл, $p=0,021$. Показатель ферритина составил 278,0 [250,0; 310,0] нг/мл в группе 1, в группе 2 – 414,0 [405,0; 615,0] нг/мл, $p=0,001$. Достоверных различий не получено между группами 1 и 2 при анализе следующих показателей ($p>0,05$): Д-димеры (661,0 [450,0; 699,0] нг/мл против 790,0 [660,0; 823,0] нг/мл; значение эритроцитов $4,15 [3,9; 4,0] \times 10^{12}/л$ против $4,17 [4,19; 5,2] \times 10^{12}/л$; гемоглобином 121,0 [117,0; 124,0] г/л против 118,0 [114,0; 122,0] г/л; значением уровня лейкоцитов $4,9 [3,8; 5,2] \times 10^{12}/л$ против $5,7 [3,5; 10,0] \times 10^{12}/л$; лимфоцитов 10,0 [10,0; 17,0] % против 12,0 [10,0; 16,0]%; нейтрофилов палочкоядерных 6,0 [5,0; 7,0] % против 7,0 [5,0; 9,0]%).

По данным КТ исследования установлена интерстициальная пневмония в группах сравнения. Так, поражения легочной ткани составили 35% [25,0; 45,0] в группе 1, в группе 2 – 45,0 [40,0; 65,0] %, $p=0,042$. Среднее значение SpO₂ в группе 1 – 95% [93,0; 96,0], в группе 2 – 92% [90,0; 95,0], $p=0,043$.

Нами также установлена корреляционная зависимость в группе 1 между дозой мелатонина и СРБ ($r=-0,603$), ИЛ-6 ($r=-0,754$), длительностью госпитализации ($r=-0,501$).

Выводы. Пациенты с СД 2-го типа и COVID-19, использовавшие в терапии инсомнии мелатонин, на момент госпитализации в стационар по причине развития пневмонии, вызванной SARS-Cov-2, имели достоверно низкие значения ИЛ-6, ферритина, СРБ, а также наименьший процент повреждения легочной ткани по данным КТ легких.

Литература

1. Melatonin interferes with COVID-19 at several distinct ROS-related steps / G. C. Olivia [et al.] // Journal of Inorganic Biochemistry. – 2021. – Vol. 223. – P. 111546.

2. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? / A. Shneider [et al.] // International Reviews of Immunology. – 2020. – Vol. 39(4). – P. 153–162.

3. The safety and efficacy of melatonin in the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis / X. Ch. Wang [et al.] // Medicine. 2020. – Vol. 101(39). – P. 30874.

ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЛОКАДЫ КАННАБИНОДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ 2-ГО ТИПА НА АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫЕ СВОЙСТВА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИИ

Ерофеева А.-М. В.

Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси

Актуальность. Мезенхимальные стволовые клетки жировой ткани (МСК ЖТ), не зависимо от способа введения, ослабляют болевые ощущения при периферической нейропатии. Наиболее выраженное антиноцицептивное действие МСК ЖТ отмечено при их локальной трансплантации в область повреждения нерва [1]. Механизмы анальгетического эффекта МСК ЖТ не до конца ясны. Предполагается, что реализация анальгезирующего действия МСК осуществляется в том числе через каннабиноидный рецептор 2-го типа (CB₂), который с одной стороны участвует в поддержании жизнеспособности и миграционной активности стволовых клеток, а с другой – является компонентом антиноцицептивной системы в периферических тканях [2].

Цель. Провести сравнительное исследование влияния фармакологической блокады CB₂-рецепторов на мембранах стволовых клеток и в окружающих седалищный нерв тканях задней лапы крыс на антиноцицептивный эффект при трансплантации МСК ЖТ в модели периферической нейропатии.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на 48 крысах-самцах Wistar с исходной массой 180-200 г. Модель нейропатии (НП) седалищного нерва формировали путем его аксотомии в левой задней конечности согласно ранее описанной методике [3]. Экспериментальных животных разделили на группы: первая – крысы с НП без лечения (n=10); вторая – крысы с НП и локальной трансплантацией аллогенных МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг (n=10); третья – крысы с НП и локальной трансплантацией МСК ЖТ после локального введения

антагониста CB_2 рецепторов AM630 (Sigma, США) в дозе 100 мкг/кг ($n=10$); четвертая – крысы с НП и локальной трансплантацией МСК ЖТ, инкубированных с AM630 (2 μ М, 24ч) ($n=10$) и пятая – крысы с ложной операцией ($n=8$). Протокол исследования одобрен комиссией по биоэтике при Институте физиологии НАН Беларуси (протокол № 1 от 2 февраля 2022 г.).

Антиноцицептивный эффект оценивали по порогу ноцицептивной реакции (ПНР) на механический стимул (тест Рэндалла-Селитто), латентному периоду ноцицептивной реакции (ЛПНР) на термический стимул (тест «Горячая пластина»), а также путем детального анализа походки с помощью аппаратно-программного комплекса CatWalk XT 10.6 (Noldus, Голландия) с определением функционального седалищного индекса (ФСИ). Измерения проводили еженедельно в течение 28 суток.

Статистический анализ данных проводили с использованием дисперсионного анализа повторных измерений (repeated-measures ANOVA) с последующими апостериорными сравнениями. Различия считали за статистически значимые при $p<0,05$.

Результаты. Моделирование НП у крыс вызывало развитие механической и термической гипералгезии к 7-м суткам исследования, о чем свидетельствовало снижение ПНР на 35,5% и ЛПНР на 34,3% ($p<0,01$ по сравнению со значением на 0-е сутки). Данные изменения сохранялись по 28-е сутки включительно.

Нарушения параметров походки отмечены уже с 7-х суток исследования и характеризовались выраженным уменьшением ФСИ (в 2,3 раза по сравнению с данными на 0-е сутки), а также сокращением длительности фазы опоры ипсилатеральной конечности (на 9,8%, $p<0,05$) и ее рабочего цикла (на 4,9%, $p<0,05$). Вместе с тем длительность фазы опоры ипсилатеральной конечности, и ее рабочий цикл восстанавливались в данной группе уже к 21-м суткам. На 28-е сутки отмечено снижение площади отпечатка (на 20,9%, $p<0,005$), площади максимального контакта (на 21,4%, $p<0,05$), а также максимальной (на 16,5%, $p<0,005$) и средней (7,8%, $p<0,05$) интенсивности отпечатка травмированной конечности. В случае крыс с ложной операцией, не отмечено статистически значимых различий ПНР и ЛПНР, а также изучаемых параметров походки на протяжении исследования.

Трансплантация аллогенных МСК ЖТ в дозе 1×10^6 клеток/кг приводила к восстановлению показателей ПНР и ЛПНР к 21-м суткам исследования ($p>0,05$ по сравнению со значениями до моделирования НП); по сравнению с группой животных с НП без лечения ПНР увеличился на 53,5% ($p<0,001$), ЛПНР – на 54,3% ($p<0,001$). Кроме того, введение МСК ЖТ возвращало к исходному уровню динамические параметры

походки и ФСИ к 14-м суткам исследования, а также отменяла вызванные перерезкой нерва изменения площади и интенсивности отпечатка травмированной конечности.

На 7-е сутки эксперимента после локального введения антагониста СВ₂ рецепторов АМ630 в область аксотомии седалищного нерва статистически значимых изменений показателей ПНР и ЛПНР не отмечено. Однако при инъекции АМ630 за 30 минут до трансплантации МСК ЖТ, начиная с 21-х суток после аксотомии, отмечено статистически значимое снижение ПНР по сравнению с данными на 0-е сутки на 15,6% ($p < 0,001$), ЛПНР – на 39,3% ($p < 0,001$), ширины и площади отпечатка (на 8,8% и 14,4% соответственно, $p < 0,05$), а также площади максимального контакта травмированной конечности (на 14,6%, $p < 0,05$). Кроме того, в данной группе не наблюдали восстановления длительности опоры ипсилатеральной конечности и ее рабочего цикла на протяжении исследования.

Трансплантация МСК ЖТ, преинкубированных с АМ630, сопровождалась аналогичными изменениями ПНР и ЛПНР: оба параметра на 21-е сутки были статистически значимо ниже таковых у крыс, получивших только МСК ЖТ на 8,3% ($p < 0,05$) и 18,5% ($p < 0,001$) соответственно. Вместе с тем, введение АМ630-преинкубированных МСК ЖТ способствовало восстановлению длительности фазы опоры и рабочего цикла травмированной конечности и отменяло уменьшение площади и интенсивности отпечатков к 14-м суткам исследования и далее. Возврат значений ФСИ к исходному уровню в данной группе отмечали лишь к 21-м суткам исследования.

Выводы. Таким образом, фармакологическая блокада СВ₂ рецепторов как в тканях в области аксотомии седалищного нерва, так и на МСК ЖТ приводит к ослаблению анальгетического действия последних. При этом блокада СВ₂ рецепторов в области повреждения нерва индуцирует более выраженное снижение антиноцицептивного эффекта МСК ЖТ. Для изучения влияния фармакологической блокады СВ₂ рецепторов на репаративные эффекты МСК ЖТ, а также на длительность вызываемых клеточной трансплантацией эффектов проводятся дальнейшие исследования.

Литература

1. Huh, Y. Neuroinflammation, bone marrow stem cells, and chronic pain / Y. Huh, R. R. Ji, G. Chen // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – Vol. 8, № 1014. – P. 1–9.
2. Up-regulation of immunomodulatory effects of mouse bone-marrow derived mesenchymal stem cells by tetrahydrocannabinol pre-treatment involving cannabinoid receptor CB2 / J. Xie [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, № 6. – P. 6436–6447.
3. Оценка антиноцицептивного действия мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани при экспериментальной периферической нейропатической боли / А.-М. В. Ерофеева [и др.] // *Новости хирургии*. – 2021. – Т. 29, № 5. – С. 527–534.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ 4-КАПРИЛАМИДОФЕНОКСИУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И ПАРАЦЕТАМОЛА НА ТЕМПЕРАТУРУ ТЕЛА КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛИХОРАДКЕ

Жаворонок И.П.

Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси

Актуальность. Парацетамол (производное пара-аминофенола) в настоящее время широко применяется в качестве жаропонижающего и болеутоляющего средства, эффекты которого реализуются за счет ингибирования активности фермента циклооксигеназы (ЦОГ1 и ЦОГ2), ответственной за синтез противовоспалительных медиаторов простагландинов [1]. Вместе с этим имеются данные о наличии гепато- и нефротоксического действия у данного лекарственного средства из-за образования токсичного метаболита N-ацетил-пара-бензохинонимина. В связи с этим структуру парацетамола или его химических предшественников пытаются модифицировать путем введения остатков жирных кислот и аминокислот [1]. Предполагается, что такая модификация структуры может усилить не только антипиретические и анальгетические свойства полученных соединений, но и повысить их противовоспалительный потенциал [1].

Цель. Изучить антипиретическое действие и побочные эффекты новой производной парацетамола 4-каприламидофеноксиуксусной кислоты.

Материалы и методы исследования. Исследование проводили на крысах-самцах Wistar, одного возраста и массой 200-250 г. Все работы с экспериментальными животными выполнены с соблюдением законодательства, принципов биоэтики и в соответствии с международными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных. Количество и численный состав групп являются адекватными и соответствуют государственным и международным стандартам качества планирования и проведения исследований на животных [2].

Исследуемые вещества: синтез и характеристика с использованием физико-химических методов (спектроскопия ядерного магнитного резонанса, инфракрасная спектроскопия, масс-спектрометрия) N-(4-гидроксифенил)-ацетамида (парацетамола) и 4-каприламидофеноксиуксусной кислоты (4-КАФУК) осуществляли сотрудники ГНУ «Институт биорганической химии Национальной академии наук Беларуси».

Для моделирования лихорадочного ответа в эксперименте использовали липополисахарид *Escherichia coli* (ЛПС *E. coli*, 0111:B4, Sigma-Aldrich, USA) – мощный активатор иммунитета, который наиболее часто

используется для моделирования системной инфекции и воспаления и характеризуется зависимостью от дозы. Лихорадка, вызванная внутрибрюшинным или внутривенным введением ЛПС *E. coli* в дозе 10–100 мкг/кг (в зависимости от способа введения – внутривенно или внутрибрюшинно), характеризуется полифазностью. Первые три фазы лихорадочного ответа идентифицированы, их температурные пики в среднем приходятся на 60-, 120- и 300-ю мин после инъекции ЛПС *E. coli*. Системное введение более высоких доз ЛПС *E. coli* приводит к развитию гипотермии, а зачастую и септического шока.

В проведенных исследованиях внутривенное введение ЛПС *E. coli* в дозе 50 мкг/кг приводило к развитию фебрильного ответа, характеризующегося полифазностью и согласующегося с общепринятой моделью [3].

Измерение глубокой температуры тела. Предварительно в течение недели животных приучали к условиям эксперимента во избежание вызванных стрессом изменений температуры. В ходе эксперимента боксы с животными помещали в термокамеру, температуру которой постоянно поддерживали на уровне 29,5–30,0 °С, что соответствовало диапазону термонеutralности для крыс. Соответствие температуры в термокамере условию термонеutralности контролировали с помощью медь-константановых термопар (World Precision Instruments, Inc., USA), расположенных в полости камеры и на коже основания хвоста крыс.

Тот же тип термопар (медь-константановые) использовали и для измерения температуры в толстой кишке животных. Рабочий спай одной термопары, предварительно смазанный вазелиновым маслом, через прямую кишку вводили в толстый кишечник на глубину 7 см от ануса. Регистрацию глубокой и кожной температуры тела проводили с помощью аппаратно-программного комплекса Pico (Pico, UK). Указанные параметры регистрировали каждые 5 мин в течение 20 мин до инъекции веществ и в течение 260 мин после проведенных манипуляций.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программных пакетов STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel (Microsoft Corp., США).

Результаты. Согласно полученным данным в группе контрольных животных, которым внутривенно вводили апиrogenный изотонический раствор хлорида натрия (АФР) (0,9%) не было установлено достоверных ($p > 0,05$) изменений глубокой ($T_{гт}$) и кожной ($T_{к}$) температуры тела, а также разницы (до и после внутривенного введения АФР) температур (δ , °С) на протяжении всего времени регистрации. $T_{гт}$ экспериментальных животных контрольной группы варьировала в диапазоне $37,88 \pm 0,14$ °С, $T_{к}$ изменялась в среднем на $0,24 \pm 0,10$ °С, что не выходило за пределы значений нормы для крыс.

Внутривенное введение ЛПС *E. coli* в дозе 50 мкг/кг экспериментальным животным (крысам) вызывало развитие полифазного фебрильного ответа. Пик I фазы наблюдали через 10 мин после инъекции ЛПС *E. coli*, отмечали достоверный ($p < 0,05$) подъем (в среднем на $0,85^{\circ}\text{C}$ по сравнению с фоновыми значениями) глубокой температуры тела ($T_{\text{гт(I)}}$) до $38,55 \pm 0,08^{\circ}\text{C}$. Пик II фазы регистрировали на 160 мин мониторинга: увеличение $T_{\text{гт(II)}}$ до $38,57 \pm 0,23^{\circ}\text{C}$ (в среднем на $0,88^{\circ}\text{C}$ по сравнению с фоновыми значениями) ($P < 0,05$). В процессе мониторинга также отмечали фазное снижение кожной температуры ($T_{\text{к}}$) у экспериментальных животных, что свидетельствует о происходящей вазоконстрикции в соответствующие фазы подъема $T_{\text{гт}}$. А такое изменение температур в свою очередь является подтверждением развития фебрильной реакции организма в ответ на введенный эндотоксин.

Интрагастральное введение парацетамола в дозе 80 мг/кг с последующей (через 40 мин) внутривенной инъекцией ЛПС *E. coli* в дозе 50 мкг/кг значительно ослабляло развитие фебрильного ответа у экспериментальных животных. В период I фазы лихорадки (через 10 мин после введения ЛПС *E. coli*) регистрировали подъем $T_{\text{гт(I)}}$ в среднем на $0,34^{\circ}\text{C}$ выше фоновых значений. Развитие II фазы лихорадочной реакции зарегистрировано не было. Начиная с 100-й мин (60 мин после введения ЛПС) мониторинга продолжали регистрировать снижение $T_{\text{гт}}$ в среднем на $0,23 \pm 0,02^{\circ}\text{C}$ ниже фоновых значений. С 245-й мин мониторинга температура тела экспериментальных животных возвращалась к показателям фона.

Интрагастральное введение 4КАФУК в дозе 150 мг/кг с последующей (через 40 мин) внутривенной инъекцией ЛПС *E. coli* в дозе 50 мкг/кг по аналогии с парацетамолом оказывало антипиретическое действие. В период I фазы лихорадки (через 10 мин после введения ЛПС *E. coli*) регистрировали подъем $T_{\text{гт(I)}}$ в среднем на $0,29^{\circ}\text{C}$ выше фоновых значений. В период развития II фазы лихорадочной реакции регистрировали подъем $T_{\text{гт(II)}}$ в среднем на $0,28^{\circ}\text{C}$. Начиная со 160-й мин мониторинга температура тела экспериментальных животных возвращалась к показателям фона.

Выводы. Таким образом, представленные результаты позволяют заключить, что введенная экспериментальным животным интрагастрально 4КАФУК в дозе 150 мг/кг оказывает модулирующее действие на терморегуляторные реакции, которые по выраженности эффектов подобны действию парацетамола в терапевтической дозе. При этом выраженных изменений в гематологических показателях крови, а также морфологической картины внутренних органов у крыс после приёма 4КАФУК в дозе 150 мг/кг не установлено.

Результаты экспериментального исследования получены при работе в рамках проекта БРФФИ М22-039 от 04.05.2022 «Сравнительная оценка влияния новых модификаций химической структуры производных пара-аминофенола и пара-аминобензойной кислоты на воспалительный процесс».

Литература

1. Paracetamol analogues conjugated by FAAH induce TRPV1-mediated antinociception without causing acute liver toxicity / J. L. A. Nilsson [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry – 2021. – Vol. 213. – P. 113042–113054.
2. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – P. 52.
3. Thermoregulatory responses to lipopolysaccharide in the mouse: dependence on the dose and ambient temperature / A. Y. Rudaya [et al.] // American J. of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology – 2005. – Vol. 289, № 5. – P. 1244–1252.

СИСТЕМА ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ КАК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ КОРРЕКЦИИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ДИСБАЛАНСА

Зинчук В.В., Билецкая Е.С.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Для клинической практики имеет огромное значение поиск средств, усиливающих антиоксидантный потенциал организма. Сероводород (H_2S), участвует в регуляции окислительно-восстановительного баланса клетки. Снижение его синтеза сопровождается интенсивным образованием активных форм кислорода, ростом параметров перекисного окисления липидов, а введение доноров H_2S подавляет развитие окислительного стресса и предотвращает функциональные нарушения [1]. Данный газотрансмиттер активирует антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза [2]. Однако роль системы газотрансмиттеров в регуляции прооксидантно-антиоксидантного баланса остаётся недостаточно изученной.

Цель. Оценить вклад системы газотрансмиттеров как потенциальной фармакологической мишени для коррекции прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса.

Материалы и методы исследования. Опыты были выполнены на образцах крови, забранных от белых крыс-самцов массой 250-300 г,

предварительно содержащихся в стандартных условиях вивария, проводились эксперименты *in vitro*. В качестве модели окислительного стресса использовалось введение озона.

Образцы крови были разделены на 5 аликвот по 3 мл. К аликвотам добавляли озонированный изотонический раствор хлорида натрия (с концентрацией O_3 6 мг/л) в объеме 1 мл (в 1-ю без озонирования) и 0,1 мл растворов, содержащих газотрансмиттеры (в 3-ю – гидросульфид натрия, NaHS), в 4-ю – комбинация нитроглицерина и гидросульфида натрия, в 5-ю – необратимый ингибитор фермента цистатионин-гамма-лиазы – DL-пропаргилглицин (PAG, Chem-Impex International) и изотонический раствор хлорида натрия (в 1-ю, 2-ю), после чего пробы перемешивались. Время инкубации составляло 60 минут. Изотонический раствор хлорида натрия барботировался озono-кислородной смесью, которая создавалась озонотерапевтической установкой УОТА-60-01-Медозон (Россия).

Оценку процессов свободнорадикального окисления производили по концентрации первичных и промежуточных продуктов перекисного окисления липидов в эритроцитарной массе: диеновые конъюгаты (ДК), малоновый диальдегид (МДА) соответственно. Выявляли концентрацию ДК по интенсивности поглощения липидным экстрактом монокроматического светового потока в области спектра 232–234 нм, свойственного для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов. Оптическую плотность измеряли на спектрофлуориметре СМ 2203 «Солар» (Беларусь) при длине волны 233 нм по отношению к контролю. Уровень МДА определяли по взаимодействию с 2-тиобарбитуровой кислотой, которая в кислой среде при высокой температуре способствует формированию триметинового комплекса розового цвета. Интенсивность окраски измеряли при помощи спектрофотометра РV1251С «Солар» (Беларусь) при длине волны 540 нм по отношению к контролю. Спектрофотометрически (РV1251С «Солар») в эритроцитарной массе определяли активность каталазы по способности пероксида водорода образовывать с солями молибдена стойко окрашенный комплекс при длине волны 410 нм.

Исследуемые параметры проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка на соответствие признака закону нормального распределения, что дало нам возможность применить непараметрическую статистику (программа «Statistica 10.0»). Ранговый дисперсионный анализ Краскала-Уоллиса позволил произвести сравнение трех и более независимых групп. Малая выборка и множественные сравнения дали возможность оценивать достоверность с использованием U-критерия Манна-Уитни. Критерий Вилкоксона применяли при проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп при повторных измерениях.

Результаты представлены как медиана (Me), 25- и 75-квартильный размах. Уровень статистической значимости принимали за $p < 0,05$.

Результаты. Добавление озона в исследуемую кровь проводит к росту параметров перекисного окисления липидов в эритроцитарной массе: ДК на 31,21% ($p < 0,05$), МДА на 234,87% ($p < 0,05$). При этом увеличиваются показатели антиоксидантной защиты: в эритроцитарной массе каталаза на 35,45% ($p < 0,05$), в плазме ретинол на 14,46% ($p < 0,05$), α -токоферол на 46,32% ($p < 0,05$) по отношению к контрольной группе. Коррекция системы газотрансмиттеров эффект озона на прооксидантную систему не усиливает. В то же время активность каталазы в группах с гидросульфидом натрия возрастает на 27,06% ($p < 0,05$), нитроглицерин с гидросульфидом натрия на 23,59% ($p < 0,05$) по отношению к группе в которую добавляли только озон, однако уровни ретинола и α -токоферола в данных группах не изменяются.

Сероводород проявляет восстановительные свойства за счёт различных механизмов. H_2S преобразовывает липопротеины низкой плотности в липоспирты, что ингибирует окисление гемоглобина и предотвращает процессы перекисного окисления липидов. Данный газ снижает высвобождение активных форм кислорода за счёт стимуляции интерлейкина 6, тем самым подавляя увеличение высвобождения монооксида азота (NO) за счёт активации индуцибельной NO-синтазы, то есть его антиокислительная активность может быть опосредована через ингибирование пути активные формы кислорода-индуцибельная NO синтаза-NO [2]. Согласно нашим представлениям сероводород может реализовывать своё действие через влияние на кислородсвязывающие свойства крови. Была доказана эффективность лечения реперфузионно-реоксигенационного синдрома при хронической атеросклеротической окклюзии поверхностной бедренной артерии с использованием корвитина, реализуемая при участии системы газотрансмиттеров [2].

Полученные нами данные демонстрируют, что коррекция системы газотрансмиттеров (H_2S , NO) не усиливает эффект озона на показатели прооксидантной системы. В то же время, H_2S и NO приводят к увеличению активности каталазы, не изменяя при этом уровни ретинола и α -токоферола. Ингибитор синтеза сероводорода пропаргилглицин таким действием не обладал, что свидетельствует об антиоксидантном эффекте газотрансмиттера сероводорода.

Выводы. Коррекция системы газотрансмиттеров (H_2S , NO) уменьшает проявление прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса, вызванного действием озона, что предполагает рассмотрение её как важного фармакологического фактора, принимающего участие в коррекции окислительного стресса.

Литература

1. Stimulation of the endogenous hydrogen sulfide synthesis suppresses oxidative-nitrosative stress and restores endothelial-dependent vasorelaxation in old rats / L. A. Mys [et al.] // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 2020. – Vol. 98, №5. – P. 275–281.
2. Development of hydrogen sulfide donors for anti-atherosclerosis therapeutics research: Challenges and future priorities / Y.W. Yang [et al.] // Front Cardiovasc. Med. – 2022. – Vol. 9. – P. 909178.
3. Засимович, В. Н. Эффект корвитина на кислородный гомеостаз и газотрансмиттеры крови при ишемии-реперфузии нижних конечностей / В. Н. Засимович, В. В. Зинчук, Н. Н. Иоскевич // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 37–44.

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ТЯЖЕСТЬ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Козловский В.И., Матиевская Н.В.,
Кузнецова Е.В., Данилович Н.А.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Как известно, коронавирус SARS-CoV-2, вызывающий респираторную инфекцию COVID-19, проникает в клетки организма-хозяина с помощью ангиотензин-превращающего фермента-2 (АПФ-2) [1]. Этот фермент является важным компонентом ренин-ангиотензиновой системы (РАС), он отвечает за инактивацию ангиотензина II. Имеются данные о том, что ингибиторы РАС увеличивают экспрессию АПФ-2, в том числе в альвеоцитах [2]. В связи с этим выдвинута гипотеза о том, что представители этой фармакологической группы могут оказывать неблагоприятное влияние на течение и исход коронавирусной инфекции [3].

Цель исследования. Изучить влияние ингибиторов РАС на тяжесть течения респираторной коронавирусной инфекции COVID-19.

Материал и методы исследования. Проведён ретроспективный анализ 175 историй болезни пациентов, госпитализированных в Гродненскую инфекционную больницу по поводу пневмонии COVID-19, и 46 амбулаторных карт пациентов с лёгкой формой COVID-19, которым было назначено лечение в Гродненской городской поликлинике № 1. Все пациенты находились на диспансерном учёте по поводу артериальной гипертензии и получали антигипертензивную терапию. Были сопоставлены тяжесть течения COVID-19 у пациентов, получавших и не получавших ингибиторы РАС (ингибиторы АПФ или блокаторы АТ₁

рецепторов) в качестве антигипертензивной терапии. Была рассчитана доля пациентов с тяжёлым течением коронавирусной инфекции в этих группах, а также сопоставлены показатели, характеризующие тяжесть течения инфекции (С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа, ферритин, D-димер, креатинфосфокиназа, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, СОЭ, соотношение сегментоядерные лейкоциты/лимфоциты). Сравнение долей проводили с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Количественные показатели сравнивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни для двух несвязанных групп, поскольку по большинству анализируемых показателей распределение отличалось от нормального.

Результаты. В общей выборке пациентов не было выявлено статистически значимого различия между вышеупомянутыми группами по доле пациентов с тяжелой формой COVID-19, которая составила в группах пациентов, получавших и не получавших ингибиторы РАС, 0,36 и 0,44 соответственно ($p=0,353$). Также не наблюдалось статистически достоверных отличий между данными группами ни по одному из вышеупомянутых маркёров тяжести пневмонии COVID-19. В то же время установлено, что среди пациентов мужского пола более тяжёлое течение COVID-19 отмечалось в группе пациентов, не получавших ингибиторы РАС. Доля тяжёлых форм COVID-19 составила у мужчин, получавших и не получавших ингибиторы РАС, 0,35 и 0,60, соответственно ($p=0,044$). Таким образом, приём ингибиторов АПФ в качестве антигипертензивной терапии не ассоциируется с более тяжёлым течением COVID-19; более того, у пациентов мужского пола представители данной группы способствуют более лёгкому течению COVID-19. Поскольку ангиотензин II играет ключевую роль в патогенезе артериальной гипертензии, а ингибиторы РАС являются одной из важнейших групп антигипертензивных средств, мы можем предположить, что у пациентов, не получающих ингибиторы РАС, хуже контролируется артериальное давление, что может оказывать также влияние на течение COVID-19.

Выводы:

1. Приём ингибиторов РАС в качестве антигипертензивных средств не увеличивает долю пациентов с тяжёлым течением коронавирусной инфекции COVID-19 и не оказывает существенного влияния на маркёры тяжести течения данной инфекции.

2. У пациентов мужского пола, получавших ингибиторы РАС, тяжёлое течение коронавирусной инфекции COVID-19 отмечено реже в сравнении с пациентами, не получавшими представители данной группы антигипертензивных средств.

Литература

1. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. / W. Tai [et al.] // Cellular & Molecular Immunology. – 2020. – Vol. 17. – P. 613–620.
2. Association between ACE2/ACE balance and pneumocyte apoptosis in a porcine model of acute pulmonary thromboembolism with cardiac arrest / H. L. Xiao [et al.] // Mol Med Rep. – 2018. – Vol. 17, № 3. – P. 4221–4228.
3. Diaz, J.H. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19 / J.H. Diaz // J Travel Med. – 2020. Vol. 27, iss. 3 – taaa041. doi: 10.1093/jtm/taaa041.

КОМПЕТЕНТНОСТЬ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВИТАМИНА D РАЗНЫМИ ГРУППАМИ НАСЕЛЕНИЯ (ДАННЫЕ АНКЕТИРОВАНИЯ)

Корончик Е.В., Томчик Н.В., Семашко Е.Б.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. В последнее десятилетие проблеме дефицита витамина D уделяется большое внимание во многих медицинских сферах, включая педиатрию. Современные диагностические возможности, а также результаты многочисленных исследований, проводимых в нашей стране и в мире, указывают не только на важную роль витамина D в организме человека, но и на негативные последствия, связанные с его недостаточностью, особенно в детском возрасте [1].

По данным белорусских исследований, недостаточная обеспеченность витамином D в детской популяции Республики Беларусь чрезвычайно высока. В отдельных исследованиях достигает 90% в зависимости от времени года, наличия заболеваний, возраста детей и иных факторов [2].

Дефицит витамина D может наблюдаться как у младенцев, так и у детей старшего возраста, подростков и взрослых. По данным многочисленных исследований, поддержание достаточного уровня в плазме 25-гидроксивитамина D необходимо не только для нормальной минерализации костей, но и для обеспечения адекватной иммунной функции организма, профилактики респираторных заболеваний, а также используется в комплексной терапии ожирения, метаболического синдрома, инсулинорезистентности, аллергических, некоторых онкологических, сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний.

В современных условиях жизни очень важны широкая осведомленность и беспокойство родителей об опасности и последствиях дефицита витамина D, о необходимости профилактического приема препаратов витамина D, так как только с помощью солнечной инсоляции и питания практически невозможно удерживать его статус на достаточном уровне [3].

Цель. Проанализировать по данным анкетирования компетентность и использование витамина D разными группами населения.

Материалы и методы исследования. Было проведено анонимное добровольное онлайн анкетирование на основе базы сервиса Google-формы. Анкета содержала 16 вопросов, которые включали общие сведения о респонденте, осведомленность его о витамине D, предпочтительные формы для приема препаратов витамина D как им, так и его ребенком (детьми), сезонность применения, время и дозу препаратов, а также наличие побочных действий во время их приема. Были опрошены 152 родителя г. Гродно, имеющие детей в возрасте 0-17 лет. Среди респондентов были 98% матерей и 2% отцов. Большинство анкетированных 53,3% (95 ДИ (45,03-61,42%)) отметили, что имеют двух детей, 31,6% (95 ДИ (24,29-39,61%)) воспитывают одного ребенка в семье, 15,1% (95 ДИ (9,775-21,7%)) – трое и более детей. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием онлайн – калькулятора (openepi.com/Proportion/Proportion.htm).

Результаты. По результатам анкетирования установлено, что 98,7% респондентов (95 ДИ (95,33-99,84%)) осведомлены о витамине D.

На вопрос, принимали ли Вы препараты витамина D, 55,9% опрошенных (95 ДИ (47,65-63,96%)) ответили положительно, 22,4% (95 ДИ (16,02-29,83%)) – не принимали, 21,7% (95 ДИ (15,44-29,12%)) – принимали периодически.

Среди предложенных в анкете лекарственных форм витамина D 44,1% опрошенных (95 ДИ (36,04-52,35%)) предпочли форму таблеток/капсул, 24,3% (95 ДИ (17,75-31,96%)) – форму жидкого масляного раствора и 9,2% анкетированных (95 ДИ (5,127-14,97%)) выбрали жидкий водный раствор.

На вопрос, получал ли Ваш ребенок препараты витамина D, 79,6% респондентов (95 ДИ (72,32-85,7%)) дали положительный ответ.

Анализ сроков приема детьми препаратов витамина D показал, что 52,6% (95 ДИ (44,38-60,78%)) получали их сезонно в осенне-зимне-весенний период, 13,8% детей (95 ДИ (8,76-20,34%)) – непрерывно в течение года, 13,2% (95 ДИ (8,226-19,59%)) – только после перенесенных заболеваний. Было установлено, что 38,21% детей опрошенных (95 ДИ (30,41-46,38%)) получали их в первой половине дня (до 15.00),

36,2% (95 ДИ (28,56-44,36%)) – в любое время суток, 5,3% (95 ДИ (2,299-10,11%)) – во второй половине дня (после 15.00).

Среди лекарственных форм витамина D, которые получали дети, 41,4% респондентов (95 ДИ (33,52-49,71%)) указали жидкий масляный раствор, 23,7% (95 ДИ (17,17-31,25%)) – таблетки/капсулы, 14,5% (95 ДИ (9,298-21,09%)) выбрали жидкий водный раствор. 30,9% анкетированных (95 ДИ (23,68-38,92%)) не смогли дать ответ о конкретной дозе витамина D, которую получал их ребенок (дети).

По результатам опроса установлено, что 66,4% детей (95 ДИ (58,35-73,89%)) получали витамин D как монотерапию, а 13,2% (95 ДИ (8,226-19,59%)) – в комплексе с мультивитаминами.

Контроль уровня витамина D проведен 23,7% детей респондентов (95 ДИ (17,17-31,25%)). Установлено, что у 13,2% (95 ДИ (8,226-19,59%)) он был в пределах референсных значений, у 10,5% (95 ДИ (6,137-16,53%)) имелись отклонения.

Практически все респонденты (95,4% (95 ДИ (90,74-98,13%))) ответили, что не наблюдали каких-либо побочных эффектов во время приема препаратов витамина D как ими, так и их детьми, однако у 4,6% (95 ДИ (1,871-9,258%)) имелись побочные явления.

Выводы:

1. Большинство родителей (98,7%) осведомлены о витамине D. Более половины из них (55,9%) сами принимают препараты в профилактической дозе и отдают предпочтение формам таблеток/капсул.

2. Дети респондентов в 79,6% случаев получают витамин D чаще в форме жидкого масляного раствора. Препараты витамина D как опрошенные, так и их дети в большинстве случаев принимают в осенне-зимне-весенний период, в первой половине дня, в монотерапии.

3. Имеется низкая лабораторная диагностика определения уровня витамина D, что, возможно, повлияет на своевременное выявление дефицитных состояний.

Литература

1. Коденцова, В. М. Обеспеченность детей витамином D. Сравнительный анализ способов коррекции / В. М. Коденцова, Д. В. Рисник // Лечащий врач. – 2020. – № 2. – С. 35–43.
2. Обеспеченность витамином D детского населения и взрослых, проживающих в Гомеле / А. А. Козловский [и др.] // Медицинские новости. – 2017. – № 11. – С. 70–74.
3. Marino, R. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D / R. Marino, M. Misra // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, № 7. – P. 11–23.

СОДЕРЖАНИЕ ПРОДУКТОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ ЛИПИДОВ И БЕЛКОВ В ЛЕГКИХ ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВВЕДЕНИИ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА НА ФОНЕ ГИПЕРОКСИИ

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

Белорусский государственный медицинский университет

Актуальность. Токсическое действие кислорода и окислительный стресс являются важными патогенетическими факторами повреждения легких у недоношенных новорожденных, которые способствуют длительному персистированию воспалительного процесса и, в итоге, формированию хронической патологии – бронхолегочной дисплазии (БЛД) [1]. Эффективные методы фармакотерапии и фармакопрофилактики БЛД до настоящего времени не разработаны. Одним из перспективных направлений исследований представляется изучение фармакологического потенциала средств, обладающих антиоксидантной активностью.

N-ацетилцистеин является известным антиоксидантом, действие которого обусловлено наличием сульфгидрильной группы в его составе, а также способностью усиливать синтез глутатиона. Однако, в ранее проведенных исследованиях было выявлено, что при пероральном приеме N-ацетилцистеина существенного изменения уровня тиолсодержащих соединений в ткани легких и бронхоальвеолярной жидкости не происходит [2]. Ингаляционный путь введения позволяет избежать элиминации лекарственного средства при прохождении через печень и доставлять практически всю вводимую дозу непосредственно в легкие. Мы предположили, что N-ацетилцистеин при ингаляционном введении будет эффективен в плане защиты молекулярных структур легких от окислительного повреждения. В данной работе мы использовали общепризнанную гипероксическую модель БЛД для исследования влияния N-ацетилцистеина на перекисное окисление липидов и белков в легких.

Цель. Изучить влияние N-ацетилцистеина при ингаляционном введении на содержание продуктов перекисного окисления липидов и белков в легких в условиях гипероксии.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проводили с соблюдением этических норм и правил работы с лабораторными животными. Новорожденные морские свинки вивария БГМУ были разделены на группы «контроль», «гипероксия», «гипероксия+N-ацетилцистеин» (в каждой группе n=8-10). Контрольные животные дышали обычным воздухом. Для создания условий гипероксии животных помещали

в плексигласовую камеру, в которой за счет постоянной подачи кислорода поддерживали концентрацию O_2 не ниже 70%. Длительность инкубации составляла 3 и 14 суток. N-ацетилцистеин вводили один раз в два дня с использованием компрессорного небулайзера ComrAir (NE-C28-E, Omron, Китай). Ингаляционная смесь содержала N-ацетил-цистеин (20% раствор для ингаляций, Белмедпрепараты, Беларусь) из расчета 250 мг/кг и натрий-фосфатный буфер (0,1 М) с ЭДТА (0,1 мМ), pH=7,4.

В качестве материала для исследования использовали бронхоальвеолярную лаважную жидкость (БАЛЖ), которую получали путем промывания легких раствором 0,9% NaCl через эндотрахеальный зонд после наркотизации животных. Клеточные элементы БАЛЖ осаждали путем центрифугирования (10 мин, 200 g, 4 °C); в супернатанте БАЛЖ стандартными спектрофотометрическими методами определяли содержание первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и других продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), и Шиффовых оснований соответственно) и продуктов окислительной модификации белков (карбонильных производных). Содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) пересчитывали на мкМ фосфолипидов в БАЛЖ и выражали в отн. ед., содержание карбонильных производных – в нМ/мг белка.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0. Для оценки различий между группами применяли непараметрический U-тест Манна-Уитни, отличия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде: медиана (25 процентиль – 75 процентиль).

Результаты. Воздействие гипероксии в течение 3-х суток приводило к росту уровня первичных продуктов ПОЛ в БАЛЖ до 3,7 (2,2–4,4) отн. ед. ($p < 0,05$ по сравнению с 1,3 (1,0–1,4) отн. ед. в группе «контроль 3 суток»). Увеличения содержания продуктов, реагирующих с ТБК, и оснований Шиффа в легких на данном сроке наблюдения выявлено не было, что свидетельствует о начальной стадии активации ПОЛ в легких. Было обнаружено значительное (в 4,5 раза, $p < 0,05$) увеличение уровня карбонильных производных в БАЛЖ в группе, подвергавшейся действию гипероксии в течение 3-х суток, что подтверждает усиление окислительной модификации белков в бронхоальвеолярном пространстве в условиях гипероксии. У животных, подвергавшихся действию гипероксии в течение 3-х суток и получавших ингаляции с N-ацетилцистеином, уровень диеновых конъюгатов оставался повышенным и составил 3,3 (2,1–4,2) отн. ед. ($p < 0,05$ по сравнению с группой «контроль 3 суток»), а содержание карбонильных производных уменьшилось до 33,7 (33,2–33,4) нМ/мг белка (по сравнению с 13,2 (10,7–37,6) нМ/мг белка в группе «контроль 3 суток»).

разница недостоверна). Таким образом, введение N-ацетилцистеина на фоне 3-х дневной гипероксии не влияло на процесс ПОЛ, но способствовало подавлению окислительной модификации белков в легких.

Воздействие гипероксии в течение 14 суток сопровождалось выраженным усилением процессов ПОЛ в легких, что подтверждается значимым увеличением уровня как диеновых конъюгатов (до 3,7 (2,1–4,3) отн. ед. по сравнению с 2,2 (1,5–2,4) в соответствующей группе «контроль», $p < 0,05$), так и продуктов, реагирующих с ТБК (8,7 (5,3–18,5 отн. ед. по сравнению с 4,5 (3,7–7,4) отн. ед. в группе «контроль 14 суток», $p < 0,05$) и оснований Шиффа (их уровень составил 0,75 (0,63–0,90) отн. ед., тогда как в группе «контроль 14 суток» основания Шиффа не обнаруживались). Отмечалась тенденция к повышению содержания карбонильных производных в БАЛЖ спустя 14 суток гипероксии, которая, однако, не была достоверной (33,1 (14,4–46,2) нМ/мг белка в группе «гипероксия 14 суток» по сравнению с 24,2 (20,6–25,9) нМ/мг белка в соответствующей группе «контроль»). Снижение уровня карбонильных производных в БАЛЖ по мере увеличения продолжительности гипероксии ранее отмечалось и другими исследователями и, вероятно, обусловлено усилением протеолиза поврежденных белков [3]. Результатом введения N-ацетилцистеина на фоне 14-дневной гипероксии было достоверное снижение диеновых конъюгатов и продуктов, реагирующих с ТБК, до уровней контрольных значений; уровень оснований Шиффа также снизился и составил 0,15 (0,11–0,71) отн. ед. ($p < 0,05$ по сравнению с группой «гипероксия»). Существенного изменения содержания карбонильных производных в БАЛЖ вследствие введения N-ацетилцистеина на этом сроке воздействия гипероксии выявлено не было.

Выводы. Ингаляционное введение N-ацетилцистеина в условиях трехдневного воздействия гипероксии подавляет окислительную модификацию белков в легких, о чем свидетельствует нормализация уровня карбонильных производных в БАЛЖ, тогда как уровень первичных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов) остается повышенным. В условиях длительной гипероксии (14 суток) введение N-ацетилцистеина способствует снижению интенсивности процессов ПОЛ и уменьшению уровней продуктов липопероксидации в легких.

Литература

1. Wang, J. Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia / J. Wang, W. Dong // Gene, 2018. – Vol. 678. – P. 177–183.
2. Effect of N-acetylcysteine on the concentrations of thiols in plasma, bronchoalveolar lavage fluid, and lung tissue / M. M. E. Bridgeman [et al.] // Thorax. – 1994. – Vol. 49. – P. 670–675.
3. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования / Л. Е. Муравлева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 1. – С. 74–78.

ВЛИЯНИЕ ПРОЛИНСОДЕРЖАЩИХ ДИПЕПТИДОВ НА ПОВЕДЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ В FORCED SWIM TEST

**Кравченко Е.В., Ольгомец Л.М., Саванец О.Н.,
Бизунок Н.А., Дубовик Б.В., Пилюцкая А.А.**

Институт биоорганической химии НАН Беларуси

Актуальность. Приоритетным направлением современной психофармакологии является разработка новых безопасных и высокоэффективных лекарственных препаратов для фармакотерапии депрессивных расстройств [1]. Регуляторные пролинсодержащие пептиды положены в основу разработки лекарственных средств для лечения нарушений в психоэмоциональной сфере (окситоцин; селанк – производное тафтина, семакс – фрагмент кортикотропина АКТГ4-10 [2] и др.). Циклопролилглицин (ЦПГ) при двухнедельном введении проявляет антидепрессивноподобную активность, сопоставимую с действием флуоксетина на мышах BALB/c; для аналогов ЦПГ – цикло-L-пипеколилглицин (ГЗК-001) и (S)-тетрагидро-2H-пирроло[1,2-е]имидазол-1,3-дион (ГЗК-002) также было показано наличие антидепрессивноподобной активности [1]. Дипептиды пролил-лейцин (Pro-Leu) и лейцил-пролина гидрохлорид (Leu-Pro) – соединения, структурно родственные окситоцину, облегчающие процессы неассоциативного обучения [3]. В научной литературе не обнаружено сведений о влиянии вышеуказанных дипептидов на депрессивноподобное состояние лабораторных животных.

Цель. Оценка влияния дипептидов Pro-Leu и Leu-Pro на депрессивноподобное состояние аутбредных мышей ICR в тесте «Forced Swim Test» (FST).

Материалы и методы исследования. Фармакологическую активность пролинсодержащих дипептидов изучали в опытах на мышах самцах ICR, содержащихся в стандартных условиях вивария со свободным доступом к корму и воде в соответствии с требованиями Санитарных правил и норм 2.1.2.12-18-2006. Для моделирования «поведения отчаяния» у грызунов использовали парадигму «принудительное плавание» – Forced Swim Test (FST). Установка «KinderScientificCompany LLC Forced Swim Systems, Motor Monitor» (фирма «Kinder Scientific Company LLC», США) и условия эксперимента соответствовали модифицированному методу Porsolt [4]. При проведении эксперимента продолжительностью 6 мин животное помещали в цилиндр с водой таким образом, чтобы оно не могло ни выбраться из сосуда, ни найти в нем опору, то есть касаться

дна лапками или хвостом. Помещение животного в указанные экспериментальные условия ведет к созданию депрессивноподобного состояния и позволяет моделировать «поведение отчаяния» у лабораторных грызунов. В ходе эксперимента регистрировали следующие показатели: активное плавание (усл. ед.) в варианте «swimming»; пассивное плавание (усл. ед.); латентный период первого акта иммобилизации (ЛП); кумулятивное время иммобилизации. Результаты за первые 2 мин не учитывали (период адаптации); представляли данные за период с 3 по 6 мин наблюдения. Дипептиды Pro-Leu и Leu-Pro (Sigma, США) применяли в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг внутрибрюшинно (в/б) за 20-45 мин до FST. Анализировали результаты поведения мышей неранжированной популяции и особей с высоким уровнем зоосоциального контактирования (3 и более зоосоциальных контактов, включая обнюхивание, аллогруминг, атаки).

Результаты. Данные изучения влияния дипептидов Pro-Leu и Leu-Pro на депрессивноподобное состояние мышей ICR приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Влияние однократного в/б введения пролинсодержащих дипептидов на латентный период и продолжительность иммобилизации мышей самцов ICR в тесте FST

Группа/доза/число животных	ЛП иммобилизации, сек	Продолжительность иммобилизации, сек
Контроль n=20	144,5±8,0	69,8±8,7
Leu-Pro 0,1; n=10	129,4±5,2	85,0±11,9
Leu-Pro 0,5; n=10	146,6±15,3	85,0±13,2
Pro-Leu 0,1; n=10	141,6±11,3	65,4±12,4
Pro-Leu 0,5; n=10	150,6±14,0	51,8±12,5

Таблица 2 – Влияние однократного в/б введения пролинсодержащих дипептидов на поведение мышей самцов ICR в тесте FST

Группа/доза/число животных	Пассивное плавание				
	за 3-ю мин, усл. ед.	за 4-ю мин, усл. ед.	за 5-ю мин, усл. ед.	за 6-ю мин, усл. ед.	за 4 мин суммарно, усл. ед.
Пассивное плавание (мыши ICR неранжированной популяции)					
Контроль n=20	14,1±1,2	13,4±1,5	12,8±2,0	9,9±1,2	50,2±4,6
Leu-Pro 0,1; n=10	13,9±1,7	10,4±1,5	10,3±1,5	11,6±2,1	46,2±4,7
Leu-Pro 0,5; n=10	11,1±2,7	12,2±1,8	11,3±2,2	13,2±1,7	47,8±7,3

Продолжение таблицы 2

Pro-Leu 0,1; n=10	14,9±3,2	14,5±1,4	15,1±2,1	18,0±3,3	62,5±7,6
Pro-Leu 0,5; n=10	17,8±2,9	15,4±1,9	17,3±3,1	15,5±2,0 ^x	66,0±7,3
Активное плавание (мышь ICR неранжированной популяции)					
Контроль n=20	63,9±5,6	54,3±4,8	46,0±4,4	40,4±3,9	204,6±15,6
Leu-Pro 0,1; n=10	50,9±6,2	45,1±7,0	38,0±6,4	38,6±7,0	172,6±18,4
Leu-Pro 0,5; n=10	47,9±7,7	46,5±10,1	43,3±5,8	42,8±6,7	180,5±24,4
Pro-Leu 0,1; n=10	58,4±8,2	56,7±8,2	51,1±7,5	48,9±5,9	215,1±21,7
Pro-Leu 0,5; n=10	59,7±10,2	54,3±9,6	68,3±6,6	60,8±6,0*	243,1±21,6
Активное плавание (мышь ICR с активным фенотипом зоосоциального реагирования)					
Контроль n=17	67,3±5,9	55,4±5,4	50,9±3,9	42,3±4,3	215,9±16,7
Leu-Pro 0,1; n=10	50,9±6,2	45,1±6,9	38,0±6,4	38,6±7,0	172,6±18,4
Leu-Pro 0,5; n=8	40,6±7,6 ^{x0}	39,8±8,3 ^x	37,4±5,2 ^x	39,6±8,0	157,4±22,2
Pro-Leu 0,1; n=10	58,4±8,2	56,7±8,2	51,1±7,5	48,9±5,9	215,1±21,7
Pro-Leu 0,5; n=9	60,2±11,4	51,0±10,0	64,1±5,7	59,3±6,5	234,7±22,3

Примечание – Различия статистически значимы по сравнению: ^x – с контролем, $p \leq 0,05$, критерий Манна-Уитни; * – с контролем, $p < 0,05$, критерий Крускала-Уоллиса с последующей обработкой данных методом апостериорных сравнений по критерию Данна (группы: Pro-Leu 0,1 мг/кг; Pro-Leu 0,5 мг/кг; контроль); ⁰ – то же, группы: Leu-Pro 0,1 мг/кг; Leu-Pro 0,5 мг/кг; контроль.

У особей неранжированной популяции Pro-Leu (0,5 мг/кг, в/б) вызывал существенную активацию поведения в последнюю минуту тестирования ($p < 0,05$). Индивидуальная чувствительность к антидепрессантоподобному действию Pro-Leu не обнаружена. Типирование позволило выявить высокую чувствительность мышей с активным фенотипом зоосоциального реагирования к негативному влиянию Leu-Pro (0,5 мг/кг; $p < 0,05$) в FST.

Выводы. Дипептид Pro-Leu при внутрибрюшинном введении в дозе 0,5 мг/кг (но не 0,1 мг/кг) проявлял антидепрессивноподобную активность в FST на мышах ICR; Leu-Pro (0,5 мг/кг) оказывал противоположно направленное действие у особей с высоким уровнем зоосоциального контактирования.

Литература

1. Влияние циклопролилглицина и его аналогов на моноаминергические системы мозга мышей BALB/c. /А. А. Абдуллина [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2020. – № 1. – С. 3–10.

2. Дипептидный аналог холецистокинина-4 ослабляет тревожную реакцию у «высокоэмоциональных» мышей BALB/c и при моделировании алкогольной абстиненции у крыс: сравнение с феназепамом / Л. Г. Колик [и др.] // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2017. – № 2. – С. 19–24.

3. Регуляция процессов неассоциативного обучения олигопептидами, структурно родственными окситоцину / Е. В. Кравченко [и др.] // Новости медико-биологических наук. – 2019. – № 4. – С. 5–8.

4. Biological Factors Influencing the Mice Forced Swim Test / C. C. Qi, Y. Q. Ding, J. N. Zhou // J. Neurol. Neuromedicine. – 2016. – V. 1 (N 4). – P. 21–24.

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА И МОРФОЛИНА

Круковская Е.Ю.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. В последние десять лет наблюдается постоянный рост распространённости тревожных расстройств среди населения по всему миру. По данным некоторых популяционных исследований этот показатель составляет порядка 33,7% [1]. В действительности он намного выше, так как большинство пациентов при появлении первых симптомов тревожного расстройства не спешат обращаться за медицинской помощью.

Недооценка тревожных расстройств может затруднять коррекцию общемедицинских проблем и способствовать прогрессированию соматических заболеваний. Это наиболее типично для заболеваний системы кровообращения, при которых персистирующая гиперкатехоламинемия, сопряженная с тревожным расстройством, усугубляет кардиальную дисфункцию, провоцируя ишемию миокарда, нарушения сердечного ритма, утяжеляя течение артериальной гипертензии и метаболического синдрома [2]. Таким образом, лечение тревожных расстройств является одной из важнейших задач современной психофармакологии.

Большинство анксиолитиков, применяемых в настоящее время при данной патологии, относятся к производным бензодиазепина. Существенными недостатками этой группы лекарственных средств являются выраженное седативное действие, а также способность вызывать лекарственную зависимость при длительном применении. В связи с этим существует настоятельная необходимость поиска новых анксиолитиков с другими механизмами действия, не обладающих недостатками, характерными для производных бензодиазепина [3].

Среди производных пиперидина и морфолина имеется целый ряд соединений с анксиолитическими свойствами. В связи с этим поиск средств, обладающих данными видами фармакологической активности, среди новых, ранее не изученных производных пиперидина и морфолина, имеет несомненную перспективу.

Цель. Провести исследование острой токсичности 2 производных пиперидина АГВ-45 и АГВ-46, и 4 производных морфолина АГВ-38, АГВ-39, АГВ-40 и АГВ-41 с определением показателя LD₅₀ на лабораторных мышах.

Материалы и методы исследования. Сотрудниками Института химических наук Республики Казахстан им. А. Б. Бектурова (г. Алматы) синтезирован ряд новых производных пиперидина и морфолина и проведен предикторный анализ анксиолитической и ноотропной активности среди них. Выделены 11 соединений с высокой вероятностью наличия анксиолитической и/или ноотропной активности: производные пиперидина с лабораторными шифрами АГВ-28, АГВ-29, АГВ-30, АГВ-31, АГВ-45, АГВ-46 и АГВ-47, и производные морфолина с лабораторными шифрами АГВ-38, АГВ-39, АГВ-40 и АГВ-41. Из этих соединений АГВ-28, АГВ-29, АГВ-30 и АГВ-31 были изучены на предмет острой токсичности и анальгетического действия, было показано, что АГВ-29 и АГВ-31 обладают умеренной анальгетической активностью. Остальные соединения ранее не изучались на предмет фармакологической активности.

Цель первого этапа исследования – изучить острую токсичность и определить показатели LD₅₀ для соединений, по которым нет данных острой токсичности: производных морфолина АГВ-38, АГВ-39, АГВ-40 и АГВ-41 и производных пиперидина АГВ-45, АГВ-46 и АГВ-47.

Исследования были проведены на 150 белых мышах обоего пола массой 20–30 г. Для исследования острой токсичности группам животных (по 5–7 в каждой) вводили под кожу исследуемые соединения в различных дозах. Максимальная доза, которую вводили мышам, составляла 1000 мг/кг. У мышей регистрировали внешние признаки интоксикации, продолжительность токсического действия и время гибели животных. Наблюдение за животными после введения дозы проводили непрерывно в течение 1 ч после инъекции, затем каждые 2 ч в течение первых 12 ч, и затем ежедневно в течение 14 дней. Для количественной оценки острой токсичности рассчитывали показатель LD₅₀ (доза, вызвавшая гибель 50% исследуемых животных) классическим методом Литчфильда–Уилкоксона с использованием регрессионного анализа. Все эксперименты выполнялись с разрешения комиссии по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета.

Результаты. После подкожного введения АГВ-38 и АГВ-39 в сублетальных и летальных дозах в течение первых 30 мин и последующего периода наблюдения за животными было отмечено снижение двигательной активности, нарушение координации движений и замедленная реакция на внешние раздражители; ещё через 2 ч – взъерошенность шерсти, синюшность слизистых и видимых кожных покровов, периодические судороги. Гибель мышей наступала спустя 1–3 суток. У выживших животных спустя сутки восстановились двигательная активность, реакция на внешние раздражители, нормальный цвет слизистых и видимых кожных покровов. В течение последующих 14 дней никаких изменений не отмечено.

После введения АГВ-40 и АГВ-41 в дозах 500–1000 мг/кг у мышей наблюдались снижение двигательной активности, нарушение координации движений, замедленная реакция на раздражители, приобретение видимых участков кожи и слизистых синеватой окраски, взъерошенность шерсти и периодические судороги. 1 мышь, получившая АГВ-40 в дозе 1000 мг/кг, погибла через 2 суток после введения соединения. Остальные животные постепенно восстановили свою двигательную активность, судороги прекратились. В последующие 14 дней наблюдения животные оставались активными, потребляли корм и воду.

После введения летальных и сублетальных доз АГВ-45 в течение 5 мин наблюдалось беспокойство и груминг, в последующие 5 мин – снижение двигательной активности и судороги. Гибель мышей отмечалась в течение 15–20 мин после введения соединения. У выживших животных в течение суток восстановились двигательная активность и нормальная реакция на внешние раздражители.

После введения летальных и сублетальных доз АГВ-46 в течение 5 минут наблюдалось снижение двигательной активности, замедленная реакция на внешние раздражители, затем развивались судороги. Гибель мышей отмечалась в течение 10 мин после введения соединения. У выживших животных в течение суток восстановились двигательная активность и нормальная реакция на внешние раздражители.

Показатели LD50 для исследуемых соединений представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели LD50 для исследуемых соединений

Исследуемое соединение	Показатель LD50
АГВ-38	810 (695; 966) мг/кг
АГВ-39	786 (677; 920) мг/кг
АГВ-40	более 1000 мг/кг
АГВ-41	более 1000 мг/кг
АГВ-45	163 (125; 205) мг/кг
АГВ-46	100 (78; 146) мг/кг

Выводы. Установлено, что производные морфолина АГВ-38, АГВ-39, АГВ-40 и АГВ-41 по показателю острой токсичности LD50 при подкожном введении относятся к малоопасным соединениям, причём величины LD50 АГВ-40 и АГВ-41 превышает 1000 мг/кг. Производные пиперидина АГВ-45 и АГВ-46 новых производных пиперидина обладают значительно большей токсичностью, они относятся к умеренно опасным соединениям.

Литература

1. Bandelow, B. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century / B. Bandelow, S. Michaelis // Dialogues in Clinical Neuroscience – 2015. – Vol. 17(3). – P. 327–335.
2. Ленин, О. С. Тревожные расстройства в общеклинической практике / Медицинский совет. – 2017. – № 10. – С. 36–40.
3. Щербакова, И. В. Психофармакотерапия тревожных расстройств: современный взгляд на проблему / И. В. Щербакова, В. Ю. Крылатых, Л. М. Барденштейн // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т. 23, № 2. – С. 107–112.

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ РАЗМЕРОВ МИОМЫ МАТКИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ СЕЛЕКТИВНЫМИ МОДУЛЯТОРАМИ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Миомы матки (ММ) представляет собой доброкачественную опухоль, чаще встречающуюся у женщин репродуктивного возраста. Наличие ММ вызывает различные симптомы, в том числе аномальные маточные кровотечения, тазовые боли и бесплодие [1].

Следует отметить, что рост этой опухоли происходит за счет пролиферации клеток и дисрегуляции синтез внеклеточного матрикса, что приводит к обильным и неорганизованным отложениям коллагена. Известно, что ММ гиперэкспрессируют рецепторы прогестерона (PR), и центральная роль прогестерона в этой патологии привела к клиническому применению селективных модуляторы PR, таких как улипристала ацетат (УПА) [2].

Миомы обычно демонстрируют заметное уменьшение размера от 35% после однократного 3-месячного курса лечения УПА 5 мг/сут до 50% после повторных курсов лечения, прежде чем полностью исчезнуть [3].

Однако в 25% случаев узлы миомы не реагируют на лечение, не наблюдается их уменьшение. Уменьшение объема ММ, вызванное

лечением УПА, является многофакторным. Установлено *in vitro*, что УПА уменьшает синтез внеклеточного матрикса и увеличивает экспрессию широкого спектра ряда матриксных металлопротеиназ (ММП) в культивируемых клетках ММ [1, 3].

Цель исследования: оценить особенности изменения размеров миомы матки после лечения селективными модуляторами прогестероновых рецепторов на основе исследования экспрессии и активности ММП и их тканевых ингибиторов (ТИМР).

Материалы и методы исследования. В группу сравнения вошли 59 женщин с симптомной ММ, которые не получали гормональную терапию до включения в исследование. Основную группу составили 47 женщин с ММ, которые на протяжении 3-х месяцев принимали УПА. Всем женщинам проводилось УЗИ с определением размеров и локализации миоматозных узлов и расчётом объёма. Ответ на УПА считали положительным, когда регистрировали уменьшение объема узлов ММ на 25%, а отсутствие ответа регистрировалось, когда объем ММ не изменялся или увеличился во время лечения. По истечении 3-месячного лечения женщинам по показаниям выполнялось хирургическое вмешательство в объеме миомэктомии.

Полученный материал подвергался иммуногистохимическому исследованию по стандартным методикам. Результаты внесены в компьютерную базу данных и обработаны с использованием стандартного пакета Statistica 10.0.

Результаты. Средний возраст обследованных статистически не различался между группами и в среднем составил $29,3 \pm 2,7$ года.

Нами установлено, что возраст менархе, длительность менструального цикла и его продолжительность были сопоставимы, соответствовали нормам начала и становления полового развития. Анализ особенностей сексуального анамнеза не установил статистической разницы у изучаемой группы женщин. На момент осмотра у гинеколога экстрагенитальная патология имелаась у 55,9% женщин группы сравнения и 61,7% пациентов основной группы. Статистически значимой разницы в количестве женщин в исследуемых группах с экстрагенитальной патологией не было.

Репродуктивная функция у обследуемых пациентов группы сравнения: достоверно чаще ($p < 0,005$) в анамнезе были роды – 69,5% по сравнению с основной (40,4%) группой. Неразвивающаяся беременность, преждевременные роды, самопроизвольные выкидыши установлены в анамнезе у 32,2% пациентов группы сравнения и у 36,2% женщин основной группы без статистической разницы.

Обнаружено, что нелеченные ММ проявляют протеолитическую активность, возможно соответствующую латентной и активной экспрессии ММП-1, ММП-3. В основной группе женщин, которые принимали УПА установлено значительное увеличение общей (сочетания латентной и активной формы) экспрессии и активности ММР-1, -3 ($p < 0,0001$).

Также нами установлено, что общее количество уровня ММР-2 было значительно выше у женщин основной группы.

С использованием модели линейной регрессии, ММР-1, -3 и уровней экспрессии ММР-2 сравнивали с установленной кратностью изменений объема ММ после лечения УПА.

Была обнаружена значимая корреляция между высокой активностью ММП и уменьшение объема миомы (ММП-1, -3: $r=19,703$, $r^2=0,528$, $p < 0,0001$; ММП-2: $r=18,693$, $r^2=0,342$, $p < 0,005$). ТИМР-1 и ТИМР-2 – обнаружены их соответствующие уровни 23 кДа и 26 кДа. Количественный анализ показал более низкую полосу ТИМР-1 интенсивности в образцах основной группы, чем в группе сравнения. Не установлено существенных изменений в экспрессии ТИМР-2 между группами наблюдения.

Выводы. Таким образом, в нашем исследовании мы показали, что уменьшение объемов миомы матки у женщин после лечения УПА коррелирует с увеличением активности ММП-1 и ММП-2. Это увеличение может быть объяснено достигнутым положительным балансом ММР/ТИМР, благодаря гораздо более высокому уровню белка ММР-1 и -2, которое сопровождается умеренным снижением экспрессии ТИМР.

Выполненное нами исследование подтверждает важную роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе миомы матки и подчеркивает многофакторность изучаемой патологии.

Литература

1. Current management of myomas: the place of medical therapy with the advent of selective progesterone receptor modulators / J. Donnez [et al.] // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2015. – Vol. 27(6). – P. 422–431.
2. Long-term nonsurgical control with ulipristal acetate of multiple uterine fibroids, enabling pregnancy / M. Luyckx [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2016. – Vol. 214(6). – P.756–756.
3. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells / Q. Xu [et al.] // Mol Hum Reprod. – 2008. – № 14(3). – P. 181–191.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЮФАСТОНА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ОРГАНИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ ПРИДАТКОВ И ЭНДОМЕТРИЯ

Лагун Ю.Я.¹, Кажина М.А.², Лагун А.Ю.²

¹Городская поликлиника № 6 г. Гродно, женская консультация № 5

²Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Дюфастон (дидрогестерон) синтетический аналог природного прогестерона. Весьма близок к природному прогестерону по своей молекулярной структуре, химическим и фармакологическим свойствам. В связи с тем, что дидрогестерон не является производным тестостерона, он не обладает побочными эффектами «андрогенных» прогестагенов: андрогенной, эстрогенной, анаболической, глюкокортикоидной и термогенной активностью. В отличие от эстрогенов дидрогестерон не оказывает влияние на показатели коагуляции, не оказывает отрицательного влияния на метаболизм углеводов и функцию печени. Дюфастон в среднетерапевтической дозе 20 мг в сутки не имеет контрацептивного действия что делает возможным зачатие и сохранение беременности во время лечения.

В амбулаторной гинекологии достаточно часто встречаются пациентки с ультразвуковыми признаками патологии эндометрия такими как полипы. В сомнительных случаях, когда описываются участок неоднородности М-эхо, отсутствует сосудистая ножка в режиме цветового доплеровского картирования, приходится дифференцировать истинный полип с участком неполной секреторной трансформации эндометрия или участком неполноценно отторгнувшегося менструального эндометрия [1].

Нередко приходится различать функциональные образования яичников (фолликулярную кисту яичника или кисту желтого тела) и истинные доброкачественные образования придатков небольших размеров. Как правило, у данных пациенток имеются дисфункция яичников, эндокринная патология, нарушение репродуктивной функции (невыведение, бесплодие) [2].

Цель. Оценить возможность использования Дюфастона в качестве диагностики между органическими и функциональными образованиями придатков и эндометрия.

Материалы и методы исследования. Наблюдение и лечение пациенток проводилось на базе 5-й женской консультации городской

поликлиники № 6 г. Гродно за период с января по декабрь 2022 года. Наблюдением были охвачены 39 пациенток в возрасте от 18 до 53 лет. Первую группу пациенток составили 18 женщин с патологией эндометрия, вторую 21 пациентка с образованиями придатков.

Результаты. Все женщины группы наблюдения обследованы на уровень онкомаркера СА-125. Только в случае референсных значений им была назначена схема приема Дюфастона 10 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки с 16 по 25 дни цикла на протяжении 2-3 месяцев с последующим ультразвуковым контролем на 5-7 дни кровотечения отмены. В 7 случаях (38,9%) у пациенток первой группы и в 14 случаях (66,7%) у пациенток второй группы после 2-3 циклов приема препарата наблюдалась положительная динамика: исчезновение образований в придатках и структурная нормализация М-эхо. В остальных случаях ультразвуковой динамики не наблюдалось. Пациентки в последующем были направлены с целью дальнейшего лечения на гистерорезектоскопию или лапароскопическую цистэктомию.

Выводы:

1. Использование Дюфастона 10 мг по схеме 1 таблетка 2 раза в день с 16 по 25 дни цикла является эффективным дифференциально-диагностическим методом в определении тактики ведения пациенток с функциональными образованиями эндометрия и придатков.

2. Актуальность применения препарата связана с высокой приемлемостью в постковидное время из-за отсутствия рисков гиперкоагуляции в сравнении с комбинированными оральными контрацептивами.

3. Психологический эффект – активная выжидательная тактика – пациентка не остается без внимания, получает препарат.

4. Экономический эффект: позволяет избежать гипердиагностики и необоснованных вмешательств.

5. Позволяет не откладывать реализацию репродуктивных планов пациентками на фоне приема препарата.

Литература

1. Кулаков, В. И. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: руководство для врачей / В. И. Кулаков, Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 784 с.

2. Вольфф, М., Штуте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина / М. Вольфф, П. Штуте. – М: МЕДпресс-информ, 2017. – С. 321–325.

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИТОГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И АНТИОКСИДАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ ДИФFUЗНЫХ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНЫХ МАСТОПАТИЙ

Лагун Ю.Я.¹, Смородская Е.А.¹, Хомбак А.М.²

¹Гродненский государственный медицинский университет

²Гродненская университетская клиника

Актуальность. В последнее время наиболее актуальна проблема заболеваний молочных желез, частота которых в современном мире возрастает с каждым годом. Различная патология со стороны молочных желез встречается в среднем у 25% женщин до 30 лет и у 60% – после 40-летнего возраста. Мастопатия возникает у 30–70% женщин репродуктивного возраста, при гинекологических заболеваниях распространенность может возрасти до 70–90%. Согласно определению, принятому ВОЗ, мастопатия – фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов [1]. Несмотря на такое широкое распространение данной патологии, фиброзно-кистозная болезнь относится к числу трудно поддающихся лечению. Нет единой точки зрения по вопросу лечения мастопатии. По данным литературы, эффективность фито- и гомеопатических препаратов в разных вариантах клинического течения некоторых сочетанных нозологий может колеблется от 40 до 87%. С одной стороны, существует проблема гипердиагностики мастопатии, когда врачи назначают пациентке разнообразные лекарственные препараты; с другой – существует и явная недооценка проблемы мастопатии, когда врачи считают, что раз мастопатия имеется у значительного количества женщин, то нет острой необходимости лечить данную патологию. Своевременная диагностика и терапия этого заболевания очень важна ввиду ряда причин. Нередко клиническое проявление данной патологии существенно снижает качество жизни женщин. Во-вторых, некоторые формы мастопатий являются факторами риска для развития рака молочной железы. Проллиферативные формы мастопатии и РМЖ имеют общие патогенетические пути: формирование в ткани молочных желез очагов с избыточным содержанием в эпителии эстрогенных рецепторов, увеличение содержания а-эстрогенных рецепторов, повышение чувствительности эпителия к эстрадиолу, усиление пролиферативной активности эпителия, нарушение процессов апоптоза [2].

Цель. Оценить эффективность использования фитогомеопрепаратов и антиоксидантов в качестве терапии при лечении фиброзно-кистозных мастопатий.

Материалы и методы исследования. Нами была разработана специальная анкета, которая включала 15 вопросов открытого типа, касавшихся патологии со стороны молочных желез. Анкетирование проводилось анонимно. Проведен анализ 236 амбулаторных карт пациенток, которые обратились на специализированной помощи в УЗ «Гродненская университетская клиника» за период с сентября по ноябрь 2023 г. Произведена выборка пациенток, которым был установлен диагноз «фиброзно-мастопатия» и имевших выраженную клиническую симптоматику, которым с целью лечения назначалась терапия фитогомеопатическими препаратами и антиоксидантами. В последующем проведен ретроспективный анализ данных добровольного анкетирования среди респондентов женского пола. В исследовании приняли участие 125 пациенток, посетивших специализированный прием у маммолога для консультации, из которых 27 пациенток (21,6%) в возрасте 18-25 лет; 36 пациенток (28,8%) – 26-35 лет; 25 пациенток (20%) в возрасте 46-55 лет; 9 пациенток (7,2%) – в возрасте старше 55 лет.

Результаты. По результатам исследования, 84 женщины (67,2%) предъявляли жалобы на болезненность, отечность и ощущение тяжести в молочных железах; опухолевидные уплотнения при самообследовании обнаруживали 45 пациенток, что составило 36% случаев, у 31 (24,8%) отмечалось выделение из сосков. Вышеуказанные жалобы беспокоили 98 пациенток (78,4%) непосредственно перед менструацией, у остальных 27 (21,6%) носили постоянный характер – вне зависимости от менструального цикла. 48 респонденток (38,4%) указали в анкете на наличие доброкачественных новообразований молочных желез у родственников по женской линии, 27 (19,2%) – злокачественных новообразований молочных желез и яичников. Закрытые травмы молочных желез в анамнезе отмечали 13 пациенток (10,4%). Различные формы патологии со стороны щитовидной железы установлены у 34 пациенток, в частности, 15 женщин (12%) имели в анамнезе аутоиммунный тиреоидит, узловой зоб – 19 пациенток (15,2%). Нарушения менструального цикла (болезненные, нерегулярные месячные) обнаружены по данным исследования у 53 (42,4%) пациенток. Вредные привычки (употребление алкоголя, курение) выявлены у 79 женщин (63,2%), регулярные стрессовые ситуации испытывали 99 пациенток (79,2%). Из числа фитопрепаратов и антиоксидантов, в качестве терапии при лечении мастопатии 58 (46,4%) пациенток принимали препараты на основе экстракта корневищ цимицифуги кистевидной, наиболее часто используемых для лечения

предменструального синдрома и диффузных форм мастопатий. 52 женщины (41,6%) получали в качестве терапии препараты, содержащие ликопин, представляющий собой натуральный антиоксидант, получаемый из томатов, являющийся природным каротиноидом и превосходящим по антиоксидантной активности в 2,2 раза β -каротин и в 100 раз витамин Е. Антиоксиданты, содержащие в своей основе кислоту аскорбиновую, альфа-токоферилацетат и бета-каротин, принимали 35 (28%) пациенток. 33 (26,4%) пациентки осуществляли прием препаратов, содержащих в своей основе траву душицы, корень лопуха, корень пиона белоцветкового, цветки календулы, корни солодки, корневища копеечника забытого, слоевища ламинарии, экстракт чаги. Препараты, содержащие индол-3-карбинол, получали 22 (17,6%) женщины. 13 (10,4%) пациенток осуществляли прием экстракта плодов прутняка обыкновенного (*Agnuscastusfruit*). На вопрос о длительности приёма препаратов 15 женщин (12%) ответили «Меньше месяца»; 1-3 месяца проходили терапию 61 (48,8%) и более трёх месяцев принимали препараты 49 женщин (39,2%). Пациентки с длительным приёмом препаратов (более трёх месяцев) в 85% случаев отметили уменьшение симптомов во время лечения. Положительный эффект от лечения в целом отметили 95 пациенток, что составило 76% случаев.

Выводы. В результате проведенного исследования установлено, что антиоксидантная терапия и фитогомеопатические препараты могут быть с успехом назначены для лечения диффузных фиброзно-кистозных мастопатиях при наличии клинической симптоматики виду их эффективности. В нашем случае положительный эффект от лечения отмечен в 76% случаях. При проведении терапии важно учитывать длительность приема препаратов. Оптимальным сроком представляется прием более 3-х месяцев. В нашем исследовании у 85% пациенток из числа длительно принимающих препараты наблюдалась положительная динамика во время приёма вышеперечисленных препаратов.

Литература

1. Мастопатия (фиброзно-кистозная болезнь): диагностические подходы / И. Ю. Коган [и др.] // Журнал акушерства и детских болезней. – 2004. – Т. 53, № 2. – С. 60–65.
2. Беспалов В. Г., Ковалевская Е. И. Современные представления об этиологии и патогенезе мастопатии: возможности патогенетического лечения // Гинекология. – 2019. – Т. 21. – № 1. – С. 52–58.

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АМТИЗОЛА В КОМБИНАЦИИ С ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЕЙ ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Левченкова О.С., Новиков В.Е., Кулагин К.Н.

Смоленский государственный медицинский университет

Актуальность. Среди нейропротективных способов для предупреждения тяжелых последствий гипоксически-ишемических повреждений головного мозга (ГМ) исследуется возможность применения адаптивного феномена, известного под названием прекондиционирования (ПреК). Принято выделять два защитных периода в развитии ПреК: ранний период срочной адаптации и поздний период отсроченной адаптации. Эффективность комбинированного способа ПреК, когда физический фактор (ишемическое, гипоксическое ПреК) дополняется фармакологическим, всё чаще интересует исследователей. В качестве фармакологического ПреК изучаются средства с антигипоксическим действием, в механизме действия которых имеются те же, что и при ПреК мишени на сигнальном и эффекторном этапе адаптации организма к гипоксии (гипоксией индуцированный фактор (HIF)-1 α , активные формы кислорода, белки энергетического обмена, процессов гликолиза, ферменты дыхательной цепи митохондрий) [1, 2]. Нами продемонстрирована эффективность применения 3,5-диамино-1,2,4-тиадиазола, известного под названием амтизол, до предстоящей ишемии мозга. Амтизол, потенцируя действие гипоксического прекондиционирования, увеличивал выживаемость крыс и снижал тяжесть неврологического дефицита после операции двусторонней перевязки общих сонных артерий в ранний и поздний периоды ПреК [3].

Цель данного исследования: изучение влияния амтизола в комбинации с умеренной гипобарической гипоксией на функцию митохондрий ГМ крыс в условиях нормоксии и после ишемии мозга.

Материалы и методы исследования. Исследования выполнены на белых крысах самцах линии Вистар. Комбинированное ПреК – чередующееся применение амтизола (25 мг/кг внутривентриально) и гипобарической гипоксии (410 мм рт. ст. соответствующих высоте 5000 метров, экспозиция 60 мин) в течение 6 дней.

Оценку окислительного фосфорилирования проводили у животных при нормоксии через 1 ч и 48 ч после последнего предъявления

комбинированного ПреК, а также при ишемии мозга, которую моделировали спустя 1 ч и 48 ч после прекращения комбинированного ПреК путем одномоментной двусторонней перевязки общих сонных артерий (ОСА) под наркозом (хлоралгидрат 400 мг/кг). Через сутки после ишемии крыс декапитировали. Для выделения митохондрий клеток ГМ использовали метод дифференциального центрифугирования. Дыхание и фосфорилирование митохондрий регистрировали полярографически с помощью амперометрического датчика растворённого кислорода ДК-01 (Эконикс Эксперт Россия) типа закрытого электрода Кларка, анализатора растворенного кислорода (кислородомера) Эксперт 001-4 (0.1), программного обеспечения Эксперт-00Х М 03.04.11. Для создания графиков полярографических экспериментов использовали программу Origin Pro 8. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы StatPlus Pro 6.2.5.0, непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде: медиана (25-й; 75-й процентиля).

Результаты. Митохондрии, выделенные из ткани ГМ интактных крыс (контроль) демонстрировали следующие скорости потребления кислорода: $V_0=26,9$ (22,1; 28,7); $V_3=64,0$ (58,6; 65,0); $V_4=21,7$ (19,5; 23,1) нмоль O_2 /мин/мг белка, коэффициент фосфорилирования АДФ/О=2,58 (2,55; 2,68). При комбинированном прекондиционировании показатели окислительного фосфорилирования не отличались от данных интактного контроля, в поздний период наблюдалось увеличение коэффициента фосфорилирования на 10% ($p=0,005$). Через сутки после моделирования ишемии ГМ наблюдалось нарушения окислительной и фосфорилирующей функции митохондрий: $V_0=18,3$ (16,9; 19,6); $V_3=43,6$ (42,1; 45,7); $V_4=17,0$ (16,5; 19,7) нмоль O_2 /мин/мг белка, коэффициент фосфорилирования АДФ/О=2,08 (2,05; 2,15). Комбинированное прекондиционирование предотвращало вызванное ишемией нарушение митохондриального окислительного фосфорилирования, в частности, повышая скорость фосфорилирующего дыхания V_3 на 38,5% ($p=0,002$) в ранний и на 44,9% ($p=0,006$) в поздний период прекондиционирования, сопряженность окислительного фосфорилирования (коэффициент АДФ/О) при окислении НАД-зависимого субстрата глутамата на 22% ($p=0,002$) в ранний и на 30% ($p<0,001$) в поздний периоды прекондиционирования. Таким образом, в механизме нейропротективного действия комбинированного ПреК с использованием амтизола и гипобарической гипоксии при последующей ишемии ГМ крыс определенное значение имеет их положительное влияние на показатели биоэнергетики. Следует также отметить, что дыхательная цепь митохондрий вовлечена в регуляцию

экспрессии гипоксией индуцированного фактора-1 (HIF-1 α). HIF-1 α отводят важную роль в развитии ПреК. HIF-1 α стимулирует синтез протеинов, помогающих клетке выжить в условиях низкого содержания кислорода [1].

Комбинированное ПреК с использованием амтизола в комбинации с умеренной гипоксией вызывает повышение уровня гипоксией индуцированного фактора-1 альфа в условиях нормоксии. В условиях экспериментальной ишемии комбинированное прекондиционирование приводит к стабилизации содержания HIF-1 α на уровне показателей интактного контроля [3].

Выводы:

1. Амтизол в сочетании с умеренной гипобарической гипоксией в режиме ПреК вызывает повышение сопряжения процессов окисления с фосфорилированием на 10% ($p=0,005$).

2. Двусторонняя перевязка общих сонных артерий у крыс вызывает угнетение всех показателей окислительного фосфорилирования митохондрий мозга в среднем на 28% у выживших животных.

3. Амтизол в сочетании с умеренной гипобарической гипоксией в режиме ПреК обеспечивает нейропротекторный эффект (под их действием не снижаются показатели окислительного фосфорилирования митохондрий мозга, скорости дыхания митохондрий, дыхательный контроль, сопряженность окисления с фосфорилированием) у крыс после экспериментальной ишемии ГМ.

Литература

1. Lukyanova, L. D. Mitochondria-controlled signalling mechanisms of brain protection in hypoxia / L. D. Lukyanova, Y. I. Kirova // *Frontiers in Neuroscience*. – 2015. – Vol. 9. – P. 1–13.

2. Rybnikova, E. Current insights into the molecular mechanisms of hypoxic pre and postconditioning using hypobaric hypoxia / E. Rybnikova, M. Samoilov // *Frontiers in Neuroscience*. – 2015. – Vol. 9. – P. 388-399.

3. Levchenkova, O. S. Signal mechanism of the protective effect of combined preconditioning by amtizole and moderate hypoxia / O. S. Levchenkova [et al] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2018. – Vol. 164, № 3. – P. 320–323.

ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Лелевич С.В.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Лечение и профилактика алкоголизма основывается на координации усилий широкого круга специалистов, обеспечивающих коррекцию многочисленных медико-биологических и психологических факторов, а также клинических симптомов [1]. Одним из перспективных подходов в лечении и реабилитации пациентов с алкоголизмом является использование биологически активных соединений – естественных метаболитов организма человека.

Метаболитные препараты – многочисленная группа разнообразных лекарственных средств, действие которых основано на нормализации метаболических процессов, нарушенных при патологических состояниях. Они могут быть средством заместительной, регулирующей и модулирующей терапии, применяться с профилактической и лечебной целью. Среди них преобладают средства направленного действия (гепато-, нейро-, кардио- и иммунопротекторы), хотя их свойства как биологических регуляторов позволяют влиять на более широкий спектр гомеостатических механизмов, обеспечивая метаболическую адаптацию и восстановление нарушенных функций.

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 отмены его потребления. Прерывистую алкогольную интоксикацию (ПАИ) следует рассматривать как новое клиническое состояние алкогольной болезни [2].

Цель. Оценить возможности аминокислотных композиций при коррекции нейромедиаторных нарушений в головном мозге крыс при ПАИ.

Материалы и методы исследования. В эксперименте по моделированию и коррекции ПАИ использовано 40 животных, которые были разделены на пять равных групп. Особям 1-й группы (контроль) внутрижелудочно дважды в сутки вводили воду в течение 28-ми суток. Крысам 2-й экспериментальной группы вводили 25% раствор этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела, два раза в сутки, в течение 4-х суток. Затем в течение 3-х суток вводилось эквивалентное количество воды. Такой цикл повторяли 4 раза (состояние прерывистой алкогольной интоксикации). Третья группа в течение 4-х суток получала 25% раствор этанола

в дозе 3,5 г/кг массы тела два раза в сутки, а затем в течение 3-х суток препарат «Тавамин» (валин, изолейцин, лейцин и таурин) по 250 мг/кг массы тела два раза в сутки (суточная доза 500 мг/кг массы тела). Такие циклы повторяли 4 раза. Четвертой экспериментальной группе в течение 4-х суток вводили этанол, по схеме двух предыдущих групп, а затем в течение 3-х суток – препарат «Нейрамин» (триптофан, глицин и аргинина аспартат) по 100 мг/кг массы тела, в 2% суспензии крахмала. Такие циклы повторяли 4 раза. Пятой группе в течение 4-х суток вводили этанол, как и в группах 2-4, а затем в течение 3-х суток – препарат «Тритарг» (триптофан, цинка аспартат, таурин и аргинин) по 175 мг/кг, в 2% суспензии крахмала. Такие циклы повторяли 4 раза.

В регионах головного мозга методом ВЭЖХ определяли уровни ряда нейромедиаторов и аминокислот.

Результаты. В коре больших полушарий головного мозга ПАИ приводила к значительному (на 56%; $p < 0,05$) снижению уровня гомованилиновой кислоты, что может указывать на угнетение функциональной активности дофаминергической нейромедиаторной системы в данных экспериментальных условиях. «Тавамин» нормализовал содержание гомованилиновой кислоты в данном регионе головного мозга, понижал уровень аспартата, увеличивал содержание ГАМК и глицина в сравнении со 2-й группой (ПАИ). Эффекты «Нейрамина» в коре больших полушарий отличались от таковых у «Тавамина». Введение данной аминокислотной композиции на фоне ПАИ сопровождалось увеличением содержания 5-окситриптофана, серотонина и 5-ОИУК в сравнении с 1-й и 2-й экспериментальными группами. Данные изменения указывают на повышение функциональной активности серотонинергической системы, которая, очевидно, связана не только с доступностью предшественника, так как уровень триптофана при этом не повышался. «Нейрамин» снижал содержание аспартата в сравнении со 2-й группой и повышал концентрацию глутамата в сравнении с контролем. «Тритарг» в коре больших полушарий нормализовал содержание ГВК, а также снижал, в сравнении со 2-й группой, уровень аспартата.

В таламической области ПАИ не оказывала существенного влияния на уровни катехоламинов, их предшественников и метаболитов. В то же время прерывистая алкогольная интоксикация приводила к повышению содержания 5-окситриптофана в данном отделе мозга при стабильном уровне серотонина и его основного метаболита – 5-ОИУК. Предполагаемой причиной такого повышения может быть угнетение декарбоксилирования ароматических аминокислот. Все три исследуемые композиции аминокислот предотвращали повышение уровня 5-окситриптофана.

В стволе головного мозга ПАИ сопровождалась повышением уровня дофамина при неизменной концентрации его метаболитов – ГВК и 3,4-ДОФУК. Функциональное состояние норадренергической, серотонинергической, ГАМК-ергической нейромедиаторных систем, а также уровни нейрогенных аминокислот в данном регионе мозга в условиях прерывистой алкоголизации не менялись.

Это, с одной стороны, может указывать на снижение функциональной активности дофаминергической системы в стволе головного мозга, что реализуется изменением соотношения активной и относительно неактивной части пула медиатора в пресинаптических окончаниях. Все три вводимые композиции аминокислот нормализовали уровень дофамина в стволовой части головного мозга, но наибольший эффект при этом проявляется у «Тритарга».

В мозжечке ПАИ не вызывала статистически значимых изменений определяемых показателей. «Тавамин» и в большей степени, «Нейрамин» повышали функциональную активность дофаминергической системы в данном регионе ЦНС. Введение «Тавамина» также сопровождалось повышением уровня ГАМК по сравнению с 1-й и 2-й экспериментальными группами, в то время как «Тритарг» повышал содержание ГАМК и снижал уровень аспартата в сравнении с группой ПАИ.

Выводы:

1. Прерывистая алкогольная интоксикация вызывает дисбаланс в функционировании дофаминергической системы, а также в соотношении тормозных и возбуждающих аминокислот, степень выраженности которых определяется регионом ЦНС.

2. Все три исследуемые аминокислотные композиции обладают способностью препятствовать развитию этих нарушений, причем данный эффект в отношении системы тормозных и возбуждающих аминокислот более выражен при введении «Нейрамина» и «Тритарга», а в отношении серотонинергической системы – при введении только «Нейрамина».

Литература

1. Han, J. Y. Korean Red Ginseng attenuates ethanol-induced steatosis and oxidative stress via AMPK/Sirt1 activation / J. Y. Han [et al.] // J. Ginseng. Res. – 2015. – Vol. 39, № 2. – P. 105–115.
2. Лелевич, В. В. Прерывистая алкогольная интоксикация – новая модель экспериментального алкоголизма / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич // Лаб. диагностика. Восточная Европа. – 2014. – № 3. – С. 90–97.

ОЦЕНКА ПЕРСИСТЕНЦИИ CAR-T КЛЕТОК В СИНГЕННОЙ МЫШИНОЙ МОДЕЛИ НЕЙРОБЛАСТОМЫ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Луцкович Д.В.¹, Мелешко А.Н.¹, Мигас А.А.¹,
Ерофеева А.-М. В.², Дормешкин Д.О.³, Маньковская С.В.²

¹Республиканский научно-практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии

²Институт Физиологии Национальной академии наук Беларуси

³Институт биоорганической химии НАН Беларуси

Актуальность. Нейробластома – самая распространенная экстракраниальная солидная опухоль у детей, наиболее часто диагностируемая в младенчестве. Частота встречаемости составляет 30-40% от всех врожденных опухолей, или 1-3 случая на 100 000 детей в возрасте 0-14 лет. Лечение пациентов с нейробластомой высокой группы риска остается проблемой; в этой группе 5-летняя выживаемость составляет около 38-40%.

CAR-T иммунотерапия оказалась очень эффективна для лечения лейкозов и лимфом, и позволила достичь ремиссии почти у 90% пациентов с рефрактерным рецидивом заболевания. К сожалению, таких результатов пока не удалось достичь при применении CAR-T клеток в терапии солидных опухолей [1], что обуславливает актуальность дальнейших исследований. Одним из этапов разработки нового вида лечения включает в себя обязательное проведение экспериментов с использованием лабораторных животных.

Таким образом, **цель** данной работы – получение функционально активных CAR-T клеток для мышинной модели нейробластомы и оценка их персистенции *in vivo*.

Материалы и методы исследования. Мышиная модель нейробластомы была получена путем подкожной инфузии суспензии 2 млн клеток мышинной нейробластомы NXS2 сингенным мышам линии A/J [2]. Группа состояла из 10 самок в возрасте 7 недель, средний вес варьировал в пределах 18-20 грамм.

Для получения генетически модифицированных мышинных Т-лимфоцитов, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR), были собраны генетические конструкции лентивирусного вектора, содержащие ген флуоресцентного белка GFP в одном транскрипте с геном химерного антигенного рецептора мыши, включающим рецепторную часть антитела против мишени GD2, антитела 8B6 против мишени O-acetyl-GD2 [3]. Получение псевдотипированных лентивирусных частиц проводили путем ко-трансфекции клеток HEK293T с концентрацией

вирусных частиц центрифугированием. Функциональный титр определялся по трансдукции репортерного гена GFP. Т-лимфоциты выделяли коммерческим набором EasySep™ из суспензии спленоцитов здоровой мыши путем отрицательной селекции. Активацию Т-клеток производили коммерческим набором Dynabeads™ Mouse T-Activator CD3/CD28. Активированные Т-лимфоциты подвергали экспансии в 6-луночной плашке, из расчета 1 млн Т-клеток на 1 мл питательной среды RPMI, содержащей L-глутамин, 1% антибиотика/антимикотика, 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 500 IU ИЛ-2/мл, 50 μ M В-меркаптоэтанола, 1х раствора незаменимых аминокислот, 1х раствора пирувата натрия и 0,05 мг/мл глюкозы. Инфицирование Т-клеток мыши производили в количестве 1×10^5 с множественностью 50 трансдуцирующих вирусных частиц на 1 клетку, для усиления трансдукции использовали полибрен с конечной концентрацией 4 мкг/мл. Экспрессия химерного антигенного рецептора оценивалась через 48 часов после трансдукции по приобретению лимфоцитами, экспрессирующими CAR, флуоресцентного окрашивания GFP, в сравнении с вектор-контролем (МОСК) трансдуцированных пустым вектором. Для поставки функционального (цитотоксического) теста использовали клетки-мишени NXS2, с добавлением витального красителя DAPI. ЦТТ анализировался в двух соотношениях 1:1 и 1:3 мишень: эффектор. Внутривенную инфузию функционально активных CAR-T производили двум группам мышей, с привитой опухолью (NXS2) и без. Объем вводимого препарата для всех вариантов составлял 300 мкл в трех разных концентрациях CAR-T из расчета на килограмм: 3,5 млн, 7 млн и 14 млн на каждый вариант CAR. В качестве контроля одной подопытной мыши был введен МОСК, количество вводимых лимфоцитов рассчитывалось исходя из максимальной дозы CAR-T и составило 2,6 млн. Второй подопытной мыши был введен физраствор, для проверки эффекта плацебо. Для проверки персистенции и экспансии CAR-T в крови мыши, использовали метод проточной цитометрии. Забор крови осуществляли на 3-е, 7-е и 14-е сутки.

Результаты. Были получены CAR к двум мишеням нейробластомы мыши: анти-GD2 и анти-O-acetyl-GD2, с коротким шарнирным регионом между трансмембранным и антиген-распознающим доменом рецептора. Функционально активный титр псевдотипированных лентивирусных частиц на 1 мл вирусного супернатанта составил: для анти-GD2 CAR – 1×10^8 , для анти-O-acetyl-GD2 CAR – $2,3 \times 10^8$. Количество изолированных Т-клеток составило 12,6 млн с чистотой 91%. Эффективность трансдукции составила: для анти-GD2 – 8%, анти-O-acetyl-GD2 – 7%.

Цитотоксический тест полученных вариантов CAR-T против GD2 положительных клеток мышинной нейробластомы при соотношении 1:1

мишень-эффектор составил: для анти-GD2 – 31%, для анти-O-acetyl-GD2 – 29%.

После инфузии CAR-T клеток в трех временных точках проводился забор крови из хвостовой вены животного для оценки персистенции CAR-T клеток. Содержание CAR-T клеток в крови мыши с опухолью от числа всех лимфоцитов увеличилось с 3 до 7 дня и составило максимум 43-72%, с последующим снижением на 14 сутки (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика CAR-T клеток у мышей с опухолью

Номер мыши	Вариант CAR-T	Доза CAR-T	3-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
4	Анти-GD2	3,50E+04	не хватило клеток	1,32%	1%
3	Анти-GD2	7,00E+04	3,23%	43,23%	умерла
1	Анти-GD2	1,40E+05	7,71%	27,63%	умерла
10	Анти-O-acetyl-GD2	3,50E+04	3,18%	0,61%	0,45%
7	Анти-O-acetyl-GD2	7,00E+04	3,22%	2,14%	1,15%
2	Анти-O-acetyl-GD2	1,40E+05	5,21%	72,22%	умерла
5	МОСК (чистые лимфоциты)	2,0E+06	0,3%	0,29%	0,2%
6	Физраствор	300 мкл	0,33%	0,31%	0,33%

Мыши № 1, 2 и 3 погибли из-за острого системного воспалительного синдрома, вызванного большой дозой CAR-T клеток в присутствии опухоли.

Содержание CAR-T клеток в крови мыши без опухоли при сопоставимой дозе было значительно ниже и упало до нуля на 14 сутки (таблица 2).

Таблица 2 – Динамика CAR-T клеток у мышей без опухоли

Номер мыши	Вариант CAR-T	Доза CAR-T	3-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
1	Анти-GD2	1,40E+05	6,78%	0,64%	0%
2	Анти-O-acetyl-GD2	1,40E+05	2,40%	0,67%	0%
3	МОСК (чистые лимфоциты)	2,0E+06	0%	0%	0%
4	Физраствор	300 мкл	0%	0%	0%

Общее состояние мышей в период всего эксперимента характеризовалось как положительное. Подопытные выводились из эксперимента по состоянию здоровья в разное время. Последней точкой были 14 сутки после инфузии.

Выводы. Нами были получены аутологичные CAR-T клетки мыши к двум мишеням мышинной нейробластомы – с химерным рецептором против GD2 и его ацетилированной формы, более специфичной для опухолевых клеток. CAR-T персистировали в течение 2 недель только у мышей с опухолью. Мыши, получившие максимальную и среднюю дозу CAR-T анти-GD2, а также максимальную дозу CAR-T анти-O-acetyl-GD2, достигли максимума экспансии на 7 день и погибли из-за острого системного воспалительного синдрома, вызванного большой дозой CAR-T клеток в присутствии опухоли. Мыши с низкой дозой анти-GD2 CAR-T, а также с средней и низкой дозой анти-O-acetyl-GD2 CAR-T характеризовались постепенным снижением персистенции. Прирост уровня CAR-T клеток у мышей с опухолью, относительно здоровых мышей указывает на мишень-специфическую экспансию CAR-T клеток.

Литература

1. Abbasi J. Mixed Findings in Pediatric Neuroblastoma CAR-T Therapy / J. Abbasi [et al] // *Trial. Biotech Innovations; JAMA*. – 2021. – Vol. 325(2) . – P. 121.
2. Webb, E. R. Immune characterization of pre-clinical murine models of neuroblastoma/ E. R. Webb [et al] // *Sci Rep*. – 2020. – Vol. 10. – P. 16695.
3. Terme, M. Chimeric antibody to O-acetyl-GD2 mediates the same efficient anti-neuroblastoma effects as therapeutic antibody to GD2 without antibody induced allodynia / M. Terme [et al] // *P LoS One*. – 2014. – Vol. 10, № 9(2). – P. 87210.

ВЛИЯНИЕ «ОМЕГА-3 ПНЖК» НА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС И СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Максимович Н.Е., Троян Э.И., Лелевич А.В.

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь

Актуальность. Ишемические инфаркты находятся на втором месте среди причин смертности и приводят к инвалидизации пациентов. Важную роль в патогенезе ишемии головного мозга (ИГМ) играет свободно-радикальное окисление [1]. В результате чего образующиеся активные формы кислорода вызывают перекисное окисление, усугубляя нарушения структуры головного мозга [2]. Необратимые изменения в ткани мозга развиваются через 5-6 минут после критического снижения регионального мозгового кровотока в результате частичного или полного прекращения кровотока по сосудам. Также важное значение

придается эндотелию сосудистой стенки, повреждение которого является еще одним звеном в патогенезе ИГМ [3]. Омега-3 ПНЖК – предшественники тромбоксанов, простагландинов, в связи с чем актуально исследование их эффектов с целью эндотелиопротекции, коррекции окислительного стресса при повреждениях головного мозга.

Цель исследования: изучение прооксидантно-антиоксидантного статуса в гомогенатах головного мозга, состояния эндотелия сосудов при субтотальной ишемии головного мозга крыс.

Методы исследования. Эксперименты выполнены на 24 беспородных белых крысах массой 200-220 г. Животные находились на стандартном рационе вивария. Субтотальную ишемию головного мозга (СИГМ) моделировали путем перевязки обеих сонных артерий на 1 час. Животные были разделены на три группы: 1 – контрольная группа – ложнооперированные крысы ($n=8$); 2 – СИГМ ($n=8$); 3 – животные с СИГМ, которые получали Омега-3 ПНЖК, введенном в рацион питания в течение недели в дозе 5 мг/кг массы тела ($n=8$). Все оперативные манипуляции проводились в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (60 мг/кг).

Осуществляли определение показателей антиоксидантной системы. Определение концентрации восстановленного глутатиона (GSH) и общих сульфогрупп (TSH) осуществляли спектрофотометрически по методу Элмана, активность глутатионпероксидазы исследовали по методу Martinez. О состоянии перекисного окисления липидов судили по содержанию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС).

Уровень стабильных метаболитов NO – $[NO_x]$ определяли по концентрации нитритов и нитратов в плазме крови с использованием кадмия и реактива Грисса. Исследование агрегации тромбоцитов производилось с помощью анализатора агрегации тромбоцитов AP 2110. Определяли степень обратимой агрегации – максимальный уровень светопропускания плазмы крови после внесения индуктора агрегации, время агрегации – время, соответствующее максимальной степени агрегации, скорость агрегации – изменение светопропускания плазмы после внесения индуктора агрегации, измеряемая на отрезке длиной 30 секунд от точки отсчета.

Статистическую обработку данных осуществляли с применением пакета STATISTICA 6.0. Результаты выражали в виде медианы (Me) и рассеяния (25, 75 перцентилей). Для сравнения величин использовались непараметрические критерии (Манна-Уитни). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. При исследовании показателей-маркеров окислительного стресса в гомогенатах головного мозга выявлено, что после перевязки обеих сонных артерий в течение часа происходит

снижение концентрации восстановленного глутатиона на 11,1%, общих SH-групп белков и глутатиона – на 16,2% и повышение активности глутатионпероксидазы – на 24,1%, что отражает высокую напряженность ферментативных механизмов антиоксидантной защиты; содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, возросло на 66,7% (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели окислительного стресса в мозге, содержание стабильных метаболитов NO [NO_x] в крови, агрегация тромбоцитов крыс при субтотальной ишемии головного мозга в течение часа и при коррекции Омега-3 ПНЖК; Me (25%; 75%)

Показатель	Контроль (n=8)	СИГМ (n=8)	СИГМ+Омега-3 (n=8)
GSH, ммоль/л	1,89 (1,76; 2,01)	1,68* (1,43; 1,92)	1,75 ⁺ (1,69; 1,81)
TSH, ммоль/л	2,78 (2,63; 2,92)	2,34* (2,09; 2,58)	2,68 ⁺ (2,62; 2,71)
ГП, ммоль GSH/мин×л	62,8 (59,2; 64,3)	78,2* (75,6; 81,3)	75,3* (67,6; 82,4)
ТБКРС, нкмоль/мл	2,4 (1,9; 2,7)	4,0* (3,8; 4,25)	2,9 (2,7; 3,3)
[NO _x], мкмоль/л	30,21 (28,50; 35,9)	88,37* (81,54; 108,27)	34,43 ⁺ (21,42; 45,96)
Степень агрегации, %	39,8 (38,2; 53,4)	66,7 (60; 69,5)*	44,3 ⁺ (41,2; 48,6)
Время агрегации, сек	380,0 (360,2; 411,0)	359,4 (293,2; 422,1)	375,0 ⁺ (364,5; 397,0)
Скорость агрегации (за 30 секунд), %	20,4 (13,0; 31,4)	45,6 (35,6; 49,2)*	26,6 ⁺ (20,1; 36,2)

Примечание – * – статистически значимые различия с контрольной группой p<0,05; ⁺ – статистически значимые различия с группой СИГМ, p<0,05.

При исследовании стабильных метаболитов [NO_x] у крыс с субтотальной ИГМ было установлено повышение [NO_x] почти в 3 раза по сравнению с контрольной группой, что может быть связано с активацией нейрональной NO-синтазы в условиях ишемии [19]. При ведении Омега-3 ПНЖК крысам с СИГМ отмечалось снижение [NO_x] на 48,7% относительно группы крыс с СИГМ.

При исследовании агрегационных свойств тромбоцитов выявили, что после перевязки обеих сонных артерий в течение часа у крыс повышение степени агрегации тромбоцитов на 67,6%, и скорости агрегации тромбоцитов за первые 30 секунд на 123,5%. При введении Омега-3 ПНЖК крысам с СИГМ отмечается снижение степени агрегации тромбоцитов на 66,4%, скорости агрегации за 30 секунд на 41,5% и повышение времени агрегации на 5,3% по сравнению со значениями группы крыс с СИГМ.

Вывод. Субтотальная ишемия головного мозга в течение часа характеризуется активацией прооксидантных механизмов в головном

мозге, дисфункцией эндотелия, что отражается активацией агрегации тромбоцитов и повышением стабильных метаболитов $[NO_x]$ в крови. Введение препарата «Омега-3 ПНЖК» оказывает корректирующее действие на прооксидантно-антиоксидантное состояние в головном мозге, агрегацию тромбоцитов и состояние эндотелия при субтотальной ишемии головного мозга.

Литература

1. Афанасьев, В. В. Патопфизиология и нейропротективная терапия ишемического повреждения головного мозга / В. В. Афанасьев, С. А. Румянцева, Е. В. Сирина // Журнал «Медицинский Совет». – 2008. – № 9–10. – С. 35–39.
2. Зарипова, Р. И. Влияние блокады NO-синтаз на продукцию NO в сердце крыс при гипокинезии / Р. И. Зарипова, Х. Л. Зайнутдинов, Т. Л. Зефирова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – № 5. – С. 11–13.
3. Маркин, С. П. Нарушение когнитивных функций во врачебной практике : методическое пособие / С. П. Маркин. – М., 2007. – 42 с.

ПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА СТРУКТУРУ ПОЧЕК ПЛОДОВ ПОТОМСТВА БЕЛЫХ КРЫС, РАЗВИВАВШЕГОСЯ В УСЛОВИЯХ ХОЛЕСТАЗА МАТЕРИ

Михальчук Е. Ч.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Известно, что внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) – часто встречающееся заболевание печени, которое называют доброкачественным, поскольку оно не угрожает жизни беременной [1]. Однако данная патология оказывает неблагоприятное воздействие на развивающееся потомство [2]. Проникая через гематоплацентарный барьер, желчные кислоты вызывают развитие фетоплацентарной недостаточности и, как следствие, интоксикацию плода. В клинике для лечения ВХБ успешно применяют урсодезоксихолевую (УДХК) кислоту, которая естественным путем синтезируется в организме человека. Она изменяет состав токсичных гидрофобных желчных кислот, стабилизирует мембраны гепатоцитов, уменьшает зуд у беременных, снижает активность ферментов печени. Проведенными исследованиями показано, что применение УДХК безопасно для матери, однако практически нет данных о структурных особенностях органов у плодов, находящихся под воздействием холестаза матери и урсодезоксихолевой кислоты.

Сотрудниками кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Гродненского государственного медицинского университета экспериментально доказано, что нарушение энтерогепатической циркуляции желчи у беременных оказывает отрицательное влияние на структурно-функциональные особенности органов мочевыделительной и пищеварительной систем у потомства в постнатальном периоде развития [3].

Вопрос о воздействии холестатической патологии матери на процессы органогенеза в антенатальном периоде развития, а также действие урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на развитие и становление структур мочевыделительной системы у плодов не изучен, несмотря на его актуальность в настоящее время.

Цель. Установить характер воздействия урсодезоксихолевой кислоты на развивающиеся при холестазах матери структурные изменения в почках 21-суточных плодов.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен в соответствии с Хельсинкской декларацией о гуманном обращении с животными. Исследования были проведены на 30 плодах 21-суточного возраста, полученных от 24 самок. Из них 10 плодов были взяты от самок, которым на 17 сутки беременности моделировали подпеченочный обтурационный холестаз (группа «Холестаз»). Другие 10 плодов были получены от самок с обтурационным холестазом, которые получали перорально УДХК с момента моделирования у них холестаза в дозе 50 мг/кг (группа «Холестаз+УДХК»). Остальные плоды, взятые от самок, которым на 17-е сутки беременности производилась лишь лапаротомия (без перевязки общего желчного протока), составили группу «Контроль». На 21-е сутки беременности, после эвтаназии самок парами эфира с последующей декапитацией, плоды быстро извлекались, осматривались и взвешивались.

Для исследования забирали материал почек плодов потомства, который фиксировали, обезживали, просветляли, заключали в парафин и далее окрашивали общепринятыми методами. В гистологических срезах плодов всех экспериментальных групп определяли следующие параметры структур почечной паренхимы: толщину коркового вещества, диаметр почечных телец и сосудистых клубочков, ширину извитых канальцев проксимального отдела нефронов, высоту их эпителиоцитов и диаметр ядер. Морфометрический анализ производился при помощи системы компьютерного анализатора изображения на разных увеличениях микроскопа Axioscop 2 plus. Полученные цифровые данные обрабатывали методами непараметрической статистики с помощью лицензионной компьютерной программы «Statistica 6.0 для Windows» с использованием двустороннего непарного U-критерия Манна-Уитни.

Результаты считались достоверными при значениях $P < 0,05$. Данные представлены в таблицах в виде $Me \pm IQR$, где Me – медиана, IQR – интерквартильный размах.

Результаты и их обсуждение. Результаты нашего исследования показали, что в почках 21-суточных плодов группы «Холестаз», в отличие от контрольных животных, отмечается меньшая ширина коркового вещества, а мозговое еще окончательно не сформировано. Последнее представлено мезенхимой, в которой встречаются каналы единичных петель Генле. В корковом веществе намного меньше, чем в контроле сформированных почечных телец, располагающихся на границе коркового и мозгового веществ и отличающихся полиморфизмом. Их сосудистые клубочки содержат от 2 до 5 гемокапилляров, окруженных снаружи подоцитами. Капилляры полнокровны.

Морфометрические показатели диаметра почечных телец и сосудистых клубочков в группе «Холестаз» значительно ниже контрольных значений. (Таблица). Реже встречаются и формирующиеся почечные тельца (4-6 на почку). Степень развития их структур слабая. Субкапсулярная зона представлена конгломератами клеток, из которых формируются почечные каналы.

В почках 21-суточных плодов группы «Холестаз+УДХК» показатели ширины коркового и мозгового вещества несколько выше, чем в группе «Холестаз», но ниже контрольных значений. Морфометрические показатели почечных телец и сосудистых клубочков также превышают аналогичные показатели в группе «Холестаз», однако пока еще ниже соответствующих значений в контрольной группе (табл.).

Менее развита в почках 21-дневных плодов группы «Холестаз» и канальцевая система нефронов. Наиболее дифференцированы эпителиоциты тех канальцев, что расположены вблизи сформированных почечных телец. Они низкопризматической формы, с оксифильной цитоплазмой и слабо выраженной щеточной каемкой. В мозговом веществе определялись проксимальные прямые каналы, выстланные кубическим эпителием с оксифильной окраской цитоплазмы. В просвете некоторых из них обнаруживались фрагменты отделившихся в результате деструкции апикальных отделов клеток. Каналы петли Генле немногочисленны и слабо развиты.

В почках плодов группы «Холестаз +УДХК» отмечается более высокая степень дифференцировки канальцевых структур, особенно проксимальных отделов нефронов. В большинстве проксимальных извитых канальцев определяется щеточная каемка. Морфометрические показатели эпителиоцитов проксимальных канальцев также выше, чем в группе «Холестаз», но ниже, чем в контроле.

Таблица 1 – Морфометрические показатели клубочковых и канальцевых структур почек 21-суточных плодов контрольных и опытных групп (мкм), $Me \pm IQR$

Показатели	Контроль	Холестаз	Холестаз+УДХК
Диаметр почечных телец	70,88 $\pm$ 1,88	60,21 $\pm$ 1,52*	64,17 $\pm$ 1,02*
Диаметр сосудистых клубочков	61,38 $\pm$ 1,71	49,72 $\pm$ 1,79	55,23 $\pm$ 1,11* ⁺
Диаметр проксимальных канальцев	24,66 $\pm$ 2,32	19,86 $\pm$ 0,69*	21,24 $\pm$ 0,22*
Высота эпителиоцитов	7,20 $\pm$ 0,26	6,14 $\pm$ 0,16	6,58 $\pm$ 0,17
Диаметр ядер	5,41 $\pm$ 0,12	5,12 $\pm$ 0,14	5,23 $\pm$ 0,12

Примечание – * – различия достоверны по сравнению с контролем, $p < 0,001$;
⁺ – различия достоверны по сравнению с группой «Холестаз», $p < 0,05$.

Выводы. Результаты нашего исследования свидетельствуют о протективном эффекте урсодезоксихолевой кислоты, даже при небольшом сроке введения ее самкам с обтурационным холестазом, что подтверждается более высокой степенью дифференцировки как канальцевых, так и клубочковых структур почек плодов крыс соответствующей опытной группы.

Литература

1. Саитова, Л. Ф. Внутрипеченочный холестаз беременных / Л. Ф. Саитова [и др.] // Медицинский вестник Башкорстана. – 2015. – Т. 10, № 6 (60). – С. 80–83.
2. Gardiner, F. W. The prevalence and pregnancy outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A retrospective clinical audit review / F.W. Gardiner // Obstet Med. – 2019. – Vol. 12(3). – P. 123–128.
3. Мацюк, Я. Р. Холестаз беременных и органогенез потомства (эксперим. исслед.) / Я. Р. Мацюк [и др.] // Акт. пробл. мед.: итог. науч.-практ. конф. Гродно: ГрГМУ, 2013. Часть 2. – С. 61–64.

ВЛИЯНИЕ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ КРЫС НА ГИСТОСТРУКТУРУ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ДИНАМИКЕ ОНТОГЕНЕЗА

Можейко Л.А.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Потребление алкоголя во время беременности несёт угрозу не только здоровью матери, но и развитию плода. Доказано, что этанол в полном объёме проникает через плацентарный барьер и оказывает токсическое воздействие на плод. Согласно литературным данным

это может привести к гибели плода или рождению недоношенных, физически ослабленных детей с нарушениями функций жизненно важных органов [1]. Поражаются разные структуры мозга, иммунная и сосудистая системы, печень [2]. Сведений по влиянию этанола на поджелудочную железу недостаточно [3]. Изучение последствий потребления алкоголя во время беременности актуально и важно не только с медицинской, но и социальной точки зрения.

Цель. Изучить динамику изменений структурных компонентов поджелудочной железы крыс, подвергшихся антенатальной алкоголизации.

Материалы и методы исследования. Объектами эксперимента послужили беременные беспородные белые крысы, с исходной массой 200-220 г, и родившееся от них потомство (по 9 крыс в контрольной и опытной группах). Опытные животные взяты от самок, которые на протяжении всей беременности (со дня обнаружения сперматозоидов во влагалищных мазках и до родов) подвергались хронической алкогольной интоксикации путем использования 15% раствора этанола в качестве единственного источника питья. Среднее потребление алкоголя беременными самками составляло $3,64 \pm 2,2$ г/кг сутки. Для стандартизации эксперимента контрольные беременные самки получали вместо этанола эквивалентное количество воды.

Эксперименты с беременными самками и родившимися от них крысятами проводились, в соответствии с правилами гуманного обращения с животными и разрешением комитета по биомедицинской этике ГрГМУ. Самки опытной и контрольной групп содержались в стандартных условиях микровивария, были одного возраста, из одной популяции. В исследовании использовали 5-, 10-, 45- и 90-суточное потомство контрольной и опытной группы крыс. Для достоверности результатов из каждого помета брали по 1-2 животных. Крыс выводили из опыта быстрой декапитацией. Забирали материал поджелудочной железы и взвешивали.

Кусочки материала фиксировали, обезвоживали, просветляли и заключали в парафин. Для обзорной микроскопии парафиновые срезы окрашивались общепринятыми морфологическими методами. Морфометрическое исследование производилось при помощи системы компьютерного анализатора изображения на разных увеличениях микроскопа Axioscop 2 plus (Carl Zeiss, Германия), оснащенного цифровой камерой Leica DFC 320. Для анализа количественных изменений определяли следующие параметры: площадь паренхимы и стромы; диаметр ацинусов; высоту ацинарных клеток; диаметр и объем их ядер; количество эндокринных островков на стандартной площади среза; средний диаметр островков. Цифровые данные обрабатывали статистически на персональном компьютере с применением лицензионной компьютерной

программы Statistica 6.0 для Windows (Stat Soft, USA), используя критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показали, что во всех изучаемых возрастных группах масса поджелудочной железы антенатально алкоголизированных крыс по сравнению с контрольными животными достоверно снижается: у 5-суточных крыс на 10,2%, 10-суточных – на 8,3%, 45-суточных – на 19,5%, 90-суточных – на 14,3%. При микроскопической визуализации выявляется уменьшение размеров панкреатических долек опытных крыс. Морфометрическое изучение свидетельствует о развитии атрофических изменений паренхимы органа. Доля стромы относительно паренхимы увеличена, что наиболее выражено в ранние сроки постнатального онтогенеза (почти в 2 раза). У взрослых 45-суточных крыс этот показатель увеличен в 1,5 раза, у 90-суточных крыс превышает контрольное значение на 31,7%. Утолщенные прослойки междольковой соединительной ткани имеют слабо выраженный волокнистый компонент, отёчны. Венозные сосуды расширены. В поздней возрастной группе крыс признаки отёка интерстиция снижаются.

Составляющие паренхиму ацинусы, являющиеся основной структурно-функциональной единицей экзокринной части поджелудочной железы, уменьшены в размерах. Их диаметр и высота секреторных ацинарных клеток снижены у 5-суточных крыс на 15,61% и 15,83% ($p < 0,05$), 10-суточных – на 15,21% и 14,90% ($p < 0,05$), 45-суточных – на 15,10% и 15,40% ($p < 0,05$), 90-суточных – на 10,83 и 11,12% ($p < 0,05$) соответственно. Диаметр ядер ацинарных клеток также достоверно снижен – у 5-суточных крыс – на 10,2%, 10-суточных – на 10,1%; 45-суточных – на 11,2%; 90 – суточных – на 10,4%.

У 5-суточных крысят четкие границы между зимогенной и гомогенной функциональными зонами не определяются. Вся цитоплазма окрашивается оксифильно. У взрослых крыс функциональные зоны экзокринных панкреатоцитов хорошо различимы, однако гомогенная базофильная зона, где происходит синтез ферментов, сужена. В зимогенной зоне 90-суточных крыс отмечается разряженность секреторных гранул.

В эндокринной части поджелудочной железы опытных животных, в отличие от экзокринной, значимых отклонений изучаемых количественных показателей от таковых контрольных животных выявить не удалось. Эндокринные островки в обеих группах хорошо развиты, встречаются в основном с одинаковой частотой – 1-2 в дольке. Снижение их количества на стандартной площади среза обнаружено только у 10-суточных крыс опытной группы. Статистически достоверных различий среднего диаметра островков и их распределения по размерным классам не отмечено.

Выводы. Полученные экспериментальные данные позволяют сделать вывод, что хроническая антенатальная алкоголизация оказывает отдаленное повреждающее действие на гистоструктуру экзокринной части поджелудочной железы, выражающееся атрофическими изменениями паренхимы, что подтверждается снижением основных морфометрических показателей во всех возрастных группах опытных животных.

Литература

1. Зиматкин, С. М. Алкогольный синдром плода / С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь. – Минск: Новое знание, 2014. – 208 с.
2. Бонь, Е. И. Отдаленные последствия антенатальной алкоголизации / Е. И. Бонь [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, № 4. – С. 17–22.
3. Можейко, Л. А. Механизмы повреждения ацинарных клеток поджелудочных железы при остром алкогольном панкреатите / Л. А. Можейко // Весці Нац. акад. навук Беларусі. – Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16(1). – С. 108–116.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕНТИВИРУСНОЙ ТРАНСДУКЦИИ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК

Мухаметшина А.С., Мигас А.А., Шман Т.В.

Республиканский научно-практический центр
детской онкологии, гематологии и иммунологии

Актуальность. Активное использование генетически модифицированных естественных киллерных клеток (НК) ограничено методологическими трудностями доставки генетического материала в эти клетки и затрудняет разработку иммунотерапии на основе НК-клеток. Одним из используемых методов модификации является лентивирусная трансдукция. Однако, его использование ограничено выходом трансдуцированных клеток. Вирус, полученный из векторной кассеты VSV-G, классически используемой для создания химерных антигенных рецепторов для CAR-T-клеток, неэффективно трансдуцирует НК-клетки. Чтобы повысить эффективность трансдукции НК-клеток, мы исследовали альтернативные псевдотипированные белки. Псевдотипированный лентивирусный вектор оболочки бабуина BaEV-TR показывает более высокую эффективность трансдукции. Он связывает входные рецепторы натрий-зависимого переносчика нейтральных аминокислот ASCT-1 и ASCT-2 и широко экспрессируется в гемопоэтических линиях. Таким образом, использование альтернативных псевдотипов лентивирусов позволит

решить многие принципиальные вопросы и определить пути получения достаточного количества генетически модифицированных НК-клеток.

Цель. Сравнить эффективность трансдукции НК-клеток двумя вариантами лентивирусных частиц на основе векторных кассет BaEV-TR и VSV-G.

Материалы и методы исследования. Использовали мононуклеары периферической крови двух здоровых доноров. Первичную культуру НК-клеток получали с помощью набора для деплеции CD3, после чего клетки культивировали в полной питательной среде PRMI-1640 с добавлением 500 МЕ ИЛ-2 за 72 ч до трансдукции; также использовали два лентивирусных вектора с разными оболочечными плазмидами; в первом варианте использовали рMD2.G, кодирующую поверхностный гликопротеин G вируса везикулярного стоматита VSV-G; во втором, BaEV-TR, кодирующем модифицированный оболочечный гликопротеин ретровируса бабуина. В оба варианта были включены плазмиды psPAX2, содержащие гены gag-pol и pUltra, кодирующие ген репортерного белка EGFP.

НК-клетки высевали в культуральный планшет в концентрации 2×10^5 клеток/мл с 200 МЕ ИЛ-2 и 10 мкг вектофузина в 0,5 мл среды. К клеткам добавляли вирусные частицы в количестве, необходимом для достижения множественности инфекции 1, 5, 10. Далее проводили центрифугирование при 800 g, 90 мин, 37 °C. После трансдукции вируса клетки инкубировали при 37°C, меняли среду через 24 часа. Уровень трансдукции определяли с помощью проточной цитометрии по экспрессии репортерного белка EGFP через 72 часа.

Результаты. Мы сравнили эффективность трансдукции первичных НК-клеток с двумя вариантами лентивирусных частиц на основе векторных кассет BaEV-TR и VSV-G. Проценты трансдуцированных клеток для множественности заражения 1, 5, 10 с использованием VSV-G и BaEV-TR составляли 0,28%, 1,5%, 2,8% и 50%, 62%, 70% соответственно. Рецептором для VSV-G является липидный рецептор низкой плотности LDL-R, который практически не экспрессируется ни в покое, ни в активированных НК-клетках [1], что объясняет полученную нами низкую скорость трансдукции. В то же время в ответ на активацию НК-клеток ИЛ-2, ИЛ-12 и ИЛ-21 рецепторы шерсти павиана – ASCT-1 и ASCT-2 сверхэкспрессируются, что приводит к повышению эффективности трансдукция BaEV-TR [1] и отражена в наших результатах.

Выводы. Процент НК-клеток, трансдуцированных лентивирусным вектором на основе векторной кассеты BaEV-TR, выше, чем вектором на основе векторной кассеты VSV-G, который в дальнейшем может быть использован для иммунотерапии на основе модифицированных НК-клеток.

Литература

1. Отдельное подмножество высокопролиферативных и лентивирусных векторных (LV)-трансдуцибельных НК-клеток. Определить готовое подмножество для адаптивной клеточной терапии / R. Bari [et al.] // Иммунол. – 2019. – № 1. – С. 2001.

КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ИШЕМИИ И ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ ПОЧЕК ЛАКТОФЕРРИНОМ И ЕГО КОМПЛЕКСАМИ С ПАНТЕНОЛОМ И ВИТАМИНОМ Д

**Надольник Л.И., Титко О.В, Катковская И.Н.,
Полубок В.Ч., Гуринович В.А.**

Институт биохимии биологически активных соединений
НАН Беларуси

Актуальность. Ишемические и реперфузионные воздействия могут являться причиной острого повреждения почек в клинических ситуациях: при сосудистой хирургии, хирургии почек, трансплантологии и кардиохирургии, включая коронарное шунтирование [1].

Одним из перспективных направлений терапии ишемически-реперфузионных повреждений почек является фармакологическое пре- и посткондиционирование. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что предварительное введение перед выполнением аортокоронарного шунтирования эритропоэтина приводит к уменьшению тяжести острого повреждения почек [2]. Безусловно, исследование механизмов ишемического/реперфузионного (И/Р) повреждения почек и разработка эффективных фармакологических средств их защиты являются актуальными направлениями биохимии и фармакологии.

Цель. Оценить защитные эффекты лактоферрина и его комплексов с пантенолом и витамином Д при моделировании ишемии и ишемии/реперфузии почек у крыс.

Материалы и методы исследования. Исследования выполнены на самках крыс массой 200-240 г. Ишемию и ишемию/реперфузию (И/Р) моделировали путем наложения зажимов на сосудистый пучок почек. Продолжительность ишемии составляла 30-40 минут, реперфузии – 120 минут. Операция проводилась под 2,8% хлоральгидратным наркозом при его внутрибрюшинном введении в дозе 350 мг/кг. Хирургические манипуляции осуществлялись с соблюдением всех правил асептики.

На протяжении 3-х суток вводили: рекомбинантный человеческий лактоферрин (рчЛФ) в дозе 100 мг/кг, комплекс рчЛФ+витамин Д (100 мг/кг+1000 МЕ/кг) и комплекс рчЛФ+Д-пантенол (100 мг/кг+100 МЕ/кг). В ткани почки оценивались показатели антиоксидантной системы, а также измерялась концентрация кофермента А и ацетил-КоА. В сыворотке крови измерялась концентрация фактора, индуцируемого гипоксией (HIF), а также фактора некроза опухоли (TNF-1 α) иммуноферментным методом (FineTest, Китай).

Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием программ Microsoft Excel 2016, GraphPad Prism 6.0. Использован однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с применением теста Тьюки; приняты статистически значимыми различия при $p < 0,05$.

Результаты. Показано, что ишемия в течение 40 минут вызывала резкое снижение концентрации КоА-SH (на 52,85%) в почке, которая повышалась на фоне введения рчЛФ, рчЛФ+ВД и рчЛФ+ПЛ на 30,62–39,4%. Концентрация Ацетил-КоА в почке снижалась при ишемии в 2,96 раза и сохранялась сниженной на фоне введения тестируемых комплексов рчЛФ по сравнению с группой контроль. Соотношение Ацетил-КоА/КоА-SH достоверно снижалось на фоне введения рчЛФ (в 2,43 раза; $p < 0,05$) и сохранялось сниженным при введении комплексов. Эти данные свидетельствуют о сдвиге соотношения Ацетил-КоА/КоА-SH в сторону повышения концентрации восстановленной формы на фоне введения рчЛФ и еще в большей степени – комплексов рчЛФ (рчЛФ+ВД и рчЛФ+ПЛ).

В группе И/Р изменения исследуемых показателей отличались от показателей группы ишемия, концентрация КоА-SH снижалась в 2,44 раза по сравнению с группой контроль. Введение рчЛФ и комплекса рчЛФ+ДЗ повышало данный показатель соответственно на 35,27% и 43,05% по сравнению с группой И/Р (40 мин / 120 мин); введение комплекса рчЛФ+ПЛ повышало уровень КоА-SH в почке на 45,99%. Концентрация Ацетил-КоА снижалась в почках крыс после реперфузии только на фоне введения комплексов рчЛФ+ВД и рчЛФ+ПЛ. Соотношение Ацетил-КоА/КоА-SH повышалось в группе И/Р (в 4 раза) по сравнению с группой контроль, что обусловлено снижением концентрации КоА-SH при реперфузии. Восстановление обеспеченности почки кислородом активировало кислородзависимые процессы; показано при И/Р повышение в почке концентрации Ацетил-КоА до контрольных значений. Введение рчЛФ и его комплексов нормализовало соотношение окисленной и восстановленной форм за счет повышения концентрации КоА-SH в почках, что является проявлением антигипоксических

эффектов рчЛФ и его комплексов, а также защитных эффектов при реперфузии. Эти данные согласуются с повышением в ткани почки при И/Р активности сукцинатдегидрогеназы на фоне введения комплексов (рчЛФ+ВД и рчЛФ+ПЛ).

Для выяснения механизмов антигипоксических свойств исследованных препаратов в сыворотке крови определялась концентрация HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α)) – транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией. Активация передачи сигналов фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 α), рассматривается как центральный механизм адаптации организма к гипоксии. Длительная почечная ишемия может привести к необратимому повреждению нефронов в оставшейся ткани и, в конечном счете, к хроническому заболеванию почек. HIF-1 α опосредует метаболическую адаптацию, ангиогенез, эритропоэз, рост клеток, выживание и апоптоз. Повышение регуляции HIF-1 α с помощью ишемического preconditionирования (IPC) или препаратов, имитирующих гипоксию (миметиков гипоксии), рассматривают как способ снижения повреждения почек при И/Р.

В проведенных нами исследованиях установлено, что при И/Р (40 мин / 120 мин) в сыворотке крови значительно повысилась концентрация HIF-1 α (более чем в 10 раз). Введение рчЛФ (трехкратно, в дозе 100 мг/кг) и комплексов на его основе проявлялось достоверным повышением, – по сравнению с контролем, – в сыворотке крови крыс концентрации HIF-1 α , в 17,4, 16,8 и 13,2 раза соответственно, – при введении рчЛФ, рчЛФ+ВД и рчЛФ+ПЛ. По сравнению с группой И/Р введение ЛФ повышало уровень HIF-1 α на 44,8%. Полученные результаты предполагают, что введение рчЛФ оптимизирует защиту почек при И/Р, защитный эффект опосредован повышением концентрации HIF-1 α , что, по-видимому, связано с повышением его экспрессии. Введение рчЛФ в комплексе с ПЛ немного оптимизировало (снижало) эффект рчЛФ.

Показано, что дексмететомидин гидрохлорид (Dex) снижал повреждение почек, вызванное ишемией-реперфузией (ИР), у крыс с диабетом за счет увеличения экспрессии индуцируемого гипоксией фактора-1 α (HIF-1 α) [3].

Можно отметить, что при И/Р (40 мин / 120 мин) почек уровень фактора некроза опухоли TNF-1 α (маркер воспаления) повышался в сыворотке крови крыс в 2,26 раза; введение рчЛФ не изменяло данный показатель, но при введении комплекса рчЛФ+ВД и рчЛФ+ПЛ уровень TNF-1 α снижался до контрольных значений. Введение комплексов на основе рчЛФ оптимизирует противовоспалительный эффект рчЛФ при И/Р почек, который достаточно хорошо документирован в других экспериментальных исследованиях.

Выводы. Проведенные исследования свидетельствуют, что рчЛФ и комплексы рчЛФ+ДЗ и рчЛФ+ПЛ проявляют защитные эффекты при ишемии и И/Р, что проявляется влиянием на метаболизм КоА-SH, реализуется через нормализацию в почках соотношения Ацетил-КоА/КоА-SH. Механизмы антигипоксических эффектов включают повышение концентрации HIF-1 α ; рчЛФ может оказывать влияние на уровень фактора, индуцируемого гипоксией. Эти данные предполагают возможным использование рчЛФ и его комплекса с ПЛ для оптимизации антигипоксической защиты в условиях ишемии и И/Р.

Литература

1. Makris, K. Acute kidney injury: definition, pathophysiology and clinical phenotype / K. Makris, L. Spanou // Clinical Biochem. Rev. – 2016. – Vol. 37, № 2. – P. 85–98.
2. Tasanarong, A. Prophylaxis with erythropoietin versus placebo reduces acute kidney injury and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients undergoing cardiac surgery: a randomized, double-blind controlled trial / A. Tasanarong [et al] // BMC Nephrology. – 2013. – Vol. 14. – P. 136.
3. Zhonghua, J. Dexmedetomidine hydrochloride up-regulates expression of hypoxia inducible factor-1 α to alleviate renal ischemiareperfusion injury in diabetic rats / J. Zhonghua [et al.] // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2016. – Vol. 39, № 8. – P. 944–949.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ В СТОМАТОЛОГИИ

Немсцверидзе Я.Э.¹, Дербина Л.Р.^{1,2}

¹Московский медицинский университет «Реавиз»

²ООО «Центр современной медицины «ПРОФМЕД»

Актуальность исследования обусловлена постоянным выходом на фармакологический рынок новых препаратов, в последствии применяющихся в стоматологии.

Цель исследования: произвести обзор наиболее часто применяемых групп препаратов в стоматологии.

Материалы и методы исследования. Изучена отечественная литература по данному направлению. Использованы материалы научных библиотек – elibrary, cyberleninka, pubmed.

Результаты. Фармакологические препараты выполняют один из наиболее важных этапов лечения пациента в процессе медицинского лечения. Наиболее характерную значимость фармакотерапии в медицине еще раз подчеркнула пандемия COVID-19.

Многие пациенты, которые обратились за стоматологической помощью после перенесенного заболевания COVID-19, имеют пониженный

иммунитет, что сказывается на здоровье в целом и проведении стоматологических вмешательств в частности, поскольку увеличивается реабилитационный период [1]. В связи с этим необходимо наиболее аккуратно назначать фармакологические препараты, учитывая пониженный иммунитет пациента.

Достаточно часто врачи-стоматологи в своей практике назначают цефалоспорины, особенно в стационаре в ходе лечения гнойных инфекций. Механизм действия цефалоспоринов связан с угнетением образования пептидогликана – опорного полимера клеточной стенки, что приводит к лизису микробной клетки [2].

Одним из наиболее характерных преимуществ цефалоспоринов в стоматологии является отсутствие тератогенных свойств, что позволяет назначать их при беременности при наличии соответствующих показаний [3]. Цефалоспорины обладают достаточно низкой аллергической реакцией и практически не обладают побочными реакциями, что делает их применение достаточно безопасным для пациента [4].

Достаточно широко применяются макролиды. Макролиды представляют собой группу антибиотиков, имеющих в своей молекуле макроциклическое лактонное кольцо, которое связано с разными углеводородными цепями.

Наиболее часто макролидные антибиотики назначаются в ходе лечения периодонтита в стадии обострения и лечения начальных стадий воспаления надкостницы.

Вывод. Роль фармакотерапии в современной стоматологии неоспоримо высока. Довольно часто в ходе стоматологического лечения различных патологий врачи стоматологи назначают цефалоспорины и макролиды. Данные группы препаратов обладают низкой аллергической реакцией. Цефалоспорины возможно использовать при наличии особых показаний у беременных.

Литература

1. Немсцверидзе, Я. Э., Дербина Л. Р., Касапов К. И. Социально-клинические аспекты изучения состояния полости рта у пациентов с постковидным синдромом. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2022; 5-6: 34-37. DOI: 10.26347/1607-2502202205-06034-037.
2. Рациональная фармакотерапия в стоматологии. Руководство для практикующих врачей / под общ. ред. Г. М. Барера, Е. В. Зорян. – М.: Изд-во «Литтерра», 2006.
3. Шатунов, С.М. Инъекционные цефалоспорины при лечении тяжелых инфекций различной локализации: алгоритм выбора // Лечебное дело, № 1, 2003. – С. 34-42.
4. Немсцверидзе, Я.Э., Дербина, Л.Р. Цефалоспорины в стоматологии // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье, № 2 (56) Special Issue, 2022. – С. 332-333.

МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭТАНОЛА НА МИКРОБНО-ТКАНЕВОЙ КОМПЛЕКС КИШЕЧНИКА

Николаева И.В., Островская О.Б., Смирнов В.Ю.

Гродненский государственный медицинский университет

Алкогольная зависимость – ведущий многофакторный элемент риска смерти и инвалидности. При этом имеет значение ряд факторов: количество и продолжительность злоупотребления этанолом, возраст, пол, этническая принадлежность, сопутствующие заболевания, состояние питания, а также факторы окружающей среды, наследственные и эпигенетические факторы [1].

Этанол всасывается через слизистую оболочку на протяжении всего желудочно-кишечного тракта путем простой диффузии, в основном в верхней его части (70% – в тонком кишечнике). Метаболизируется алкогольдегидрогеназами, каталазой или цитохромом P450 2E1 до ацетальдегида, который затем окисляется до ацетата альдегиддегидрогеназой. В основном метаболизм этанола происходит в гепатоцитах. Помимо печени, ферменты, участвующие в окислительном метаболизме также присутствуют в слизистой оболочке кишечника. Кишечные бактерии производят ацетальдегид в желудочно-кишечном тракте. Чрезмерное употребление этанола напрямую изменяет биоразнообразие кишечных микробов и вызывает резкое изменение относительной численности комменсальных микроорганизмов, вызывая дисбактериоз и воспаление в кишечнике [1-2]. Наблюдается чрезмерный рост грамотрицательных бактерий, который может быть вызван прямыми или косвенными механизмами, запускаемыми этанолом: изменение перистальтики кишечника, гиперпродукция желудочного сока, метаболизм желчных кислот и повышение pH кала. Подобные эффекты были показаны при умеренном и хроническом потреблении алкоголя. Дисбактериоз кишечника коррелировал с количеством потребляемого алкоголя [2-3].

Этанол, его метаболиты и изменения, наблюдаемые в микробиоме подавляют экспрессию белков плотных контактов, в результате чего эпителиальный слой кишечника становится «дырявым». Комменсальные микроорганизмы в кишечнике участвуют в синтезе витаминов и аминокислот, катаболизме макромолекул, обеспечении макроорганизма энергией, метаболизме лекарств и токсинов. Употребление алкоголя также может оказывать влияние на другие метаболиты, вырабатываемые микробиотой, что приводит к увеличению в плазме количества аминокислот с разветвленной цепью, пептидогликанов, концентрации нейроактивных соединений [3].

Между тем, негативное влияние этанола на микробно-тканевой комплекс кишечника остается в значительной степени неизученным, в частности не исследованы степень изменений количества свободных аминокислот, определяющих образование других биоактивных соединений, и процессы транспорта собственно аминокислот в энтероциты тонкого кишечника.

Цель. Проанализировать основные изменения морфологической структуры и уровней свободных аминокислот и в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника и их связь на формирование пристеночного микробиоценоза толстого кишечника.

Объекты и методы исследования. Эксперименты были выполнены на белых беспородных крысах массой 180-200 г. Животные получали: контрольная (n=6) – энтерально 0,95% раствор хлорида натрия; вторая группа (n=7) – 25% водный раствор этанола (4,5 г/кг) – внутривентрикулярно в течение 10 дней. Через 24 ч после последнего введения животных декапитировали, асептически вскрывали брюшную полость. Образцы толстого кишечника собирали в стерильные флакончики, в которых они немедленно доставлялись в бактериологическую лабораторию для исследования пристеночной микробиоты по стандартной методике. Подсчет каждой группы микроорганизмов в 1 грамме исследуемого материала проводили по формуле $M=N \times 10^{n+1}$; где M – число микроорганизмов в 1 грамме, N – количество колоний, выросших на поверхности пластинчатого агара и в глубине высокого столбика, n – степень разведения материала. Окончательный результат количественного содержания бактерий в грамме образца выражали как lg10 КОЕ/г. Среднее значение, полученное из образцов, взятых от одного животного, использовали для расчета статистических показателей в группе [10]. Микробно-тканевой комплекс тонкого кишечника использовали для идентификация свободных аминокислот и их дериватов с помощью хроматографической системы Agilent 1100. Для проведения морфологических исследований кусочки начального отдела тощей кишки сразу после забора фиксировали в жидкости Карнуа и после обезвоживания в спиртах, просветления в ксилоле, заключали в парафин. Изготовленные парафиновые срезы толщиной 5 и 10 мкм окрашивали гематоксилин эозином для изучения общего гистологического строения стенки кишечника. Для выявления гистохимических изменений в стенке толстого кишечника срезы толщиной 10 мкм окрашивали по Шабдашу (для обнаружения нейтральных мукополисахаридов). Микрофотографирование проводили с помощью микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровой видеокамеры (Leica DFC 320, Германия) и программы анализа изображения Image Warp (Bit Flow, США). Статистически значимыми

считали различия между контрольной и опытной группами при значениях $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Внутривентрикулярное ежедневное введение этанола в течение 10 дней в дозе 4,5 г/кг массы негативно влияло на структуру тощей кишки. Достоверно уменьшалась толщина слизистой тощей кишки за счет укорочения ворсинок. Так, толщина слизистой оболочки в опытной группе составила $599,9 \pm 21,3$ мкм ($p = 0,0162$), высота ворсинок – $372,7 \pm 20,1$ мкм ($p = 0,0218$), глубина крипт – $227,3 \pm 9,0$ мкм. На некоторых участках слизистой отмечалось уменьшение плотности ворсинок, наблюдали их выраженный полиморфизм, иногда ворсинки приобретали грибовидную форму. Часто встречалось формирование широкого субэпителиального пространства на вершинах ворсинок.

Анализ концентраций свободных аминокислот и метаболитов в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника выявил увеличение заменимых аминокислот аспартата и глутамата (на 32% и 28% соответственно), а также азотсодержащих соединений: α -аминоадипиновой кислоты и β -аминомасляной кислоты (на 59 и 75%), 3-метилгистидина (в 3 раза), одновременно были выше контроля уровни цитруллина и гомосерина (на 20% и 41% соответственно).

У получавших этанол животных наблюдали увеличение общего количества аэробных бактерий ($8,6 \pm 0,15$ против $5,2 \pm 0,28$ в контроле), банальных анаэробов ($9,4 \pm 0,13$ и $6,5 \pm 0,12$ соответственно) за счет значительного повышения численности газообразующей микрофлоры у всех животных (в титре 10^8), тогда как в контрольной группе данные изменения не выявлялись. В результате регистрировали снижение индекса анаэробы/аэробы ($0,9 \pm 0,05$ против $1,4 \pm 0,07$) и анаэробы/молочнокислые анаэробы ($0,9 \pm 0,04$ и $1,1 \pm 0,02$ соответственно).

Выводы:

1. Под действием этанола у животных данной группы регистрировались умеренные дистрофические изменения слизистой оболочки тощей кишки, сопровождающиеся некоторой стимуляцией образования и экстружии слизи.

2. Воздействие на желудочно-кишечный тракт этанола увеличивает количество условно-патогенной аэробной и анаэробной микрофлоры за счет газообразующих бактерий; одновременно снижая численность молочнокислых анаэробов.

3. Данные изменения микробиоценоза и гистологии тонкого кишечника сопровождались увеличением концентраций азотсодержащих метаболитов, что может быть причиной сдвигов синтеза биологически активных медиаторов, включая ГАМК, а также обеспечения субстратно-энергетического обеспечения энтероцитов.

4. Увеличение α -аминоадипиновой кислоты и β -аминомасляной кислоты, цитруллина свидетельствует о стимуляции окислительной деградации аминокислот кишечной микробиотой.

Литература

1. Hernández-Ceballos, W. Gut Microbiota in Metabolic-associated Fatty Liver Disease and in Other Chronic Metabolic Diseases / W. Hernández-Ceballos, J. Cordova-Gallardo, N. J. Mendez-Sanchez // Clin. Transl. Hepatol. – 2021. – № 9. – P. 227–238.
2. Aldars-García, L. Systematic Review: The Gut Microbiome and Its Potential Clinical Application in Inflammatory Bowel Disease / L. Aldars-García, M. Chaparro, J. P. Gisbert // Microorganisms. – 2021. – № 9 (5). – P. 977–1020.
3. Toll-Like Receptors Recognize Intestinal Microbes in Liver Cirrhosis / Fan Y. [et al.] // Immunol. – 2021. – № 12. – P. 1–8.

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И ПРОКАЛЬЦИТОНИН

Першенкова О.С., Михайлова Е.И., Ильюшенко Д.С.

Гомельский государственный медицинский университет

Актуальность. Одним из широко используемых биомаркеров в диагностике бактериальных инфекций является прокальцитонин (ПКТ) [1]. В нормальных физиологических условиях у здоровых индивидуумов он продуцируется С-клетками щитовидной железы в очень низкой концентрации ($<0,05$ нг/мл). Однако в случае развития воспалительных реакций, особенно вызванных бактериальными инфекциями, ПКТ начинают продуцировать, а затем высвобождать в кровь кроме щитовидной железы другие органы и ткани организма человека [2].

Уровень ПКТ в сыворотке крови повышается при бактериальных инфекциях и остается низким при вирусных инфекциях и неспецифических воспалительных заболеваниях. Например, ПКТ имеет важное диагностическое значение в диагностике спонтанного бактериального перитонита и других бактериальных инфекций на поздних стадиях патологии печени. Однако, недавние исследования показали, что гепатоцеллюлярное повреждение может влиять на концентрацию ПКТ, что снижает диагностическую ценность теста в диагностике инфекционных осложнений у пациентов с тяжелым поражением печени [2].

Цель. Изучить влияние тяжести гепатоцеллюлярного поражения на уровень прокальцитонина у пациентов с алкогольной болезнью печени.

Материалы и методы исследования. Материалом исследования явились 90 пациентов, среди которых были 69 (76,7%) мужчин и 21 (23,3%) женщина. Средний возраст пациентов составил 45 лет (минимальный возраст – 24 года, максимальный возраст – 72 года). Все пациенты были разделены на три группы. В группу исследования вошли 42 (46,7%), в группу сравнения – 33 (36,7%) пациента с гепатитом, в группу контроля – 15 (16,7%) здоровых добровольцев. В соответствии с классом тяжести ЦП по Чайлд–Пью в класс А вошли 8 (21,4%) пациентов, в класс В – 23 (52,4%), в класс С – 12 (28,6%) пациентов. Любые инфекционные процессы являлись критерием исключения из исследования.

Верификация диагноза ЦП и определение этиологии заболевания производилась в соответствие с Клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 № 54 [3].

Уровень ПКТ в сыворотке крови определялся методом количественного люминометрического теста BRAHMS PCT LIA. За верхнюю границу нормы принята концентрация равная 0,1 нг/мл.

Статистическая обработка материала производилась на персональном компьютере с помощью программного обеспечения Statistica 10.0. с использованием методов описательной статистики. Описательная статистика количественных показателей представлена медианой (Me) и 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Для сравнения двух независимых групп использовался критерий Манна-Уитни, мера линейной связи между случайными величинами определялась ранговой корреляцией Кендалла при пороговом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. В результате исследования установлено, что у всех 15 (100,0%) здоровых добровольцев уровень ПКТ был в пределах нормальных значений. Показатели, выше принятой нормы, отмечалось у 17 (53,3%) пациентов с гепатитом и 27 (65,4%) пациентов с ЦП. Статистически значимые различия имели место при последовательном сравнении здоровых добровольцев, пациентов с гепатитом и ЦП ($p = 0,02$, $p = 0,013$ соответственно).

Уровень ПКТ у пациентов с ЦП превосходил таковой у пациентов с гепатитом ($p = 0,02$) и здоровых пациентов ($p = 0,001$). Значения ПКТ у здоровых добровольцев и пациентов с патологией печени представлен в таблице 1.

Концентрация ПКТ у пациентов с ЦП с классом В и С превосходила таковой у пациентов с классом А, а ПКТ с ЦП с классом А был выше по сравнению с пациентами с гепатитами. Различия между группами статистически достоверны ($p = 0,02$, $p = 0,001$ соответственно). Концентрация

ПКТ у пациентов с ЦП в зависимости от класса тяжести по Чайлду–Пью представлена в таблице 2.

Таблица 1 – Концентрация ПКТ при различных патологиях печени

Показатель	Здоровые добровольцы		Пациенты с гепатитом		Пациенты с ЦП	
	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ
ПКТ (нг/мл)	0,026	0,016-0,268	0,119	0,005-0,234	0,235	0,118-0,315

Таблица 2 – Концентрация ПКТ у пациентов с ЦП в зависимости от класса тяжести по Чайлду–Пью

Заболевание	Пациенты с ЦП					
Класс	Класс А		Класс В		Класс С	
Показатель	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ	Me	95% ДИ
Значение	0,169	0,005-0,234	0,253	0,154-0,186	0,491	0,243-0,670

Уровень ПКТ у пациентов с ЦП показал прямую корреляцию с большинством маркеров активности воспалительного процесса и синтетической функции печени (таблица 3).

Таблица 3 – Корреляционный анализ между уровнем ПКТ и печеночными пробами у пациентов с ЦП

Показатель	К (Kendal's tau)	95% ДИ	Р
Билирубин общий	0,337	0,117-0,561	0,0015
Аланинаминотрансфераза	0,224	0,0319-0,405	0,0353
Аспартат аминотрансфераза	0,389	0,162-0,555	0,0002
Щелочная фосфатаза	0,200	-0,0442-0,419	0,07
Гамма-глутамилтранспептидаза	0,356	0,0905-0,523	0,0013
Общий белок	0,016	-0,209-0,208	0,9252
Альбумин	-0,312	-0,472-0,0974	0,0055
Протромбиновый индекс	-0,152	-0,372-0,0705	0,1593

Выводы. В результате проведенного исследования установлено, что уровень ПКТ у пациентов с ЦП алкогольной этиологии превышает таковой у пациентов с гепатитами и здоровых добровольцев. Более выраженные стадии развития ЦП характеризуются и более высокими значениями ПКТ. Концентрация маркера коррелирует с маркерами активности воспалительного процесса и синтетической функции печени.

Таким образом, тяжелая дисфункция печени влияет на уровень ПКТ. У пациентов без источников инфекции с заболеванием печени наблюдаются повышенные уровни ПКТ в сыворотке крови, что снижает диагностическую полезность и ценность для этой конкретной подгруппы пациентов.

Литература

1. Vijayan, A. L. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy / A. L. Vijayan [et al.] // *J Intensive Care*. – 2017. – 5. – P. 51.
2. Ruolin Dong. Procalcitonin and Liver Disease: A Literature Review / D. Ruolin // *J Clin Transl Hepatol* – 2019 Mar 28. – 7(1). – P. 51–55.
3. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 2017. – № 54. – г. Минск. – С. 167.

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПЕПТИДА АКТГ₄₋₁₀ НА АДАПТАЦИЮ ПАЦИЕНТОВ К ЗУБНЫМ ПРОТЕЗАМ

Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Аболмасов Н.Н.

Смоленский государственный медицинский университет

Актуальность. Стоматологическое протезирование не всегда приводит к восстановлению полной функциональной активности зубочелюстной системы и психологического комфорта пациента. Психологическая адаптация довольно лабильна, во многом зависит от функциональной активности ЦНС и типа высшей нервной деятельности. Для оптимизации процесса привыкания к зубным протезам предпринимаются попытки воздействия на местные и системные факторы регуляции реакций адаптации с помощью различных фармакологических средств [1, 2]. Вопросы фармакологической коррекции процесса адаптации к полным съемным зубным протезам остаются актуальными и практически значимыми.

Цель. Оценить влияние нейропептида АКТГ₄₋₁₀ на процесс адаптации к полным съемным протезам пациентов с разными типами темперамента.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование и лечение пациентов (60-75 лет) обоего пола с тотальной адентией. Типы темперамента определяли с помощью теста-опросника Г. Ю. Айзенка. Оценку оральной стереогнозии (способность определять форму и размеры твердых объектов в полости рта) и речевой функции (разборчивость речи) у пациентов проводили перед лечением, в день наложения

протезов и на этапах адаптации к ним (7, 14, 30 сутки после протезирования). Речь пациента фиксировалась на диктофон. Разборчивость речи определяли по формуле:

$$S(\%) = \frac{M}{N} \times 100\%,$$

где S – слоговая разборчивость речи, в %;

M – количество правильно воспроизводимых слогов;

N – общее количество слогов в речевом обороте.

Интерпретацию показателей проводили следующим образом:

40% – речь неразборчивая;

40-55% – удовлетворительно разборчивая;

56-80% – хорошо разборчивая;

80% и более – отлично разборчивая.

Все первично протезируемые полными съемными зубными протезами пациенты были разделены на три группы. Первой основной группе (40 пациентов) проводили коррекцию процесса адаптации нейропептидом АКТГ₄₋₁₀ (препарат семакс 0,1% капли назальные, АО ИНПЦ «Пептоген», Россия) [3]. В течение 5 дней в каждый носовой ход вносили по 2 капли препарата двукратно в первой половине дня. Во 2-й группе (20 человек) коррекция проводилась 0,9% раствором NaCl (капли назальные). В группе сравнения (20 человек) фармакологическая коррекция не проводилась. Распределение пациентов по типу темперамента в каждой из групп было пропорциональным. Проведенное исследование является простым, слепым, рандомизированным, плацебо-контролируемым.

Результаты. Результаты исследования речевой функции представлены в таблице 1. Из таблицы следует, что разборчивость речи у пациентов всех исследуемых групп до протезирования была достоверно выше по сравнению с данными, полученными в день наложения протезов. Спустя 1-2 недели после наложения протезов результаты речевых проб достигают значений, регистрируемых до лечения. А через месяц после наложения протезов значительно превосходят данные до лечения ($p < 0,05$).

Анализируя результаты речевых проб, можно отметить, что на этапе наложения протезов у пациентов исследуемых групп речь определялась как «удовлетворительная». Через неделю после наложения протезов разборчивость речи пациентов всех групп повысилась, однако лучшие результаты показали пациенты 1-й основной группы ($p_1 < 0,05$). Через две недели после завершения ортопедического лечения наилучшие результаты также показала 1-я группа исследования. Через 1 месяц фонетическая адаптация во всех группах улучшается и разборчивость речи определяется как «отличная», данные статистически не различаются ($p_1 > 0,05$), хотя в 1-й исследуемой группе она все-таки несколько выше.

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии нейропептида АКТГ₄₋₁₀ на скорость и качество фонетической адаптации к полным съемным протезам. По результатам речевых проб нам не удалось выявить значимых различий в зависимости от типа темперамента пациентов.

Таблица 1 – Результаты речевых проб пациентов исследуемых групп

Срок наблюдения	Разборчивость речи, %		
	группа сравнения	2-я группа (NaCl)	1-я группа (семакс)
До лечения	67,10±1,17	68,95±0,95 p ₁ >0,05	75,73±1,26 p ₁ >0,05
День наложения протезов	51,25±1,17 p<0,05	52,05±1,24 p<0,05 p ₁ >0,05	60,35±0,53 p<0,05 p ₁ >0,05
Через 1 неделю	65,10±0,80 p>0,05	64,35±0,85 p>0,05 p ₁ >0,05	73,03±0,72 p>0,05 p ₁ <0,05
Через 2 недели	68,4±1,1 p>0,05	72,35±0,95 p>0,05 p ₁ >0,05	78,08±0,57 p>0,05 p ₁ <0,05
Через 1 месяц	84,75±1,31 p<0,05	86,35±1,82 p<0,05 p ₁ >0,05	90,88±0,95 p<0,05 p ₁ >0,05

Примечание – Достоверность различий (критерий U Манна-Уитни для независимых выборок): p – с данными до лечения соответствующей группы, p₁ – с группой сравнения в соответствующий период наблюдения.

Результаты изучения стереогнозии показали, что через неделю после наложения протезов наибольшее время на определение образцов уходило у пациентов группы сравнения и 2-й исследуемой группы (табл. 2). Пациенты 1-й группы справлялись с задачей достоверно быстрее (29,5±0,66 сек). Через 2 недели и 1 месяц после наложения протезов во всех группах отмечается существенное уменьшение времени, необходимого для определения формы фигурок, и особенно улучшилась способность распознавания объектов у пациентов 1-й группы (24,7±0,86 сек и 18,95±0,75 сек через 2 недели и 1 месяц соответственно). Анализ результатов стереогнозии основной группы пациентов в зависимости от типов темперамента показал, что пациенты, имеющие холерический и сангвинический тип темперамента, затрачивали меньшее количество времени на распознавание фигур по сравнению с флегматиками и меланхоликами на всех этапах исследования.

Таблица 2 – Результаты стереогнозии тканей рта пациентов исследуемых групп в разные сроки наблюдения (время в секундах)

Группы пациентов	Срок наблюдения				
	до лечения	в день протезирования	через 1 неделю	через 2 недели	через 1 месяц
Группа сравнения	16,10±0,99	49,9±1,56 p<0,05	44,85±1,36 p<0,05	40,05±1,41 p<0,05	29,70±1,19 p<0,05
2-я группа (NaCl)	15,85±0,96 p ₁ >0,05	49,6±1,46 p<0,05 p ₁ >0,05	44,05±1,39 p<0,05 p ₁ >0,05	39,15±1,46 p<0,05 p ₁ >0,05	28,9±1,15 p<0,05 p ₁ >0,05
1-я группа (семакс)	15,98±0,65 p ₁ >0,05	48,1±1,09 p<0,05 p ₁ >0,05	29,5±0,66 p<0,05 p ₁ <0,05	24,7±0,86 p<0,05 p ₁ <0,05	18,95±0,75 p<0,05 p ₁ <0,05

Примечание – Достоверность различий (критерий U Манна-Уитни для независимых выборок): p – с данными до лечения соответствующей группы, p₁ – с группой сравнения в соответствующий период наблюдения.

Таким образом, по данным изучения речевых проб и оральной стереогнозии семакс (0,1% капли назальные) оказывает положительное влияние на функциональную и психологическую адаптации пациентов к зубным протезам. Возможно, это связано с регулирующим влиянием препарата на нейрометаболические и нейромедиаторные процессы в мозге. Являясь нейропептидом (АКТГ₄₋₁₀), семакс может воздействовать на клеточные мишени, запускающие механизмы адаптации [3].

Выводы. Фармакологическая коррекция нейропептидом АКТГ₄₋₁₀ (препарат семакс 0,1% капли назальные) ускоряет процесс адаптации к полным съемным зубным протезам пациентов всех типов темперамента. По результатам оральной стереогнозии сангвиники и холерики быстрее флегматиков и меланхоликов адаптируются к протезам.

Литература

1. Пожилова, Е.В., Новиков, В.Е., Ураков, А.Л. Возможности фармакологической регуляции процессов адаптации к стоматологическим конструкциям / Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 12-22.
2. Тургенева, Л.Б., Новиков, В.Е., Пожилова, Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 67.
3. Пожилова, Е.В., Новиков, В.Е. Фармакодинамика и клиническое применение нейропептида АКТГ₄₋₁₀ // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2020. – Т. 19. – № 3. – С. 76-86.

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЭНДОКРИНОЦИТОВ СЕМЕННИКОВ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ *E. COLI* И *S. MARCESCENS* В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю.,
Хильманович Е.Н.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Сперматогенез – один из наиболее динамичных процессов в организме, находящийся под строгим генетическим и гормональным контролем, подчиняющийся пространственно-временным закономерностям и, включающий в себя сложные процессы образования половых клеток, что делает его крайне чувствительным к действию повреждающих агентов, включая и липополисахариды грамотрицательных микроорганизмов [2]. Бактериальные липополисахариды (ЛПС) – постоянный структурный компонент клеточных мембран грамотрицательных бактерий, интерес к которым обусловлен не только широким разнообразием вызываемых им эффектов, но и тем, что организм человека постоянно контактирует с достаточно большим количеством этого токсина, обеспечивая поддержание гомеостаза, адаптацию организма к стрессовым воздействиям, способствуя предотвращению проникновения потенциально патогенной флоры в кровоток, стимулируя иммунитет и неспецифическую резистентность организма, при этом обладая выраженным токсическим эффектом [1]. Интерстициальные эндокриноциты – компонент интерстициальной ткани семенников, ведущей функцией которых является регуляция сперматогенеза. Структурные изменения в интерстициальной ткани семенников под влиянием различных факторов, несомненно, могут привести к нарушению процессов сперматогенеза [3]. Анализ литературы свидетельствует о недостаточности данных о состоянии эндокриноцитов межканальцевого интерстиция семенников при воздействии бактериальных липополисахаридов.

Цель. Изучить морфологические особенности интерстициальных эндокриноцитов семенников крыс при воздействии бактериальных ЛПС *E. coli* и *S. marcescens*.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являлись половозрелые самцы беспородных белых крыс. Агентом воздействия – липополисахарид *E. coli* и *S. marcescens* производства фирмы «Sigma», США. В эксперименте было использовано 18 самцов бес-

породных белых крыс, массой 230 ± 30 граммов. Из самцов были сформированы две опытные и одна контрольная группы. Самцам опытной группы вводили ЛПС *E. coli* или *S. marcescens* в дозе 50 мкг/кг массы внутривентрально однократно. Самцам контрольной группы – физиологический раствор в эквивалентном количестве.

Самцов экспериментальных групп на 50-е сутки после воздействия ЛПС усыпляли парами эфира с последующей декапитацией, вскрывали, выделяли семенники, фиксировали в жидкости Карнуа, готовили парафиновые срезы толщиной 5 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином. На окрашенных гематоксилином и эозином гистологических препаратах, в межканальцевой строме, проводили общую оценку исследуемых клеток на срезе семенников экспериментальных групп и их морфометрию: подсчитывали количество интерстициальных эндокриноцитов на срезе и определяли площадь их ядер. Морфометрическое исследование проводилось при помощи системы компьютерного анализатора изображения на разных увеличениях микроскопа Axioscop 2 plus (Carl Zeiss, Германия), оснащенного цифровой камерой Leica DFC 320. Полученные количественные данные обрабатывались с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 6.0 для Windows (StatSoft, Inc., США) с применением описательной статистики.

Результаты и их обсуждение. Экспериментально установлено, что на 50-е сутки после воздействия бактериальных ЛПС *E. coli* и *S. marcescens* наблюдается отечность межканальцевой стромы семенников животных опытных групп, а в ней значительное уменьшение числа интерстициальных эндокриноцитов (при введении ЛПС *E. coli* – на 12,21% ($p < 0,05$), при введении ЛПС *S. marcescens* – на 4,63% ($p < 0,05$)). Исследуемые клетки отличаются полиморфизмом, располагаются преимущественно группами и имеют отростчатую или овальную форму. Их цитоплазма зачастую микровакуолизирована с неравномерно распределенной и разной по тинкториальным свойствам зернистостью. Как показали данные морфометрии, уменьшаются и размеры их ядер (при введении ЛПС *E. coli* – на 13,25% ($p < 0,05$), при введении *S. marcescens* – на 2,87% ($p < 0,05$)).

Выводы. Результаты проведенного исследования семенников крыс позволили оценить изменения, происходящие в ответ на воздействие ЛПС. Введение ЛПС грамотрицательных бактерий *E. coli* и *S. marcescens* самцам крыс на 50-е сутки после воздействия приводит к выраженным морфологическим изменениям в интерстициальных эндокриноцитах семенников опытных животных, заключающихся в снижении количества клеток и уменьшении площади их ядер.

Литература

1. Бондаренко, В. М. Молекулярные аспекты повреждающего действия бактериальных липополисахаридов / В. М. Бондаренко, Е. В. Рябиченко, Л. Г. Веткова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – № 3. – С. 98-105.
2. Поплавская, Е. А. Сравнительная характеристика структуры семенников крыс в ранние сроки после воздействия бактериальных липополисахаридов *E. coli* и *S. marcescens* / Е. А. Поплавская, Д. Ю. Поплавский, Е. Н. Хильманович // Новости медико-биологических наук. – 2019. Т. 19. – № 1. – С. 46-50.
3. Стресс-индуцированные изменения антиоксидантного статуса сперматозоидов и морфологии семенников крыс / К. А. Кидун [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 2. – С. 125–129.

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОНА

Рашкевич О.С., Волчек А.В.

Белорусский государственный медицинский университет

Актуальность. Гипоксию называют одной из центральных проблем патологии. Кислородное голодание тканей и активация процессов перекисного окисления липидов – типичные процессы, характерные для многих заболеваний, особенно имеющих острое начало, острое течение и сопровождающихся нарастанием деструктивных изменений в органах. В целях коррекции данных нарушений очевидна потребность в цитопротекторах и средствах, восстанавливающих метаболизм. Подобным действием обладают так называемые антигипоксанта, применяемые в некоторых странах мира, однако, эффективность и универсальность имеющихся препаратов требует уточнения. Антигипоксические средства должны быть эффективны при экзогенной (высотная болезнь) и эндогенной гипоксии и могут быть полезны при ишемической патологии сердца и мозга, в терапии респираторной гипоксии при тяжелом течении COVID-19 инфекции и других состояниях. Одно из перспективных направлений поиска потенциальных антигипоксантов – производные хинона, которые известны антиоксидантными свойствами, влиянием на редокс-системы и процессы генерации энергии в клетке.

Цель. Определить антигипоксическую активность производных хинона – гидрохинона, 1,4 пара-бензохинона и тимохинона на модели гиперкапнической гипоксии в герметическом объеме у мышей. Для выявления возможных механизмов антигипоксического действия отобранных

предварительным скринингом субстанций, для тимохинона и 1,4-бензохинона была изучена противовоспалительная активность и эффективность на модели острого каррагенинового воспаления у мышей.

Материалы и методы исследования. Фармакологическое действие субстанций изучали на 160 самцах мышей линии C57Bl/6 массой 28-38 г. Испытуемые соединения вводили внутрибрюшинно однократно за 40 мин до эксперимента в объеме 0,1 мл / 10 г массы тела, контрольным животным вводили эквивалентный объем растворителя. Производные бензохинона назначали в дозе 5 мг/кг, составляющей по разным данным от 1/20 до 1/10 LD₅₀. Гидрохинон, 1,4 пара-бензохинон и тимохинон предоставлены кафедрой радиационной химии и химико-фармацевтических технологий химического факультета БГУ. В исследовании также использованы субстанции беметил (ИФОХ НАН РБ), мельдония (Grindex, Латвия), диклофенака (Берлин-Хеми АГ, Германия); ирритант лямбда-каррагенин приобретен в Sigma Aldrich.

Антигипоксические свойства производных хинона изучали на модели гиперкапнической гипоксии в герметическом объеме [1]. Опытные группы по 8 мышей в каждой получали производные хинона и препарат сравнения беметил в дозе 100 мг/кг. В ходе эксперимента для оценки антигипоксического действия животных по одному помещали в стеклянные контейнеры объемом 270 см³, герметичность контролировали путем погружения в сосуд с водой. Время жизни мышей регистрировали секундомером.

Противовоспалительные свойства соединений определяли на модели острого отека, который вызывали введением 1% водного раствора λ (лямбда) каррагенина в объеме 0,03 мл, под плантарный апоневроз задней левой лапы [2]. Величину отека регистрировали в динамике ежечасно на протяжении 5 часов и спустя 24 часа по изменению толщины стопы, определяемой при помощи микрометрического устройства с точностью до 0,01 мм в условиях постоянного давления на область отека. Группы включали по 6 мышей, в качестве эталонного препарата использовали диклофенак в дозе 10 мг/кг.

Полученные данные обрабатывали с использованием параметрического и непараметрического анализа по критериям U Уилкоксона-Манна-Уитни, Ньюмена-Келса и Дункана. Различия между группами признавали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. На модели гиперкапнической гипоксии в герметическом объеме 270 см³ продолжительность жизни мышей, получавших плацебо составила 19,9±1,2 минут. Препарат сравнения беметил при однократном внутрибрюшинном введении в дозе 100 мг/кг повышал устойчивость животных к гипоксии, типичные поведенческие проявления

кислородного голодания у мышей появлялись значительно позже, а средняя продолжительность жизни была на 54% больше в сравнении с группой контроля ($30,5 \pm 3,6$ минут, $p=0,003$). Тимохинон в дозе 5 мг/кг увеличивал продолжительность жизни животных на 28% ($25,5 \pm 2,1$ минут, $p=0,048$). Гидрохинон дозе 5 мг/кг не влиял на показатель времени жизни животных ($p = 0,970$ в сравнении с плацебо и $p=0,000037$ по отношению к 1,4-бензохинону). Установлено, что 1,4-бензохинон при однократном введении в дозе 5 мг/кг обладал существенным антигипоксическим эффектом на данной модели, увеличивая время жизни животных в среднем на 83% ($p=0,00017$), превосходя по этому показателю беметил в дозе 100 мг/кг. В другом эксперименте и аналогичных условиях проведения после 30-ти минутной экспозиции при гиперкапнической гипоксии в герметичном объеме животных, получавших 1,4-бензохинон в дозе 5 мг/кг ($n=8$), освобождали и определяли их общий неврологический статус. Показано, что защитное антигипоксическое действие 1,4-бензохинона на всем протяжении эксперимента не сопровождалось обнаруживаемыми неврологическими нарушениями. К моменту извлечения животных из гипоксических условий не зафиксировано поведенческих проявлений кислородного голодания, а дальнейшее наблюдение в течение 14 суток не выявило каких-либо отклонений либо гибели животных.

С целью определения противовоспалительной активности и эффективности соединений, а также выявления возможной закономерности доза-противовоспалительный эффект, были проведены дополнительные исследования в расширенном диапазоне доз. Показано, что в дозах 1 и 2 мг/кг 1,4-бензохинон, испытанный на каррагениновой модели воспаления, не оказывал существенного влияния на величину экссудативного отека лапы у мышей, а в дозе 5 мг/кг препарат обладал значительным противовоспалительным действием, приближаясь к эффекту диклофенака в дозе 10 мг/кг. По выраженности действия на каждую фазу воспалительного отека в отдельности, продолжительности действия и по интегральному индексу ингибирования 1,4-бензохинон в дозе 5 мг/кг полностью соответствовал препарату сравнения. Регрессионный анализ показал стойкую зависимость доза-противовоспалительный эффект, данная закономерность сохранялась на протяжении всего периода наблюдений. При высоком уровне качества аппроксимации данных (точность более 95%), рассчитанная среднеэффективная доза 1,4-бензохинона (ED_{50}) на данной модели – 4,47 мг/кг; ED_{16} и ED_{84} составили соответственно 2,7 мг/кг и 7,5 мг/кг. Постоянный на протяжении всего эксперимента наклон кривой логарифм дозы-эффект свидетельствовал об едином механизме противовоспалительного действия препарата на все фазы каррагенинового отека. Тимохинон в дозах 5, 10 и 20 мг/кг

в различные фазы острой воспалительной реакции угнетал отечную реакцию на флогген на 18-24%, а его расчетная ED₅₀ по противовоспалительному эффекту составила 56,9 мг/кг. Действие препарата заметно ослабилось на 3-й час после введения. Регрессионный анализ показал дозозависимый характер изменения величины воспалительного отека у мышей, получавших тимохинон. Гидрохинон в дозе 5 мг/кг и аналогичных условиях не оказывал влияния на каррагениновое воспаление ($p=0,81$ в сравнении с плацебо и $p=0,042$ в отношении диклофенака).

Выводы. Установлено, что 1,4-бензохинон и тимохинон в дозах 5 мг/кг обладают значительными антигипоксическим и противовоспалительным эффектами и могут представлять интерес для дальнейших исследований в качестве индивидуальных антигипоксических и противовоспалительных средств, а также возможных компонентов в составе синергичных комбинаций. В наших исследованиях антигипоксический и противовоспалительный эффект обнаруживала именно окисленная форма хинона, различия в сравнении с действием эквимольного количества гидрохинона достоверны.

Литература

1. Novikov, V. E. Potentiation of the hypoxic preconditioning effect by antihypoxants / V. E. Novikov, O. S. Levchenkova, E. I. Klimkina, K. N. Kulagin // Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2019. – № 17. – P. 37-44.
2. Myers MJ. Molecular mechanism of action responsible for carrageenan-induced inflammatory response / M. J. Myers, C. M. Deaver, A. J. Lewandowski // Mol Immunol. – 2019. – № 109. – P. 38-42.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ 24-ЭПИБРАССИНОЛИДА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С ЦИСПЛАТИНОМ У ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА

Соболева О.Е., Савин А.О.,
Винникова О.В., Панибрат О.В.

Институт биоорганической химии НАН Беларуси

Актуальность. Разработка и изучение новых противоопухолевых препаратов и их практическое применение имеют сравнительно короткую историю. Тем не менее, с развитием нанотехнологий, молекулярной медицины и генной инженерии в арсенале онкологов появилось множество

новых противоопухолевых препаратов, лекарства стали более избирательными к злокачественным клеткам и менее токсичными для здоровых тканей и организма в целом. В то же время поиск новых препаратов и соединений с антиканцерогенной активностью не останавливается. Одними из таких соединений, по предварительной оценке, могут являться природные брассиностероиды и их синтетические аналоги [1].

Все лекарства против рака по механизму действия делят на – цитостатические, которые тормозят размножение злокачественных клеток и вызывают их апоптоз, и цитотоксические, которые вызывают гибель клеток вследствие их интоксикации, разрушения оболочки и ядра клетки, других структур и в конечном итоге некроз опухоли. И цитостатические и цитотоксические препараты разрушают как больные, так и здоровые быстро регенерирующие клетки, в связи с этим гематологическая токсичность часто сопровождает противоопухолевое лечение и встречается у 88% онкологических больных и продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной противоопухолевой химиотерапии [2].

Следствием миелотоксичности является снижение количества форменных элементов в периферической крови. Практически все химиотерапевтические препараты против рака повреждают тот или иной росток кроветворения. Наиболее часто миелотоксичность проявляется очередностью изменений в периферической крови: прежде всего нейтропения/лейкопения, затем анемия и тромбоцитопения [3].

Цель. Определение гематологической токсичности у лабораторных мышей-опухоленосителей асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) после 5-кратного введения им 24-эпибрассиностероида (24-ЭБ) и его комбинации с цисплатином.

Материалы и методы исследования. Эксперимент был проведен на половозрелых (2–2,5 месяца, масса тела $20 \text{ г} \pm 10\%$) самках аутбредных мышей ICR. В качестве модели опухолевого роста была использована асцитная карцинома Эрлиха (АКЭ), инокулированная подкожно экспериментальным животным. 24-ЭБ был предоставлен лабораторией химии стероидов ИБОХ НАН Беларуси. Цисплатин был приобретен у УП «Унидрагмет БГУ».

Введение исследуемых соединений начали спустя 7 дней после инокуляции АКЭ, пятикратно с интервалом в 24 часа. Определили четыре основные группы введения: 1) контрольная группа получала 0,25% раствор крахмала энтерально, внутривентрально (в/ж) в сочетании с внутривентральным (в/б) введением 0,9% раствора NaCl в/б ($n=10$); 2) 24-ЭБ 10 мг/кг в/ж ($n=10$); 3) в/б введение цисплатина в дозе 1,6 мг/кг ($n=10$); 4) 24-ЭБ 10 мг/кг в/ж в сочетании с в/б введением цисплатина 1,6 мг/кг ($n=10$).

Перед сбором крови животных лишали корма на ночь, оставляя свободным доступ к воде. Кровь забирали из лицевой вены мышей в пробирки с ЭДТА К2: первый раз (точка «до») – до начала введения соединений (на 6-е сутки после инокуляции АКЭ); второй раз (точка «после») – на 14-й день после пятикратного введения исследуемых веществ (на 21-е сутки после инокуляции АКЭ). Гематологические показатели определяли на автоматическом анализаторе URIT VET3000 Plus. Для подсчета лейкоцитарной формулы на окрашенных по Романовскому–Гимза мазках крови использовали электронный микроскоп LEICA DM-2500.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью таблиц Excel, программы Statistica 6.0. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В таблицах 1 и 2 приведены полученные в точке «до» и точке «после» данные ($\text{mean} \pm \text{sd}$) гематологических показателей опытных животных.

Таблица 1 – Данные гематологических показателей (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, тромбокрит) мышей-опухоленосителей «до» и «после» ($\text{среднее} \pm \text{стандартное отклонение}$) и их процентное изменение (%).

Группа	Эритроциты (RBC)	Гемоглобин (HGB)	Тромбоциты (PLT)	Тромбокрит (PCT)
	$\times 10^{12}/\text{л}$	г/л	$\times 10^9/\text{л}$	%
Контрольная, $n=10$	$9,93 \pm 0,41$ / $9,57 \pm 0,72$	$163,75 \pm 8,12$ / $159,88 \pm 8,77$	$1229,13 \pm 173,17$ / $1116,33 \pm 287,43$	$0,58 \pm 0,08$ / $0,60 \pm 0,09$
% изменений	-3,6	-2,4	-9,2	3,9
24-ЭБ 10 мг/кг, $n=10$	$8,96 \pm 1,19$ / $9,95 \pm 0,40$	$156,00 \pm 18,84$ / $167,40 \pm 2,61$	$1083,57 \pm 187,16$ / $1100,80 \pm 156,97$	$0,52 \pm 0,07$ / $0,54 \pm 0,08$
% изменений	11,2	7,3	1,6	3,8
Цисплатин 1,6 мг/кг, $n=10$	$9,78 \pm 0,64$ / $10,08 \pm 0,52$	$170,89 \pm 12,10$ / $174,56 \pm 9,07$	$971,13 \pm 191,93$ / $1175,89 \pm 145,89^*$	$0,48 \pm 0,08$ / $0,58 \pm 0,06^*$
% изменений	3,0	2,1	21,1	21,2
24-ЭБ 10 мг/кг + Цисплатин 1,6 мг/кг, $n=10$	$9,43 \pm 0,51$ / $9,17 \pm 1,13$	$164,11 \pm 7,79$ / $158,44 \pm 17,09$	$1159,57 \pm 141,08$ / $1498,22 \pm 232,20^*$	$0,54 \pm 0,06$ / $0,71 \pm 0,12^*$
% изменений	-2,8	-3,5	29,2	32,0

Примечание – * – различия статистически значимы в сравнении с соответствующими показателями до начала введения соединений ($p < 0,05$, t -критерий Вилкоксона).

Таблица 2 – Относительное и абсолютное содержание нейтрофилов в крови мышей-опухоленосителей «до» и «после» (среднее±стандартное отклонение) и их процентное изменение (%)

Группа	Нейтрофилы					
	общие		сегментоядерные		палочкоядерные	
	%	×10 ⁹ /л	%	×10 ⁹ /л	%	×10 ⁹ /л
Контрольная, n=10	59,00±11,22 /23,50±9,81*	4,24±1,35 /2,27±1,82*	51,75±8,12 /18,13±5,96*	3,70±1,06 /1,81±1,52*	7,25±3,11 /5,38±3,85	0,54±0,29 /0,47±0,30
% изменений	-60,2	-46,4	-65,0	-51,2	-25,9	-13,3
24-ЭБ 10 мг/кг, n=10	41,25±15,65 /18,00±5,81*	2,85±1,58 /1,78±0,96	37,25±13,20 /12,60±4,67*	2,55±1,31 /1,22±0,66*	4,00±2,45 /5,40±1,14	0,29±0,27 /0,56±0,31*
% изменений	-56,4	-37,6	-66,2	-52,2	35,0	89,3
Цисплатин 1,6 мг/кг, n=10	41,56±13,18 /25,00±9,00*	2,25±0,95 /1,59±0,73	38,22±11,68 /21,11±7,10*	2,08±0,87 /1,33±0,52*	3,33±1,50 /3,89±1,90	0,17±0,08 /0,27±0,21
% изменений	-39,8	-29,3	-44,8	-36,3	16,7	55,6
24-ЭБ 10 мг/кг + Цисплатин 1,6 мг/кг, n=10	48,0±14,50 /29,8±12,9*	3,04±1,82 /2,1±0,9*	41,78±11,04 /16,00±5,57*	2,65±1,49 /1,14±0,43*	6,22±3,46 /13,78±7,31*	0,39±0,33 /0,95±0,50*
% изменений	-38,0	-31,2	-67,1	-57,1	121,4	142,8

Примечание – * – различия статистически значимы в сравнении с соответствующими показателями до начала введения соединений ($p<0,05$, критерий Вилкоксона).

Существенного снижения количества эритроцитов и гемоглобина не наблюдали. Зафиксирован тромбоцитоз в группах «Цисплатин 1,6 мг/кг» и «24-ЭБ 10 мг/кг + Цисплатин 1,6 мг/кг», о чем свидетельствовало статистически значимое ($p<0,05$) повышение количества тромбоцитов и тромбокрита. Как следует из данных научной литературы это является одним из побочных эффектов применения цисплатина.

Во всех экспериментальных группах выявлена нейтропения. Предположили, что причиной может быть поражение гранулоцитарного ростка кроветворения. Выявленный сдвиг лейкоцитарной формулы влево предполагает присоединение бактериальной инфекции, вследствие развития нейтропении.

Выводы. Обобщая полученные данные, можно сделать вывод, что применение 24-ЭБ в дозе 10 мг/кг и его сочетание с цисплатином в дозе 1,6 мг/кг сопровождается развитием гематологических осложнений

у мышей-опухоленосителей АКЭ. Следует отметить, что применение 24-ЭБ в дозе 10 мг/кг не вызывает тромбоцитоз. В то же время сочетанное применение 24-ЭБ в дозе 10 мг/кг с цисплатином в дозе 1,6 мг/кг увеличивает токсичность стандартной дозы цисплатина, что предполагает возможность поиска доз и сочетаний, перспективных для предотвращения риска развития тромбогеморрагических осложнений, развивающихся при использовании цисплатина в химиотерапии.

Литература

1. Анतिकанцерогенная активность брассиностероидов в опухолевых клетках карциномы печени / О. В. Панибрат [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2018. – Т. 62, № 1. – С. 66–72.
2. Кобилев, О. Р. Обоснование и принципы коррекции гематологической токсичности полихимиотерапии злокачественных опухолей (обзор литературы) / О.Р. Кобилев // Вестник науки и образования. – 2019. – Т. 17, № 71. – С. 68–72.
3. Крячок, И. А., Сивак, Л. А., Алексик, Е. М. и др. Оценка гематологической токсичности химиотерапии по схеме FАС у больных со злокачественными опухолями грудной желез // Клиническая онкология. – 2012. – № 7(3).

ОКИСЛЕНИЕ ТИАМИНА ФЕНОКСИЛЬНЫМИ РАДИКАЛАМИ ПАРАЦЕТАМОЛА И ФЕНОКСИЛЬНЫМИ РАДИКАЛАМИ ДРУГИХ МОНОФЕНОЛОВ, ГЕНЕРИРУЕМЫХ РИБОФЛАВИНОМ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ВИДИМОГО СВЕТА

Степура И. И.¹, Агейко С. А.¹,
Степура В. И.², Смирнов В.Ю.³

¹Институт биохимии биологически активных соединений
Национальной академии наук Беларуси

²Гродненский государственный университет имени Янки Купалы

³Гродненский государственный медицинский университет

Введение и актуальность. Как известно, рибофлавин, витамин В₂, при облучении видимым светом выступает в роли фотосенсибилизатора, взаимодействует с кислородом и переводит молекулу кислорода в электронно-возбужденное синглетное состояние. Кроме того, в процессе фотолиза образуются свободные радикалы самого рибофлавина. Сенсибилизированные рибофлавином фотохимические реакции, вероятно, протекают также *in vivo*. Рибофлавин поглощает видимый свет, проходящий сквозь кожу, воздействует на структурные компоненты глаза, образует

фотовозбужденные состояния, которые генерируют активные формы кислорода.

В организме человека некоторые нарушения могут быть связаны с одновременным применением фоточувствительных лекарств и фотосенсибилизаторов. Например, интенсивный видимый свет в присутствии фотосенсибилизаторов (витамин В₂) способен уменьшить содержание в крови некоторых биологически активных соединений. Наблюдается окисление тиамин и тиаминдифосфата с образованием тioxрома и тioxромдифосфата соответственно под действием видимого света в присутствии рибофлавина [1].

Кожа и органы зрения человека в наибольшей степени подвержены воздействию солнечного ультрафиолетового излучения. Наиболее злокачественные заболевания этих органов, такие как рак и катаракта, развиваются примерно у половины населения земного шара, перешагнувшего рубеж 65 лет. Содержание рибофлавина в клеточных структурах глазной жидкости и кожи наиболее высока по сравнению с его содержанием во многих органах и тканях [2].

Как известно, парацетамол широко используется в медицине в качестве жаропонижающего и обезболивающего средства, часто вместо аспирина. У парацетамола противовоспалительная способность выражена слабее, чем у аспирина. Концентрация парацетамола в плазме крови при применении в терапевтических дозах обычно лежит в области 17-170 мкМ. Применение высоких доз парацетамола (1-2 мМ) в течение длительного периода времени может вызывать токсическое поражение печени и почек, метгемоглобинемию как у лабораторных животных, так и у человека. Парацетамол в организме животных и человека образует конъюгаты с глюкуроновой кислотой и сульфатом и элиминируется из организма. Значительные количества парацетамола в организме человека метаболизируются при участии изоформ цитохрома Р450 3А4 и 2Е1 [2], а также с участием пероксидаз и других белков и ферментов, обладающих пероксидазной активностью, например, таких как простагландин Н-синтаза, миелопероксидаза, лактопероксидаза, гемсодержащие белки [3]. Токсичность парацетамола в организме человека, главным образом, связана с образованием под действием цитохром Р450-зависимых монооксигеназ N-ацетил-р-бензохинон-имина (NAPQI), который взаимодействует с сульфгидрильными группами белков и ферментов, а также глутатионом. Инактивация внутриклеточных ферментов может вызвать необратимые нарушения функций клеток и их гибель. Методом ЭПР показано, что пероксидазы вызывают только одноэлектронное окисление парацетамола с образованием феноксильных радикалов. Ранее мы показали, что феноксильные радикалы парацетамола

и тирозина, генерируемые пероксидазными формами миоглобина при инкубации метмиоглобина с монофенолами, окисляют тиамин с образованием тиохрома [3].

Цель данной работы – изучение образования феноксильных радикалов монофенолов при воздействии видимого света на водные растворы рибофлавина в смеси с парацетамолом или другими монофенолами, а также изучение продуктов окисления тиамина и его фосфорных эфиров под действием феноксильных радикалов.

Материалы и методы исследования. В работе использовали тиамин Т и тиохром (TChr), рибофлавин (RF), тиаминпропилдисульфид (TPSST), L-тирозин, парацетамол. Разделение и идентификацию продуктов фотолиза TChr, TPSST, образовавшихся после воздействия ультрафиолета на их водные растворы, проводили методом ВЭЖХ на хроматографе Agilent-1100, сорбент ZORBAX-Extend-C18 с использованием соединений стандартов – TChr и ODTChr.

Результаты. Установлено, что в присутствии монофенолов (L-тирозин, парацетамол) повышается устойчивость рибофлавина к фотолизу в водных растворах, а также в плазме крови. При высоких концентрациях монофенолов в водных растворах (выше 1 мМ) разрушение рибофлавина под действием света сильно замедляется. Высокая фотостабильность рибофлавина в плазме крови связана с присутствием в составе плазмы тирозина, тирозильных остатков белков, L-цистеина, аскорбиновой кислоты. Окисление тиамина происходит в аэробных условиях главным образом под действием синглетного кислорода, с образованием тиохрома и оксодигидротиохрома. Тиаминдифосфат окисляется синглетным кислородом с образованием тиохромдифосфата. Триpletные уровни рибофлавина вносят малый вклад в окисление тиамина и его коферментной формы. Совсем иная ситуация наблюдается в присутствии парацетамола или других монофенолов. Высокие концентрации монофенолов практически полностью ингибируют генерацию синглетного кислорода, повышают стабильность рибофлавина к действию солнечного излучения, вследствие взаимодействия монофенолов с триpletными состояниями рибофлавина. В результате взаимодействия парацетамола с триpletными состояниями рибофлавина, генерируются феноксильные радикалы парацетамола, которые являясь более слабыми окислителями нежели активные формы кислорода, все же способны эффективно окислять тиамин и тиаминдифосфат до тиохрома и тиохромдифосфата соответственно. Показано, что свободные радикалы парацетамола взаимодействуют между собой с образованием димеров. Димеры парацетамола являются основным продуктом окисления данного монофенола в реакциях фотосенсибилизированных RF.

Выводы. В данной работе мы показали, что в клеточных структурах кожи, а также в жидкости передней камеры глаза, которые содержат высокие концентрации рибофлавина могут протекать фотохимические реакции окисления тиамин и тиаминдифосфата при продолжительном воздействии на организм солнечного излучения или излучения видимого диапазона.

Снижение концентрации тиаминдифосфата может вызвать ингибирование активности тиамин-зависимых ферментов и будет вносить вклад в развитие патофизиологических процессов при окислительном стрессе.

Полученные результаты обосновывают дополнительное введение тиамин при продолжительном воздействии на организм интенсивного видимого света, при продолжительном воздействии солнечного излучения и одновременном использовании парацетамола в качестве лекарства.

Литература

1. Фотосенсибилизированное рибофлавином окисление тиамин в водных растворах при воздействии ультрафиолета и видимого излучения / И. И. Степура [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2020. – Т. 65, № 2. – С. 199–211.
2. Cardoso, D. R., Libardi, S. H., Skibsted, L. H. Riboflavin as a photosensitizer. Effects on human health and food quality / D. R. Cardoso, S. H. Libardi, L. H. Skibsted // J. Food Funct. – 2012. – Vol. 3. – P. 487–502.
3. Оксоферрильные формы миоглобина и гемоглобина в присутствии фенолсодержащих соединений катализируют окислительную трансформацию тиамин и его производных / С. А. Лабор [и др.] // Журнал Известия НАН Беларусі, серия биологических наук, № 2, 2017. – С. 55-65.

ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В РАБОТЕ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

Сушинский В.Э., Близнюк А.И., Голубев С.А.

Белорусский государственный медицинский университет

Актуальность. Оказывая медицинскую помощь, врачи зачастую не в полной мере учитывают высокую частоту психических и поведенческих нарушений у пациентов и их влияние на течение других заболеваний [1, 2]. Порядок оказания медицинской помощи врачами общей практики (ВОП) пациентам, страдающим психическими и поведенческими расстройствами, определяется Законом Республики Беларусь

от 11 ноября 2019 года № 255-3 «Об оказании психиатрической помощи» и постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 13 от 2 марта 2020 года, которым утвержден клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с психическими и поведенческими расстройствами врачами общей практики» (далее – клинический протокол). В то же время ВОП не всегда проводят диагностику таких нарушений, еще хуже обстоят дела с назначением таким пациентам, например, пациентам с депрессией, специфических лекарственных препаратов – антидепрессантов [3].

Цель настоящего исследования – на примере депрессий оценить уровень знаний и принятие клинических решений по ведению пациентов с психическими и поведенческими расстройствами в работе врача общей практики, изучить проблемные вопросы фармакотерапии депрессии при оказании амбулаторной помощи.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явились ВОП, оказывающие первичную медицинскую помощь. Знания по диагностике и лечению депрессий, а также тактика ведения таких пациентов изучены с использованием специально разработанной анкеты, состоящей из 17 вопросов.

В исследовании приняли участие 200 ВОП из всех регионов страны. Среди опрошенных наибольший процент (62%) составили работники в возрасте от 18 до 35 лет; 18,5% – в возрасте 36-45 лет; 7,0% – работники в возрасте 46-55 лет; 11% – в возрасте 56-65 лет и 1,5% – работники в возрасте старше 66 лет. Женщины составили 85% опрошенных, мужчины – 15%. Опрошенные характеризовались следующим стажем работы: стаж работы до 3 лет – 27,5%; стаж 3-5 лет – 17,5%; 5-10 лет – 21,5%; стаж 10-20 лет – 14%; 20 и более лет – 19,5%.

Результаты. По результатам анкетирования 76,5% ВОП утверждали, что знают клинический протокол, при 68% опрошенных указали, что используют его в своей клинической практике. Врачи отметили, что наиболее часто в своей практике они встречаются с расстройствами сна – 76% опрошенных, с астеническим синдромом – 68%, с тревожными расстройствами – 57%, с депрессивными расстройствами – 42,5%.

Следует отметить, что клинические проявления депрессии характеризуются значительным разнообразием и степенью выраженности. В клиническом протоколе определены основные проявления депрессии. К ним относятся: сниженное, подавленное настроение; утрата прежних интересов и способности получать удовольствие (ангедония); снижение активности, энергичности, способности к деятельности. При проведении анкетирования одновременно все три основные проявления депрессии

указали только 9% ВОП. В качестве клинического проявления депрессии врачами наиболее часто указывался клинический признак – утрата прежних интересов и способности получать удовольствие (ангедония) – 79,5%, на нарушение сна (часто наблюдающийся при депрессии признак, но не отнесенный к основным) указали 48,5% врачей. 52% опрошенных заявили, что используют в своей практике опросники и шкалы для диагностики психических и поведенческих расстройств (Шкала депрессий Бека, Анкета HADS и др.).

Наиболее часто в случае выявления у пациентов легкого депрессивного расстройства врачи считали правильной тактикой сразу направить пациента на консультацию к врачу-психотерапевту – 40,5%; 28,5% ВОП рекомендуют безрецептурные препараты; предпочитают сначала наблюдать за пациентом 2-4 недели, а затем назначить антидепрессант 24,5%, направить пациента на консультацию к врачу-психиатру-наркологу – 5,5%. Предусмотренную клиническим протоколом тактику ведения пациента – после установления диагноза сразу назначить лечение и выписать лекарственный препарат из группы антидепрессантов избирали лишь 23% врачей.

Среди опрошенных врачей 60% утверждали, что самостоятельно рекомендуют антидепрессанты, в то же время 40% врачей отметили, что самостоятельно антидепрессанты не назначают, несмотря на требование клинического протокола.

По результатам оценки важнейших причин не назначения антидепрессантов опрошенные врачи отметили (допускалось несколько вариантов ответа): отсутствие опыта назначения – 32%; опасения самостоятельно лечить психические и поведенческие расстройства – 24%, недостаточное количество знаний по теме – 23%; мнение, что назначение антидепрессантов в компетенции психиатра – 19%; страх побочных эффектов – 11%, и только 3% врачей заявили, что не видят пациентов для назначения антидепрессантов.

Среди используемых лекарственных препаратов наиболее часто врачи указали на назначение седативных препаратов – 72%; антидепрессантов – 50%; транквилизаторов – 14,5%; нейролептиков – 10%, реже указывались другие группы препаратов. Среди лекарственных препаратов, используемых в лечении депрессии, врачи указали: хлорпротиксен – 37,5%; эсциталопрам (Элицея, Позитива, Эспрам) – 35%; тофизопам (Грандаксин) – 34%; пароксетин (Рексетин, Паксил) – 29,5%; амитриптилин – 29%; сертралин (Асентра, Стимулотон, Мистрал) – 26,5%; карбамазепин (Финлепсин, Зептол) – 21,5%; миртазапин (Мирзатен) – 6%.

Несмотря на то, что многие врачи указывали на недостаточный уровень знаний по проблеме, большинство отметили, что к правилам назначения антидепрессантов относятся: назначение препаратов в минимальных стартовых дозах с постепенным их повышением до средней терапевтической (87%), назначение лечения длительностью до 6 и более месяцев (60,5%). При наличии в структуре депрессии тревоги и заторможенности 32% опрошенных отметили, что рекомендуется использовать антидепрессанты со сбалансированным действием (например, сертралин, эсциталопрам). Лишь небольшая часть врачей считает, что терапию антидепрессантами начинают с ударных доз – 1%, что терапия должна проводиться короткими курсами – 3,5%, что необходимо назначать наиболее проверенные антидепрессанты (например, амитриптилин) – 7% опрошенных.

Выводы. Проведенное исследование выявило наиболее проблемные вопросы диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств на примере депрессий при оказании первичной медицинской помощи. Из результатов проведенного исследования следует, что врачи по-прежнему наиболее часто используют седативные средства и другие группы лекарственных препаратов, имеющих лишь косвенное значение в лечении депрессий. Среди лекарственных препаратов, используемых для лечения депрессии наиболее часто врачами, назначался «мягкий» нейрорептик – хлорпромаксен. Несмотря на требования современных нормативных документов, по-прежнему многие специалисты считают, что назначение антидепрессантов возможно только после консультации врача психиатра-нарколога. Выявленные проблемные вопросы требуют целенаправленной активизации различных форм повышения квалификации специалистов по проблемам психических и поведенческих расстройств.

Литература

1. Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates//WHO/MSD/MER/2017.2.
2. Депрессия // <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
3. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с психическими и поведенческими расстройствами врачами общей практики». Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 02.03.2020, No 13.

ИНГИБИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ НОВЫХ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ ВОРИНОСТАТА В ОТНОШЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК *IN VITRO*

Терпинская Т.И.¹, Лисовская М. В.², Янченко Т.Л.¹,
Полукошко Е.Ф.¹, Михальчук А.Л.²

¹Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси

²Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси

Актуальность. Эпигенетические изменения активности генов, то есть наследуемые изменения синтеза белков без изменения нуклеотидной последовательности ДНК, рассматриваются как один из механизмов онкогенеза. Эпигенетическая регуляция клеточных процессов осуществляется посредством ряда механизмов, важнейшим из которых является ассоциация ДНК с гистонами и негистоновыми белками при образовании хроматина. Посттрансляционные модификации гистоновых белков обеспечивают регуляцию транскрипции генов. В такой модификации участвует ряд ферментов, включая гистондеацетилазы (HDAC), которые деацетилируют N-концевые лизиновые остатки гистонов и ряда негистоновых белков. Это способствует более конденсированной структуре хроматина и делает его менее доступным для транскрипционного аппарата. Деацетилирование негистоновых белков приводит к изменению путей передачи сигнала, регулируя физиологические функции клеток и их пролиферацию. Для многих опухолей характерно нарушение процессов деацетилирования и сверхэкспрессия гистондеацетилаз. Ингибиторы HDAC тормозят опухолевый рост и способствуют апоптозу раковых клеток, благодаря чему находят применение в клинической практике. Например, воринонат (субероиланилид гидроксамовая кислота, SAHA) используется для лечения кожной Т-клеточной лимфомы [1]. Все это обуславливает интерес к детальному исследованию роли гистондеацетилаз в патогенезе опухолей и к разработке новых ингибиторов HDAC с противоопухолевым эффектом.

Цель работы – синтез SAHA и её новых структурных аналогов из класса пара-замещенных анилидов и исследование их противоопухолевой активности в экспериментах *in vitro*.

Материалы и методы исследования.

Синтез соединений: SAHA **1** получили по известной методике [2], её новые структурные аналоги – N-(4-(2-(гидроксиамино)-2-оксоэтокси)фенил)-бутирамид **2** и N-(4-(2-(гидроксиамино)-2-оксоэтокси)фенил)додеканамид **3** синтезировали из пара-аминофенола в несколько стадий.

Сперва проацилировали аминогруппу хлорангидами масляной и лауриновой кислот, затем проалкилировали фенольную группу метил хлор-ацетатом с образованием амидоэфиров, взаимодействием которых с гидроксилами получили соответствующие гидроксамовые кислоты **2** и **3**.

Реактивы, среды и компоненты сред для культивирования клеток: эмбриональная телячья сыворотка (ЭТС) (HyClone); трипсин 2,5%; среда DMEM 5648, антибиотики (пенициллин, стрептомицин, амфотерицин В), пропидиум йодид (все Sigma), флуоросферы FLOW-COUNT™ (Beckman Coulter).

Клетки. Клетки *Hela* (происхождение: человек, рак шейки матки) и клетки глиомы *C6* (глиома, крыса) из коллекции РНПЦ эпидемиологии и микробиологии (Республика Беларусь).

Проведение экспериментов: клетки глиомы *C6* или *Hela* высевали в лунки 96-луночных планшетов в среде DMEM с добавлением 10% ЭТС и антибиотиков. Вносили исследуемые соединения в дозе 0,5 мМ. Культивировали 48 ч, затем готовили клеточные пробы с использованием красителя пропидий йодида (для определения жизнеспособности) и флуоросфер (для определения концентрации клеток). Анализировали пробы методом проточной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II.

Результаты. Синтезированы SANA **1** и её новые структурные аналоги **2** и **3** со степенью чистоты 95-98% (согласно данным высокоэффективной жидкостной хроматографии). Структуры полученных соединений подтверждены данными спектроскопии ядерного магнитного резонанса.

Показано, что **3** в дозе 0,5 мМ при 48-часовом культивировании вызывало снижение жизнеспособности клеток *Hela* на 6%. Остальные исследуемые препараты не оказывали цитотоксического эффекта (рис. 1).

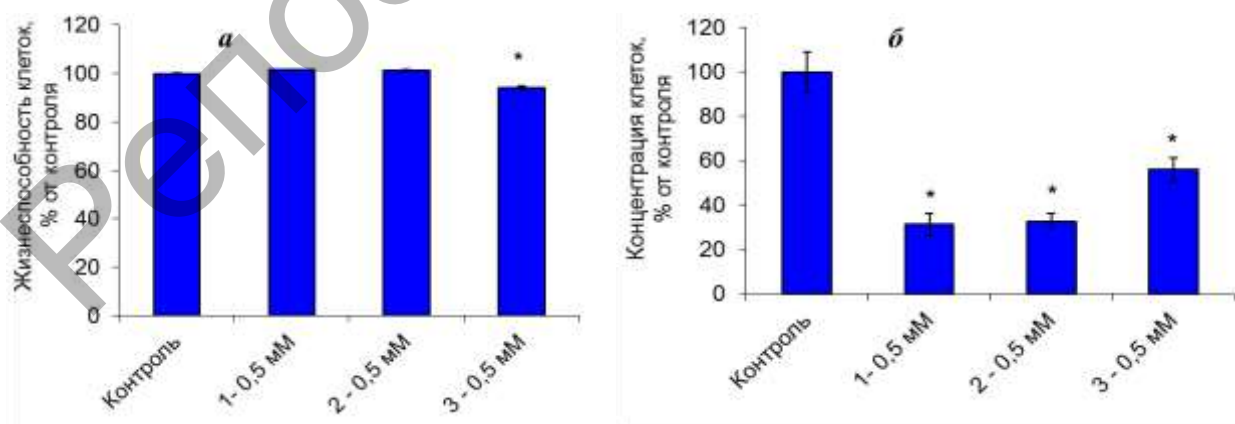


Рисунок 1 – Влияние исследуемых соединений на жизнеспособность (а) и пролиферацию (б) клеток *Hela* (n=12, объединены данные двух независимых экспериментов); * $p < 0,05$ при сравнении с контролем (тест Стьюдента)

Соединения **1** и **2** вызывали подавление пролиферации в 3 раза, а соединение **3** – в 2 раза (рис. 1б).

Опыты на клетках глиомы *C6* продемонстрировали, что соединения **2** и **3** в дозе 0,5 мМ снижали жизнеспособность клеток на 3%, SAHA в дозе 0,5 мМ при данных условиях не оказала цитотоксического эффекта, рис. 2а. Выявлено подавление пролиферации клеток исследуемыми соединениями в 1,2 – 1,6 раза, наиболее выраженным был эффект соединения **2**, рис. 2б.

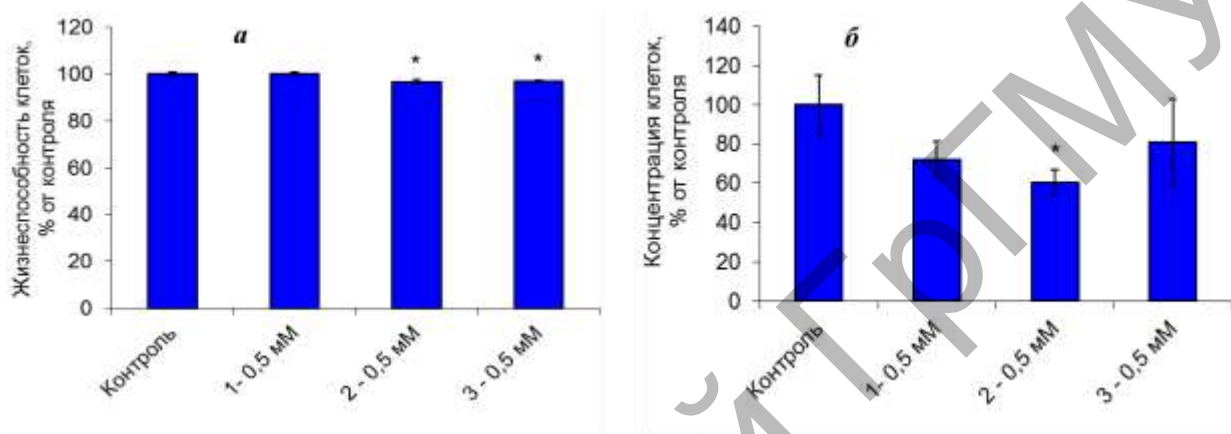


Рисунок 2 – Влияние исследуемых соединений на жизнеспособность (а) и пролиферацию (б) клеток глиомы *C6* (n=12, объединены данные двух независимых экспериментов); * $p < 0,05$ при сравнении с контролем (тест Стьюдента)

Выводы. Были синтезированы два новых структурных аналога субероиланилид гидроксамовой кислоты. Биологические эксперименты показали, что полученные соединения в дозе 0,5 мМ практически не оказывают цитотоксический эффект на клетки *Hela* и глиомы *C6* при 48-часовом культивировании. В то же время соединения проявляют антипролиферативное действие, более выраженное в отношении клеток *Hela* и сопоставимое с действием стандартного препарата (SAHA).

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (договор № X22УЗБ-019 от 04.05.2022).

Литература

1. The Development Process: from SAHA to Hydroxamate HDAC Inhibitors with Branched CAP Region and Linear Linker / F. Yang [et al.] // Chem Biodivers. – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. e1900427. – Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31793143/> – Date of access: 20.12.2022
2. Discovery of (2E)-3-{2-Butyl-1-[2-(diethylamino)ethyl]-1H-benzimidazol-5-yl}-N-hydroxyacrylamide (SB939), an Orally Active Histone Deacetylase Inhibitor with a Superior Preclinical Profile / H. Wang [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2011. – Vol. 54, № 13. – P. 4694–4720.

ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ N-АЦИЛЭТАНОЛАМИНОВ *IN VITRO*

Терпинская Т.И.¹, Янченко Т.Л.¹, Полукошко Е.Ф.¹,
Лисовская М. В.², Давыдов В.Ю.², Михальчук А.Л.²

¹Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси

²Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси

Актуальность. N-ацилэтанолламины (этанолламиды жирных кислот) распространены в природе от одноклеточных до высших растений и животных и проявляют множество важных биологических эффектов. Они участвуют в поддержании гомеостаза клеточно-тканевого уровня и рассматриваются как сигнальные молекулы локального действия – аутокоиды, производящиеся «по запросу» и быстро метаболизирующиеся в тех же клетках и тканях. Этанолламиды жирных кислот участвуют в регуляции воспаления, боли, энергетическом обмене, оказывают жаропонижающий, противомикробный, обезболивающий, нейропротекторный эффекты [1]. Имеются данные о противоопухолевой активности этанолламидов жирных кислот, в частности, пальмитоилэтанолламида [2]. Эти данные свидетельствуют о перспективности поиска новых фармакологически активных соединений в ряду N-ацилэтанолламинов и изучении механизмов их действия. Предметом нашего интереса является поиск соединений с противоопухолевой активностью.

Цель работы – исследовать зависимость противоопухолевого эффекта N-ацилэтанолламинов от длины алифатического фрагмента жирнокислотного остатка и структуры этанолламидного фрагмента.

Материалы и методы исследования. C₄-, C₈-, C₁₆-, C₁₈-моноэтанолламиды жирных кислот (бутаноил-, каприлоил-, пальмитоил- и стеароилэтанолламиды) были получены методом аминолиза метиловых эфиров соответствующих карбоновых кислот. C₄-, C₈-, C₁₆-, C₁₈-диэтанолламиды жирных кислот (бутаноил-, каприлоил-, пальмитоил- и стеароилдиэтанолламиды) получали по методу смешанных ангидридов. Контроль чистоты целевых соединений осуществлялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Биологические эксперименты проведены на клетках *Hela* (рак шейки матки, человек) и глиомы *C6* (крыса). При проведении опытов к клеткам, культивируемым в среде ДМЕМ с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки и антибиотиков (пенициллин, стрептомицин, неомицин), добавляли моно- или диэтанолламиды в дозах 500 мкМ,

а при исследовании дозовой зависимости пальмитоил- и стеароилдиэтанламида – в дозах от 16 до 250 мкМ в двойных разведениях. Через 48 ч культивирования готовили клеточные пробы и определяли жизнеспособность клеток с помощью окраски пропидий йодидом (*Sigma*) и концентрацию клеток в пробах с использованием флуоросфер FLOW-COUNT™ (*Beckman Coulter*). Для анализа клеточных проб использовали проточный цитофлуориметр *BD FACSCanto II*. Данные обрабатывали методами вариационной статистики, достоверность различий между сериями определяли согласно критерию Манна-Уитни.

Результаты. При исследовании клеток *Hela* вариация жизнеспособности клеток, обработанных исследуемыми моноэтаноламидами жирных кислот, составляла не более 1%. Не выявлено статистически значимого влияния бутаноил-, каприлоил- и пальмитоилэтаноламида на пролиферацию, в то время как стеароилэтаноламид оказал антипролиферативный эффект, снизив концентрацию клеток в пробах вдвое. В экспериментах на клетках глиомы *C6* при действии пальмитоил- и стеароилэтаноламида снижение жизнеспособности клеток составляло около 10%, а подавление пролиферации – 24 и 54%. В целом количество жизнеспособных клеток снизилось в 1,4 и 2,4 раза соответственно.

Эти данные свидетельствуют, что этаноламиды жирных кислот с длинноцепочечным алкильным фрагментом проявляли *in vitro* противоопухолевый эффект, который обуславливался главным образом подавлением пролиферации клеток. Чем большей длиной алкильного фрагмента характеризовались этаноламиды жирных кислот, тем более выраженным было их антипролиферативное действие. Клетки глиомы *C6* были более чувствительны к действию пальмитоил- и стеароилэтаноламида, чем клетки *Hela*.

Для исследования роли этаноламидного фрагмента были синтезированы диэтанолламиды пальмитиновой и стеариновой кислот.

Биологические эксперименты показали, что пальмитоил- и стеароилдиэтанолламиды снизили жизнеспособность и клеточную пролиферацию в пробах как клеток *Hela*, так и глиомы *C6*. Жизнеспособность была снижена на 10–37%, пролиферация – на 74–89%. В целом пальмитоилдиэтанолламид, оказывая цитотоксическое и антипролиферативное действие, способствовал уменьшению количества жизнеспособных клеток *Hela* в 5,8 раза, клеток глиомы *C6* – в 5,3 раза. Стеароилдиэтанолламид оказал еще более выраженный эффект на клетки *Hela*, снизив количество жизнеспособных клеток в пробе в 10,2 раза, и подавил рост клеток глиомы *C6* в 4,9 раза.

На клетках глиомы *C6* была исследована дозовая зависимость эффекта пальмитоил- и стеароилдиэтанолламидов.

При исследовании пальмитоилдиэтананоламида выявлено, что это соединение оказывает практически аналогичные эффекты в дозах 500 и 250 мкМ, в дозе 125 мкМ цитотоксическая и антипролиферативная активность несколько снижается, хотя отличия от контроля по обоим этим параметрам остаются статистически значимыми. Концентрация жизнеспособных клеток в пробах снижается в 3,4 раза по сравнению с контролем. В дозе 63 мкМ пальмитоилдиэтанонамид не оказал цитотоксического эффекта, но значительно снизил пролиферацию, что привело к уменьшению количества клеток вдвое. В дозе 32 мкМ пальмитоилдиэтанонамид подавлял рост опухолевых клеток в 1,5 раза; при дозе 16 мкМ также наблюдалась тенденция к подавлению роста опухоли, но не достигшая статистической значимости.

Стеароилдиэтанонамид оказывал эффекты, аналогичные эффектам пальмитоилдиэтананоламида, однако в дозах 125 и 63 мкМ они были более выраженными – наблюдалось снижение количества жизнеспособных клеток в пробах соответственно в 5,8 и 4,6 раза.

Выводы. На моделях клеток *Hela* и глиомы *C6* выявлено, что моноэтанонамиды масляной и каприловой кислот не оказывают противоопухолевого действия, а моноэтанонамиды пальмитиновой и стеариновой кислот снижают жизнеспособность и/или подавляют клеточную пролиферацию. Ингибирующее действие диэтанонамидов пальмитиновой и стеариновой кислот оказалось более выраженным, чем действие моноэтанонамидов этих кислот. На клетках глиомы *C6* показано, что противоопухолевый эффект диэтанонамидов пальмитиновой и стеариновой кислот имеет дозозависимый характер.

Полученные данные позволяют заключить, что противоопухолевый эффект N-ацилэтанонаминов зависит от длины жирнокислотного остатка и структуры амидного фрагмента. Противоопухолевому действию способствуют увеличение длины алифатического фрагмента и наличие диэтанонамидного фрагмента вместо моноэтанонамидного.

Литература

1. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management / P. Clayton [et al.] // Int J Mol Sci. – 2021 – V. 22, № 10. – P. 5305. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8157570/> – Date of access: 20.12.2022.
2. Palmitoylethanolamide Reduces Colon Cancer Cell Proliferation and Migration, Influences Tumor Cell Cycle and Exerts In Vivo Chemopreventive Effects / E. Pagano [et al.] // Cancers (Basel). – 2021. – V. 13, № 8. – P. 1923. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8073478/> – Date of access: 20.12.2022.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРЕВЕНТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА

Усачева Н.Э., Новиков В.Е., Мякишева Т.В.

Смоленский государственный медицинский университет

Актуальность. Профилактика туберкулезной инфекции по-прежнему остается основным элементом в борьбе с распространением заболевания [1]. Дети относятся к одной из уязвимых категорий граждан. Важно уделять внимание работе с группами риска по инфицированию туберкулезом (ТБ). Проживание в очагах туберкулезной инфекции увеличивает шансы развития локального ТБ в 8-32 раза чаще [2, 3].

Цель. Сравнить эффективность режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска.

Материалы и методы исследования. Был проведен сплошной ретроспективный анализ медицинских карт детей, находившихся под диспансерным наблюдением в ОГБУЗ «Смоленский областной противотуберкулезный клинический диспансер» в период с 2015 по 2019 гг. По результатам сформированы 2 группы пациентов: 1-я группа (n=55) – дети из установленного контакта с больным ТБ, в том числе из очагов туберкулезной инфекции с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза; 2-я группа (n=101) – дети без установленного контакта с источником инфекции, наблюдаемые в связи с измененной чувствительностью на иммунологические пробы. Для целей фармакоэкономического анализа из амбулаторных карт и историй болезни собирали информацию: назначаемая схема превентивной химиотерапии с указанием противотуберкулезных препаратов, препаратов для профилактики и коррекции побочных эффектов, их дозировок; перечень выполненных диагностических мероприятий; число госпитализаций в стационар; число визитов к врачу; оценка клинической эффективности проводимой превентивной фармакотерапии. Главным критерием при оценке эффективности превентивного лечения считали отсутствие данных о заболевании активным туберкулезом в течение 2-х лет с момента взятия под наблюдение и начала лечения. Для статистического анализа использовали непараметрический метод Манна-Уитни (U-критерий). Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. По данным, полученным на этапе ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа был сформирован портрет пациентов, составивших группы риска по заболеванию ТБ. В 1-й группе преобладают девочки – 56,0%, средний возраст – $8,2 \pm 4,0$ (от 2 до 17).

Во 2-й группе незначительный перевес на стороне мальчиков – 51,0%, средний возраст – $9,7 \pm 3,7$ (от 3 до 17). Анализ структуры контактов среди детей 1-й группы указал на преобладание случаев тесных домохозяйственных/недомохозяйственных контактов (мама, папа, бабушка, дедушка и др.) – 90,9% (n=50). Спектр устойчивости *M. tuberculosis* включал как противотуберкулезные препараты (ПТП) I ряда – изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид, стрептомицин, так и II ряда – протионамид, этионамид, амикацин, канамицин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, капреомицин, циклосерин. Активный туберкулез развился у 18,2% детей 1-й группы и 5,9% детей 2-й группы.

Прямые медицинские затраты на превентивную химиотерапию туберкулезной инфекции одного ребенка из очага туберкулезной инфекции (затраты на фармакотерапию, диагностические исследования, визиты к врачу, госпитализацию) были выше, чем для ребенка без установленного контакта. Общая сумма всех расходов на профилактику туберкулеза у 1 ребенка в группах риска составила: 203 296,3 руб. и 119 024,4 руб. для 1-й и 2-й группы соответственно. Наибольшую разницу по сумме затрат на медицинские услуги для одного пациента наблюдали при назначении режима с одним изониазидом детям из установленного контакта с больным туберкулезом – 101 459,8 руб., что почти в 5 раз превосходит аналогичный показатель у пациентов без установленного контакта. Наибольший удельный вес в структуре затрат занимал случай госпитализации пациента в стационар – 216 561,32 руб.

Общие расходы на химиотерапию туберкулеза на 1 пациента из групп риска составили: 1-я группа – 423 570,3 руб., 2-я группа – 253 331,3 руб. Назначение режима превентивной химиотерапии с одним противотуберкулезным препаратом детям из установленного контакта с источником инфекции обошлось системе здравоохранения в 1,7 раза дороже, чем назначение этого же режима детям без установленного контакта. Общие затраты (превентивная химиотерапия и химиотерапия ТБ) на 1 ребенка из 1-й группы составили – 626 866,6 руб., из 2-й группы – 372 355,6 руб. (в 1,7 раз).

Превентивная химиотерапия 1 ребенка из установленного контакта вне зависимости от выбранного режима с учетом клинической эффективности оказалась более дорогостоящей: в 2,8 раз при назначении монотерапии изониазидом и в 1,4 раза при применении комбинации изониазида и пиразинамида, по сравнению с аналогичными показателями у детей группы без установленного контакта. Коэффициент «затраты-эффективность» для пациента из 1-й группы составил: 429 894,4 руб. при режиме с одним препаратом и 345 062,3 руб. при режиме с двумя препаратами (таблица 1).

Таблица 1 – Фармакоэкономические показатели применения режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп риска

Показатель	1 ПТП		2 ПТП	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Общие затраты на превентивную химиотерапию, руб.	343 915,5	147 462,2	282 951,1	224 893,5
Эффективность режима, абс.	0,80*	0,95	0,82	0,93
Коэффициент «затраты-эффективность» (CER), руб.	429 894,4**	155 223,4	345 062,3	241 820,9

Примечание – * – эффективность превентивной химиотерапии: отношение числа детей не заболевших ТБ к общему числу детей в группе; ** – достоверность различий со 2-й группой.

Выводы. Фармакоэкономический анализ режимов превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска выявил низкую эффективность по показателю «затраты-эффективность» в группе детей из установленного контакта с пациентом, больным ТБ. Возможной причиной недостаточной эффективности и, как следствие, высоких затрат на превентивные мероприятия на 1 ребенка из 1-й группы риска было нахождение ребенка в очаге туберкулезной инфекции с устойчивостью возбудителя к ПТП. Для повышения эффективности терапии в группах риска и снижения нерационального расходования денежных средств необходимо совершенствовать подходы к превентивной химиотерапии туберкулезной инфекции у детей из групп высокого риска. При назначении курса превентивной химиотерапии детям из установленного контакта с больным туберкулезом целесообразно учитывать характер лекарственной устойчивости возбудителя у источника инфекции и использовать режимы с ПТП, к которым сохранена чувствительность.

Литература

1. Клинические рекомендации. Латентная туберкулезная инфекция у детей, 2016. http://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_1.pdf. (Ссылка активна на 05 декабря 2022 г.)
2. Аксенова, В. А. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития туберкулеза у детей с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / В. А. Аксенова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 11-17.
3. Усачева, Н.Э. Эпидемиологические особенности туберкулезной инфекции среди детского населения / Усачева Н.Э. [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 94-100.

ОЦЕНКА УЧАСТИЯ МОНООКСИДА АЗОТА В ЗАЩИТНОМ ДЕЙСТВИИ ГИДРОСУЛЬФИДА НАТРИЯ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СИНДРОМА ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ У КРЫС

Ходосовский М.Н.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Синдром ишемии-реперфузии печени (ИРП) является актуальной медицинской проблемой в хирургии печени, особенно при ее трансплантации. Ключевым патогенетическим механизмом данной патологии считается развитие окислительного стресса и повреждение клеточных и субклеточных структур процессами перекисного окисления липидов (ПОЛ). Ранее было показано, что донор сероводорода – гидросульфид натрия – может снижать интенсивность свободно-радикальных процессов при синдроме ишемии-реперфузии печени у крыс [1]. Известно, что сероводород может оказывать модулирующие эффекты на уровень других газотрансмиттеров (монооксид азота, монооксид углерода). Роль NO в развитии реперфузионных повреждений печени остается противоречивой. Монооксида азота (NO), как свободно-радикальная молекула, может способствовать развитию окислительного и нитрозативного стресса при синдроме ишемии-реперфузии [2]. Показано, что использование ингибиторов NO-синтазы приводит к снижению тяжести реперфузионных повреждений печени [3]. Вместе с тем имеются данные о протективном эффекте доноров NO при ИРП [4].

Цель исследования – изучить изменения показателей прооксидантно-антиоксидантного состояния при введении донора сероводорода – гидросульфида натрия при ишемии-реперфузии печени в условиях ингибирования NO-синтазной функции у крыс.

Материалы и методы исследования. Опыты выполнены на белых взрослых крысах-самцах, массой 280-340 г. Ишемию печени вызывали маневром Прингла (*Pringle maneuver*) – в течение 30 минут. Реперфузионный период длился 2 часа. В конце исследования забирали ткани печени для исследования параметров прооксидантно-антиоксидантного баланса и кровь для оценки активности маркерных ферментов повреждения мембран гепатоцитов – аланин- и аспартатаминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) кинетическим методом с помощью стандартного набора реактивов фирмы «Сормау» (Польша).

Животных разделили на группы: 1-я группа (n=10) – контрольная; во 2-й группе (n=10) моделировали ИРП; в 3-й (n=10) – моделировали

ИРП, но за 5 минут до начала реперфузии вводили гидросульфид натрия (NaHS, Sigma, в/в, 14 мкмоль/кг); в 4-й (n=6) группе – за 20 минут до ишемии вводили метиловый эфир Nω-нитро-L-аргинина (L-NAME, Sigma, в/б, 10 мг/кг); в 5-й группе (n=6) – опыты проводили как в 3-й группе, но за 20 минут до ишемии печени вводили L-NAME (Sigma, в/б, 10 мг/кг).

Изучали следующие показатели прооксидантно-антиоксидантного состояния: концентрацию диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и активность каталазы. Содержание ДК в биологическом материале определяли методом ультрафиолетовой спектрофотометрии при длине волны 233 нм. Содержание МДА оценивали по взаимодействию с 2'-тиобарбитуровой кислотой, которая при нагревании в кислой среде приводит к образованию триметинового комплекса розового цвета. Активность каталазы печени оценивали спектрофотометрическим методом, основанном на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойко окрашенный комплекс.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента или U-теста, в зависимости от нормальности распределения выборок. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Показано, что уровень продуктов ПОЛ – ДК и МДА в печени в конце реперфузии у животных, получавших NaHS (3-я группа), снижается по отношению к группе с ИРП (2-я группа) на 70,2% ($p < 0,001$) и 31,7% ($p < 0,001$) соответственно. Наблюдали нормализацию активности каталазы печени в конце реперфузии под влиянием донора сероводорода. Активность АлАТ и АсАТ в плазме крови у крыс, получавших NaHS при ИРП, понижалась на 47,0% ($p < 0,001$) и 53,0% ($p < 0,001$) соответственно по отношению к животным 2-й группы. Введение L-NAME (4-я группа) при ишемии-реперфузии у крыс не приводило к улучшению или ухудшению параметров прооксидантно-антиоксидантного баланса печени или трансаминаз крови. Введение L-NAME на параметры прооксидантно-антиоксидантного баланса в печени при ишемии-реперфузии у крыс в условиях инфузии гидросульфида натрия (5-я группа) не приводило к ухудшению параметров прооксидантно-антиоксидантного баланса печени или трансаминаз крови. Так, уровень ДК и МДА в печени в конце реперфузии у животных 5-й группы снижался по отношению к группе с ИРП (2-я группа) на 69,1% ($p < 0,001$) и 34,4% ($p < 0,05$) соответственно. Активность каталазы печени в 5-й группе в конце реперфузии под влиянием L-NAME оставалась на уровне контрольных животных.

Выводы. Таким образом, установлено, что влияние гидросульфида натрия на прооксидантно-антиоксидантный баланс в печени

и активность маркерных ферментов повреждения гепатоцитов в крови не зависит от газотрансмиттерных свойств монооксида азота при синдроме ишемии-реперфузии данного органа.

Литература

1. Ходосовский, М. Н. Влияние донора сероводорода на параметры прооксидантно-антиоксидантного баланса при ишемии-реперфузии печени у крыс / М. Н. Ходосовский, В. В. Зинчук, И. Э. Гуляй // Экспер. и клин. фармакол. – 2017. – Т. 80, № 5. – С. 22-26.
2. Gielis, J.F. Oxidative and nitrosative stress during pulmonary ischemia-reperfusion injury: from the lab to the OR. / JF Gielis [et al.] // Ann. Transl. Med. – 2017. – Vol. 5, № 6. – P. 131.
3. Chen, T.H. Inhibition of inducible nitric oxide synthesis ameliorates liver ischemia and reperfusion injury induced transient increase in arterial stiffness / T. H. Chen [et al.] // Transplant. Proc. – 2014. – Vol. 46m N 4. – P. 1112-1116.
4. Ходосовский, М. Н. Влияние нитропрусида натрия на прооксидантно-антиоксидантную систему печени при ее ишемии-реперфузии у кроликов / М. Н. Ходосовский // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. 2008. – № 3. – С. 23-27.

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ЦИНК И АМИНОКИСЛОТЫ

Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Аминокислоты и их производные относительно давно и достаточно эффективно применяются в медицинской практике в виде самостоятельных биологически активных добавок или в качестве комплексных лекарственных препаратов [1].

Нами разработана аминокислотная композиция, содержащая, помимо аминокислот таурина, аргинина, триптофана, и микроэлемент цинк в виде цинка диаспартата. Анализ данных литературы о физиологических и биохимических эффектах компонентов композиции показывает, что аргинин повышает секрецию гормонов гипофиза, поджелудочной железы и надпочечников. Однократное пероральное введение таурина снижает общее количество аминокислот и их азотсодержащих метаболитов в плазме крови, что свидетельствует об активации транспорта аминокислот в ткани и стимуляции синтеза белка. Доказано, что осморегуляторные, антиоксидантные и гормональные эффекты таурина в наибольшей степени обусловлены концентрация-зависимыми изменениями

аминокислот в плазме крови и внеклеточной жидкости, тогда как длительное его введение в небольших дозах в большей степени оказывает воздействие на сигнальные/регуляторные механизмы, в том числе влияющие на биосинтез митохондриальных белков и продукцию активных форм кислорода.

Введение триптофана интактным животным увеличивает синтез серотонина, кинуренина и мелатонина, а также оказывает модулирующее действие на показатели неспецифической резистентности, в основном вследствие синтеза метаболитов кинуренинового пути и НАД [2]. Показано, что катионы цинка регулируют как ферментативную активность, так и стабильность белков (он входит в состав ферментов всех шести классов, а также многочисленных факторов транскрипции – цинк-фингерные белки). Наряду с Ca^{2+} , цинк является сигнальной молекулой, модулируя процессы трансдукции сигнала и может влиять на процессы нейротрансмиссии. Одновременно катионы цинка стабилизируют проницаемость клеточных и внутриклеточных мембран, оказывают антиоксидантное действие, участвуют в процессах мембранного транспорта.

Целью исследования явилось доклиническое изучение композиции, содержащей таурин, аргинин, триптофан и микроэлемент цинк в виде цинка диаспартата в различных экспериментальных ситуациях.

Материалы и методы исследования. Нами проведены следующие эксперименты на белых крысах-самках:

1. Вводили композицию дозе 350 мг/кг массы внутрижелудочно однократно, с последующей декапитацией крыс через 15 мин, 30 мин, 60 мин, 90 мин, 3 ч, 6 ч, 12 ч и 24 ч соответственно.

2. Вводили композицию в дозе 350 мг/кг массы ежедневно внутрижелудочно 3-, 7- или 10-кратно; крыс декапитировали через 1 ч или 24 ч.

3. Циклофосфамид в общей дозе 160 мг/кг массы (по 40 мг/кг 4 раза с интервалом 48 ч внутрибрюшинно) и аминокислотную композицию в дозе 350 мг/кг в сутки вводили внутрижелудочно в течение 10 дней.

4. Алкогольную интоксикацию вызывали введением этанола в суточной дозе 7,5 г/кг массы первые 7 дней эксперимента, а последующие 6 дней – 5 г/кг массы, с последующим введением композиции внутрижелудочно в дозе 350 мг/кг в сутки в течение последних 10 дней эксперимента.

5. Нагрузку тяжелыми металлами имитировали внутрижелудочным введением ацетата свинца в дозе 75 мг/кг в первые и пятые сутки эксперимента, при одновременном внутрижелудочном введении композиции в дозе 350 мг/кг в течение 10 дней.

Результаты. Доказано, что однократное введение аминокислотной композиции вызывает колебания аминокислотного пула плазмы –

развивающаяся гипераминоацидемия в течение суток сменяется гипоаминоацидемией. После курсового введения разработанной нами композиции регистрируется гипераминоацидемия, обусловленная увеличением в плазме концентраций глутамина, таурина, треонина, валина, гидроксизина и этаноламина. В иммунокомпетентных тканях композиция способствует снижению уровней валина, лейцина и повышению уровня орнитина.

В модели с циклофосфамидом введение композиции повышает общее содержание аминокислот и их производных в плазме крови, нормализует в ткани тимуса концентрации треонина, фенилаланина, лейцина, метионина, валина, аргинина и гистидина, повышает в селезенке уровни треонина (с 425 ± 58 нмоль/г до 664 ± 65 нмоль/г), лизина (с 476 ± 59 нмоль/г до 476 ± 59 нмоль/г) и валина (с 344 ± 31 нмоль/г до 443 ± 29 нмоль/г), что указывает на воздействие вводимых соединений на активность клеток иммунной системы. Одновременно, изучаемая композиция препятствует снижению числа лейкоцитов в крови и стимулирует фагоцитарную активность нейтрофилов.

Введение композиции при алкогольной интоксикации препятствует развитию аминокислотного дисбаланса в иммунокомпетентных органах, способствуя повышению в селезенке общего количества аминокислот (с 16714 ± 735 нмоль/г до 19830 ± 913 нмоль/г) и уровней фосфоэтанолламина (с 6914 ± 349 нмоль/г до 8186 ± 408 нмоль/г), 1-метилгистидина (с $6,59 \pm 0,82$ нмоль/г до $12,8 \pm 1,2$ нмоль/г), а также ведет к нормализации в ткани тимуса уровней серосодержащих аминокислот: таурина и цистатинина. В резидентных лимфоцитах печени композиция препятствует метаболическому дисбалансу, стабилизируя показатели, характеризующие обмен свободных аминокислот и их метаболитов – общее количество заменимых (аспарагин, глутамин, аланин) и незаменимых (триптофан) аминокислот, общее количество АРУЦ (лейцин).

Курсовое введение композиции на фоне свинцовой интоксикации стимулирует развивающуюся гипераминоацидемию, а также повышает уровни серосодержащих аминокислот (метионин, цистатинин, таурин) как в плазме крови, так и в ткани селезенки. Показано, что разработанная нами композиция усиливает адаптивный ответ организма, повышая обеспеченность свободными аминокислотами клетки иммунной системы.

Выводы. Таким образом, проведенный нами блок исследований доказывает, что введение композиции, содержащей аргинин, триптофан, таурин и диаспартат цинка оказывает положительный эффект на метаболизм свободных аминокислот практически во всех тканях организма как у интактных животных, так и при различных видах экспериментального воздействия (циклофосфамид, этанол, ацетат свинца). Особо следует

отметить, что введение композиции оказывает протективный эффект при введении в организм животных цитостатика (циклофосфамид), о чем свидетельствует нормализация числа лейкоцитов в крови и повышение фагоцитарной активности нейтрофилов. Анаболическая направленность изменений спектра свободных аминокислот при введении композиции на фоне интоксикации этанолом или ацетатом свинца, вероятно усиливает адаптивный ответ организма, повышая обеспеченность клеток свободными аминокислотами и препятствуя развитию окислительного стресса. Таким образом, данные доклинических исследований указывают на перспективность дальнейшего изучения патобиохимических и патофизиологических эффектов данной композиции в качестве возможного корректора нарушений метаболизма.

Литература

1. Amino acid composition in parenteral nutrition: what is the evidence? / S. S. Yarandi [et al] // Curr Opin Clin Nutr Metab Care. – 2011. – Vol. 14, № 1. – P. 75–82.
2. Fernstrom, J. D. A Perspective on the Safety of Supplemental Tryptophan Based on Its Metabolic Fates / J. D. Fernstrom // J Nutr. – 2016. – Vol. 146. – P. 2601–2608.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИНКСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ У МЛАДЕНЦЕВ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Шейбак Л.Н.

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь

Актуальность. Незаменимость цинка для роста и развития у животных была доказана давно, однако клинические проявления алиментарного дефицита цинка у человека описаны только в 1961 году. По современным представлениям, цинк занимает в организме человека особое место, обладая исключительно высокой биологической активностью. Биологическое значение цинка обусловлено, главным образом, его участием во многих ферментных системах, антиоксидантных процессах и способности задерживать апоптоз клеток [1].

Цель нашей работы – исследование влияния 1% сульфата цинка у младенцев на активность сахара-изомальтазного комплекса тонкого кишечника и динамику течения перинатальной энцефалопатии у детей периода новорожденности.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 37 младенцев в возрасте до месяца, которые родились доношенными

и получали докорм искусственными молочными смесями из-за ранней гипогалактии у матерей. У 24 младенцев использовалось назначение 1% раствора сульфата цинка, энтерально, по 5 капель (2,5 мг), трехкратно в течение 7 дней. Все младенцы исследуемой группы проходили лечение в отделении патологии новорожденных по поводу гипоксически-ишемической энцефалопатии, имели дефицит массы тела при рождении в пределах 1-1,5σ. Плановая терапия в обеих группах включала использование рибоксина, пиридоксальфосфата и пирацетама, внутривенно. Дополнительное назначение 1% раствора цинка энтерально не вызывало побочных реакций и хорошо переносилось.

Полученные показатели обрабатывали с помощью пакета программ Microsoft Excel и STATISTICA.

Результаты и обсуждение. Нами получено увеличение ежесуточной прибавки массы тела у младенцев в случае использования 1% раствора сульфата цинка до $42,2 \pm 2,2$ г, что было достоверно больше ($p < 0,001$), чем в группе сравнения ($n=13$). Одновременно с этим мы наблюдали более эффективную динамику стабилизации неврологического статуса по основному заболеванию. Повышалась активность безусловных рефлексов, коммуникабельность у младенцев, а также исчезали проявления симптомов кишечного дискомфорта (вздутие живота, срыгивания). Следует отметить, что дети обеих групп получали одинаковое лечение по основному заболеванию и были репрезентативны.

Выполненная нагрузка сахарозой для оценки активности сахарозо-изомальтазного комплекса кишечника у пациентов показала увеличение показателей прироста гликемии в группе младенцев, получавших сульфат цинка энтерально. У них прирост гликемии после нагрузки $1,76 \pm 0,16$ ммоль/л, что было достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в группе сравнения. В группе младенцев, не получавших сульфат цинка энтерально, прирост гликемии после нагрузки сахарозой составил $0,98 \pm 0,12$ ммоль/л.

Таким образом, назначение 1% раствора сульфата цинка энтерально благоприятно влияет на становление сахарозо-изомальтальной активности кишечника младенцев, что наиболее важно при использовании искусственных молочных смесей у них. Одновременно с этим более эффективно протекает реабилитация у пациентов с перинатальным поражением ЦНС.

Литература

1. Шейбак, Л. Н. Роль и значение цинка в перинатологии / Л. Н. Шейбак // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 30-33.

ВЛИЯНИЕ НИКОТИНАМИД РИБОЗИДА НА АКТИВНОСТЬ АЛКОГОЛЬ- И АЛЬДЕГИДДЕГИДРОГЕНАЗ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС

Шляхтун А.Г.¹, Букша Е.В.¹, Богдевич Е.В.¹,
Радута Е.Ф.¹, Сутько И.П.¹, Волчкевич О.М.²

¹Институт биохимии биологически активных соединений
Национальной академии наук Беларуси

²Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Известно, что окисление этанола и ацетальдегида в гепатоцитах сопровождается наработкой восстановленной формы никотинамиддинуклеотида (НАДН) и дефицитом его окисленной формы. Внутриклеточный дисбаланс НАД/НАДН является ключевым событием, запускающим каскад повреждений гепатоцитов при алкогольной интоксикации. В случае чрезмерного употребления алкоголя или при алкогольном отравлении накопление НАДН в гепатоцитах приводит к снижению ферментативной активности систем окисления этанола и, соответственно, накоплению ацетальдегида, который на порядок более токсичен, чем этанол.

Для коррекции наступающего при алкогольной интоксикации дисбаланса НАД/НАДН в логично использовать метаболические предшественники биосинтеза НАД *de novo*, которые теоретически могут снизить степень поражения печени алкоголем и продуктами его метаболизма. Одним из предшественников НАД является никотинамида рибозид (НР). Литературных данных о его эффектах при алкогольной интоксикации не обнаружено.

Цель исследования заключалась в оценке влияния прекурсора биосинтеза НАД, никотинамидрибозид (НР), на активность алкоголь- и альдегиддегидрогеназ (АДГ и АльДГ) печени при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ).

Материалы и методы исследования. В работе использовали реактивы квалификации не ниже «хч». Для алкогольной интоксикации использован спирт-ректификат марки «Люкс». Буферные растворы готовили на деионизированной воде, полученной на системе Ultra H7 (Hydrolab, Польша). Пробы центрифугировали на Biofuge Pico (Heraeus, США) с охлаждаемым ротором (4 °С). Спектрометрирование проб проводилось в лунках 96-луночных планшетов в 2 повторностях на Multiscan Sky (Thermo Scientific, США). Синтез НР проводили по методу Haynes с соавт. [1]. Полученный НР исследовали методами ИК-Фурье-спектро-

скопии и хроматографически (НР – 98,2%) для подтверждения подлинности и чистоты продукта.

Исследование действия НР на активности ферментов системы метаболизма этанола при ХАИ проведено на самцах крыс Wistar массой 180–220 г. При работе с животными соблюдались этические нормы, принятые в международной практике биомедицинских исследований. ХАИ вызывали путем в/ж введения 30% раствора этанола в дозе 5,0 г/кг/сут на протяжении 14 суток. Животные были разделены на 3 экспериментальных групп по 8 особей в каждой. Животные с первого дня эксперимента получали в/ж НР в дозе 595 мг/кг/сут, через 2 ч после введения этанола. Печень выделяли без перфузирования на льду (0–4 °С). Ткани в течение 3 мин после эвтаназии замораживали в жидком азоте, а после хранили при –82 °С до исследования. Биохимические исследования ткани печени проводили в 10% гомогенатах, которые готовили на 1,15% KCl с 50 mM Трис-HCl, pH 7,4. Активность АДГ в ткани печени оценивали по методу Nakajima и соавт. в нашей модификации [2]. Активность АльДГ определяли по Tottmar с соавт. [3] в митохондриальной (АльДГ с низкой Км) и постмитохондриальной фракциях (АльДГ с высокой Км). Концентрацию белка в пробах определяли по методу Bradford.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием Prism v.8.1 (GraphPad, США). Для выявления значимости отличий между группами использовали дисперсионный анализ и тест Тьюки. Различия считали статистически значимыми, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5%. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего.

Результаты. Установлено, что в гомогенатах печени алкоголизированных крыс, не получавших предшественники НАД, наблюдалось снижение активности АДГ на 31,1%. Введение предшественника НР биосинтеза НАД предотвращало снижение активности АДГ в печени. Аналогичные изменения обнаружены и при исследовании активности АльДГ печени. Показано, что у животных, не получавших НР, происходило снижение активностей АльДГ с высокой и низкой Км к ацетальдегиду. При этом более выраженные изменения наблюдались для митохондриальной изоформы АльДГ (с низкой Км). При ХАИ активность АльДГ в митохондриях печени снижалась на 41,4% по сравнению с контролем. Введение НР на фоне алкоголизации сопровождалось не только сохранением, но и увеличением активностей митохондриальной АльДГ в сравнении с контролем. При ХАИ активности АльДГ с низкой Км к ацетальдегиду в группе крыс, получавших НР были в 1,22 раза выше, чем в группе ХАИ (таблица 1).

Таблица 1 – Влияние НР на активности АДГ и АльДГ с низкой Км к ацетальдегиду при ХАИ у крыс, нмоль НАДН/мин/мг белка

Группы	Активность АДГ	Активность АльДГ
Контроль	10,31±1,04	9,43±1,1
ХАИ	7,11±0,51 ^a	5,52±1,51 ^a
ХАИ+НР	10,36±1,88 ^b	12,25±1,94 ^b

Примечание – а – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе; b – $p < 0,05$ по отношению к группе ХАИ.

Выводы. Полученные данные указывают на протекторное действие НР на системы метаболизма этанола и ацетальдегида у крыс при хронической алкогольной интоксикации вероятно обусловленное нормализацией наступающего при алкогольной интоксикации дисбаланса НАД/НАДН.

Литература

1. Codehydrogenases. Part II. A synthesis of nicotinamide nucleotide / L. J. Haynes [et al.] // J. Chem. Soc. – 1957. – P. 3727–3732. doi: 10.1039/JR9570003727.
2. Активность систем метаболизма спиртов и альдегидов печени крыс при тяжелой алкогольной интоксикации и коррекции комбинацией сукцината натрия, ацетилцистеина и ресвератрола / А. Г. Шляхтун [и др.] // Веснік ГрДУ імя Я. Купалы. Сер. 5. – 2021. – Т. 11. – № 3. – С. 126–132.
3. Tottmar, O. The subcellular distribution and properties of aldehyde dehydrogenase in rat liver / O. Tottmar, H. Pettersson, K. H. Kiessling // Biochem. J. – 1973. – Vol. 135. – P. 577–586. doi: 10.1042/bj1350577a.

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ НИКОТИНАМИДАДЕНИНДИНУКЛЕОТИДА В ПЕЧЕНИ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ЕГО БИОСИНТЕЗА

Шляхтун А.Г.¹, Сутько И.П.¹, Букша Е.В.¹, Радута Е.Ф.¹,
Богдевич Е.В.¹, Волчкевич О.М.²

¹Институт биохимии биологически активных соединений
Национальной академии наук Беларуси

²Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Никотинамидадениндинуклеотид (НАД⁺) является кофактором многих дегидрогеназ в окислительно-восстановительных реакциях, а также субстратом ряда регуляторных белков, таких как сиртуины и АДФ-рибозилтрансферазы, что делает его ключевым компонентом

как биоэнергетических, так и сигнальных клеточных путей всех живых организмов. Известно, что уровни НАД⁺ в тканях живых организмов снижаются при многих патологических состояниях, а также с возрастом, что приводит к отклонению соотношения НАД⁺/НАДН от нормы и, следовательно, нарушает активность многих ферментов и эффективность важнейших метаболических процессов.

В то же время есть данные, свидетельствующие, что введение предшественников НАД⁺ увеличивает уровни внутриклеточного НАД⁺ и тем самым предотвращает развитие различных патологических состояний. Поэтому НАД⁺-зависимые процессы стали многообещающими мишенями при терапии ряда заболеваний, например сахарного диабета, ожирения, нейродегенеративных заболеваний [1].

Цель нашего исследования состояла в оценке изменения внутриклеточных уровней НАД⁺ в печени крыс после введения промежуточных метаболитов его биосинтеза. В качестве предшественников биосинтеза НАД⁺ были использованы никотинамид (НА), никотинамид рибозид (НР) и никотинамид мононуклеотид (НАМ).

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на половозрелых крысах самцах линии Wistar массой 140–220 г. Животные содержались в стандартных условиях. Доступ к воде и корму был *ad libitum* на протяжении всего эксперимента.

Все животные были разделены методом случайной выборки на четыре экспериментальные группы по 16 особей в каждой: контрольную группу и три группы животных, получавших соответствующий прекурсор биосинтеза НАД⁺ («НА», «НР», «НАМ»). Все эксперименты выполнялись в соответствии с этическими нормами, а также правилами проведения научных работ с использованием экспериментальных животных в научных исследованиях согласно рекомендациям и требованиям «Всемирного общества защиты животных (WSPA)» и «Европейской конвенции по защите экспериментальных животных» (Страсбург, 1986).

Субстанции вводили крысам внутрижелудочно в дозе 4,1 ммоль/кг, что соответствует 500 мг/кг для НА, 1189 мг/кг – для НР и 1370 мг/кг – для НАМ. Субстанции вводили в виде взвеси в 2%-м растворе крахмале. Животным контрольной группы внутрижелудочно вводили 2%-й раствор крахмала. Через 2, 4, 6 и 8 ч после введения субстанций животных декапитировали. На каждый временной интервал использовали по четыре животных.

После декапитации животных извлекали печень (без перфузирования) замораживали в жидком азоте Биологические образцы хранили в морозильнике глубокого холода при –82 °С до исследования. Митохондрии

изолировали методом дифференциального центрифугирования как описано ранее [2], из свежей, незамороженной ткани печени. Гомогенаты печени готовили в 1,15 % растворе KCl, содержащем 50 мМ Трис-HCl, pH 7,4, в соотношении 1:10, используя гомогенизатор тефлон/стекло. Все манипуляции проводили на холоде (0–4 °C).

Содержание НАД⁺ определяли в гомогенатах печени и митохондриальной фракции печени крыс методом Nisselbaum и Green [3]. Содержание белка в гомогенатах печени животных определяли по методу Bradford, в митохондриальной фракции – по Lowry в модификации Peterson.

Полученные данные обрабатывали с помощью статистического пакета GraphPad Prism v. 8. Исходные данные проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка; сравнение значимости отличий средних значений между группами проводили с использованием однофакторного дисперсионного анализа и теста множественного сравнения Тьюки. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического (M) и ошибки среднего арифметического ($\pm m$). Различия между сравниваемыми величинами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Оценка содержания НАД⁺ в гомогенатах печени крыс после введения предшественников биосинтеза НАД⁺ показала, что НА, в отличие от НР и НАМ, не влиял на содержание окисленной формы НАД⁺ в ткани печени крыс. Максимальное содержание НАД⁺ в печени крыс после введения НР и НАМ отмечалось через 4 часа после их введения. При этом содержание НАД⁺ в печени крыс после введения НР и НАМ увеличивалось соответственно в 2,1 и 2,2 раза. Через 8 часов после введения НР и НАМ содержание НАД⁺ в ткани печени крыс возвращалось к исходным значениям (таблица 1).

Похожая картина наблюдалась и в митохондриальной фракции печени крыс. Введение НА не привело к изменению содержания НАД⁺ в митохондриях печени. После введения экспериментальным животным НР и НАМ наибольшее содержание НАД⁺ в митохондриальной фракции печени крыс отмечалось через 4 часа после их введения и превышало контрольные значения соответственно в 1,2 и 1,5 раза (таблица 1).

Согласно полученным результатам, содержание НАД⁺ в митохондриях печени крыс превышало контрольные значения через 4 и 6 часов после введения НАМ, тогда как НР значимо увеличивал концентрацию окисленной формы кофермента только спустя 4 часа после введения субстанции (таблица 1).

Таблица 1 – Влияние предшественников биосинтеза НАД⁺ на его содержание в гомогенатах и в митохондриальной фракции печени крыс, нмоль/мг белка

Группа	Время после введения субстанций, ч			
	2	4	6	8
<i>Печень (гомогенат)</i>				
Контроль	18,97±0,77	19,44±1,15	19,73±0,37	20,19±0,35
НА	18,46±1,71	18,73±1,28	20,10±0,98	20,35±0,25
НР	19,66±0,72	40,08±1,57 ^a	24,53±1,75	19,68±0,22
НАМ	19,44±1,22	42,87±4,04 ^a	24,71±1,57	20,08±0,36
<i>Митохондриальная фракция</i>				
Контроль	4,19±0,26	4,18±0,24	4,52±0,33	4,79±0,24
НА	4,17±0,47	4,11±0,27	4,53±0,05	4,88±0,13
НР	4,67±0,14	5,53±0,27 ^a	4,79±0,06	4,36±0,14
НАМ	4,54±0,14	6,82±0,24 ^a	5,71±0,54 ^a	4,72±0,34

Примечание – а – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Выводы. Таким образом, внутрижелудочное введение предшественников биосинтеза НАД⁺, НР и НАМ, приводит к повышению содержания НАД⁺ как в митохондриях, так и в ткани печени в целом. Максимальных значений содержание НАД⁺ достигает через 4 часа после введения НР и НАМ, что позволяет предположить примерно одинаковую биодоступность данных предшественников биосинтеза НАД⁺ и их фармакокинетический профиль. Внутрижелудочное введение НА не оказывает влияния на содержание НАД⁺ в печени крыс.

Литература

1. Метаболические предшественники никотинамидадениндинуклеотида и возможности их клинического применения / И. П. Сутько, А. Г. Шляхтун, И. Н. Семененя // Медицинский академический журнал. – 2022. – Т. 22, № 3. – С. 15–25.
2. Betulin attenuated liver damage by prevention of hepatic mitochondrial dysfunction in rats with alcoholic steatohepatitis / V. Buko [et al.] // Physiology International. – 2019. – Vol. 106, Iss. 4. – P. 323–334.
3. Nisselbaum, J. S. A simple ultramicro method for determination of pyridine nucleotides in tissues / J. S. Nisselbaum, S. Green // Anal. Biochem. – 1969. – Vol. 27, Iss. 2. – P. 212–217.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ БЕТУЛИНА НА РАЗВИТИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У КРЫС

Шляхтун А.Г.¹, Радута Е. Ф.¹, Сутько И.П.¹,
Волчкевич О.М.², Букша Е.В.¹, Богдевич Е.В.¹

¹Институт биохимии биологически активных соединений
Национальной академии наук Беларуси

²Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Распространённость сахарного диабета (СД), по данным эпидемиологических исследований, составляет до 6 %, а в некоторых странах составляет до 10% населения [1]. Проблема СД остается актуальной для Республики Беларусь. В республике на диспансерном учете по СД находится более 350 тысяч человек, из них 93–94% – пациенты с СД 2 типа (~4% населения) [2]. Основным лекарственным средством при СД 2 типа являются пероральные гипогликемические препараты и заместительная инсулинотерапия при неэффективности использования последних. Поиск терапевтических средств для профилактики СД2 остается важной медико-социальной проблемой. Одной из групп соединений, перспективных в указанном аспекте являются лупановые терпеноиды, и самый распространенный из них, бетулин. Ранее нами показана его способность улучшать показатели углеводного обмена при сформированном СД 1 и 2 типов, однако профилактическое действие бетулина при СД не изучалось.

Цель исследования заключалась в оценке профилактического влияния тритерпеноида бетулина на развитие СД 2 типа у крыс.

Материалы и методы исследований. Исследования выполнены на крысах самцах линии Wistar с исходной массой 190–200 г. Для моделирования СД 2 типа крыс содержали на высокожировой диете (ВЖД, 45% калорий за счет жиров), в течение 8 недель (56 сут). Животные были разделены на 4 экспериментальные группы: Контроль (16 животных); ВЖД (16 животных); ВЖД + Бетулин 1 (16 животных), ВЖД + Бетулин 2 (16 животных). Животные в группах ВЖД + Бетулин 1 и ВЖД + Бетулин 2 с первого дня эксперимента получали бетулин вместе с кормом в дозах и 50 мг/кг/сут, соответственно. Прижизненные уровни гликемии оценивали при помощи тест-полосок и глюкометра FineTest Premium (Infopia, Ю. Корея). По окончании эксперимента крыс эвтаназировали путем декапитации, после 12 ч голодания. Забор биологических образцов проводили в течение 3 мин после декапитации. Сыворотку крови получали центрифугированием при 3000 g в течение 15 мин и отделяли аспирацией.

Ткани замораживали в жидком азоте, а после хранили до исследования при -82°C . Биохимические исследования тканей печени проводили в безъядерных 10 % гомогенатах, которые готовили 1,15% KCl с 50 мМ Трис-HCl, pH 7,4, используя гомогенизатор стекло-тефлон.

Концентрации гликированного гемоглобина (Hb1Ac) в крови и инсулина в сыворотке определяли иммуноферментным анализом при помощи наборов реагентов производства Cusabio (КНР), согласно инструкциям производителя. Измерение оптической плотности проб проводилось на планшетном фотометре Spectrostar Nano (BMG, Германия). Прием и обработка данных проводилась с помощью ПО MARS v.4.00.102.31.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью Prism v. 8.0 (GraphPad, США). Нормальность распределения выборки оценивали по Шапиро-Уилку. Для выявления значимости отличий по показателям, измеренным в динамике, использовали двухвыборочный парный t-критерий Стьюдента, а для отличий между группами – дисперсионный анализ и тест Тьюки. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего.

Результаты. В качестве основных показателей, характеризующих развитие СД2, исследованы уровни гликемии в ходе эксперимента, концентрации Hb1Ac, отражающие степень гипергликемии на протяжении 100–120 сут, и уровни инсулина, характеризующие развитие инсулинорезистентности и функциональное состояние поджелудочной железы.

Показано, что в ходе содержания животных на ВЖД происходило постепенное увеличение уровней глюкозы, достигая своего максимума уже к 4 неделе скормливания им ВЖД и сохранялось примерно на том же уровне до конца эксперимента. Введение в рацион животных бетулина как в дозе 25 мг/кг/сут, так и в дозе 50 мг/кг/сут приводило к значимо более низким значениям уровней гликемии, не отличимым от контрольной группы (таблица 1).

Гипогликемическое действие бетулина на фоне ВЖД подтверждалось и сохранением уровней HbA1c в крови на контрольном уровне, в то время как у животных в группе ВЖД происходило существенное в 2,8 раза увеличение его концентрации по сравнению с контрольной группой (таблица 2).

Инсулинорезистентность, развивающаяся при СД2, приводит к повышению концентрации инсулина в плазме крови по сравнению с физиологическими значениями для имеющейся концентрации глюкозы. Повышенные уровни инсулина являются классическим маркером развития инсулинорезистентности и начальной стадии СД2 [3].

Таблица 1 – Влияние бетулина на динамику уровней глюкозы в крови крыс при их содержании на ВЖД, ммоль/л

Группы	Время с начала эксперимента, нед		
	0	4	8
Контроль	5,23±1,05	5,40±0,25	6,22±0,21
ВЖД	5,41±0,88	11,81±1,54 ^{А С}	11,98±1,05 ^{А С}
ВЖД+Бетулин 1	5,36±1,20	5,83±0,14 ^В	6,99±1,20 ^В
ВЖД+Бетулин 2	5,10±0,92	5,33±0,34 ^В	5,64±0,34 ^В

Примечание – здесь и далее – а – $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе; b – $p < 0,05$ по отношению к группе ВЖД, с – $p < 0,05$ по сравнению со значением в начале эксперимента.

Таблица 2 – Влияние бетулина на содержание HbA1c и инсулина в крови у крыс при их содержании на ВЖД

Группы	HbA1c, %	Инсулин, пг/мл
Контроль	4,29±0,32	45,08±2,31
ВЖД	11,90±1,40 ^А	129,8±13,80 ^А
ВЖД+Бетулин 1	5,66±0,52 ^В	65,18±4,16 ^{АВ}
ВЖД+Бетулин 2	5,36±0,50 ^В	65,17±2,53 ^{АВ}

В условиях эксперимента у животных, содержащихся на ВЖД происходило увеличение сывороточных концентраций инсулина в 2,9 раза по сравнению с контрольной группой, свидетельствующее о развитии выраженной гиперпродукции инсулина в условиях гипергликемии и инсулинорезистентности (таблица 2).

Добавление в рацион животных бетулина в изученном диапазоне доз сопровождалось значительно менее выраженной гиперинсулинемией по сравнению с группой ВЖД; уровни инсулина в группах животных, получавших бетулин на фоне ВЖД, были в среднем на 44–46 % выше, чем в контрольной группе, но в 1,8–2,1 раз ниже, чем в группе ВЖД.

Выводы. Установлено, что введение в рацион крыс бетулина на фоне содержания их на высокожировой диете, сопровождается сохранением уровней гликемии на уровне контрольных животных и снижением гиперинсулинемии. Таким образом, показано, что бетулин проявляет защитное, профилактическое действие при развитии СД 2 типа у крыс.

Литература

1. Global burden of type 2 diabetes in adolescents and young adults, 1990-2019: systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019 / J. Xie [et al.] // BMJ. – 2022. – Vol. 379. – Article e072385. doi: 10.1136/bmj-2022-072385.
2. Barriers to prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus among outpatients in Belarus / A. Sachkouskaya [et al.] // Front. Clin. Diabetes Healthc. – 2022. – Vol. 2. – Article 797857. doi: 10.3389/fcdhc.2021.797857.
3. Laakso, M. Biomarkers for type 2 diabetes / M. Laakso // Mol. Metab. – 2019. – Vol. 27. – P. 139–146. doi: 10.1016/j.molmet.2019.06.016.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРОФЕССОР М. В. КОРАБЛЁВ:

ОСНОВНЫЕ ВЕХИ ЖИЗНЕННОГО ПУТИ

Козловский В.И. 4

РОЛЬ М. В. КОРАБЛЕВА В ФОРМИРОВАНИИ
НАУЧНОГО НАПРАВЛЕНИЯ ПО ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ
ИЗУЧЕНИЮ АЛКОГОЛИЗМА В ГРОДНЕНСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ

Лелевич В.В. 7

ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЕМ, РАЗВИТИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ
ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА
С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ
МИКОБАКТЕРИЙ

Алексо Е.Н., Вольф С.Б., Демидик С.Н.,
Циунчик А.В., Шейфер Ю.А., Арцукевич Я.З. 10

НАУЧНАЯ ШКОЛА ФАРМАКОЛОГИИ БЕЛОРУССКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА:
СТО ЛЕТ НАЦИОНАЛЬНОГО СЛУЖЕНИЯ

Бизунок Н.А., Котович И.Л. 12

ПРИЛОЖЕНИЕ ТЕОРИИ ПЛЕЙОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ
ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ И АНАЛИЗА СИНЕРГИИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ
КОМБИНИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
И МЕТОДОВ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Бизунок Н.А., Дубовик Б.В., Крючок В.Г. 16

ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ
ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ИЗМЕНЕНИЯ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ НЕЙРОНОВ
ГИППОКАМПА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС
ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Бонь Е.И., Островская О.Б., Максимович Н.Е. 19

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ПИПЕРИДИНА НА МОДЕЛИ ОСТРОГО ЭКССУДАТИВНОГО
ВОСПАЛЕНИЯ

Василюк А.А. 22

НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ, КАСАЮЩИЕСЯ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ
НАРУШЕНИЙ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Вдовиченко В.П., Кожемякин С.В., Сподникайло А.А.,
Копытич А. В., Коршак Т.А., Бронская Г.М., Анин Э.А. 26

ОТНОШЕНИЕ ВРАЧЕЙ К НЕКОТОРЫМ КАРДИОЛОГИЧЕСКИМ СРЕДСТВАМ	
Вдовиченко В.П., Копытич А.В., Борознова Э.С., Бронская Г.М.	28
НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ, КАСАЮЩИЕСЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У СТУДЕНТОВ И ИХ ЛЕЧЕНИЯ	
Вдовиченко В.П., Копытич А.В., Коршак Т.А., Витко Т.И., Дорошева М.И., Зяблов А.Н.	32
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И АНАЛЬГЕЗИРУЮЩАЯ КОМБИНАЦИЯ МЕЛОКСИКАМА И N-АЦЕТИЛ L-ПРОЛИНА	
Волчек А.В., Дубовик Б.В.	35
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ КОМБИНАЦИЕЙ САКУБИТРИЛ/ВАЛСАРТАН У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ТИПАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФРАКЦИИ ВЫБРОСА)	
Гальцова О.А., Захаренко А.Г., Боровая Т.В.	38
ПРОФИЛЬ УСТОЙЧИВОСТИ <i>NEISSERIA MENINGITIDIS</i> К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ	
Гринцевич Л.В., Шейбак В.М.	40
ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА И АМИНОГУАНИДИНА НА ДВИГАТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ	
Гусаковская Э.В., Максимович Н.Е., Ковалева В.А.	43
ЭФФЕКТ ЦЕФТРИАКСОНА НА АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ В КРОВИ И АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГОВ ЛАВАЖНОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ	
Гутько А.Г.	46
ВЛИЯНИЕ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ НА УРОВЕНЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА	
Давыдчик Э.В., Дорошкевич И.П., Мартинкевич О.Н., Ярошевич Е.В., Гоменюк В.В.	48
АНАЛИЗ ВЫБОРА АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА ОСНОВЕ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	
Данилов А.И., Козлов С.Н.	50

НАНОЧАСТИЦЫ СЕРЕБРА КАК НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ БОРЬБЫ С АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Довнар Р.И. 53

РОЛЬ СТЕАРОИЛЭТАНОЛАМИНА В ИЗМЕНЕНИИ ПАТТЕРОВ ПОХОДКИ ПРИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЛОКАДЕ GPR18, GPR55, PPRAa РЕЦЕПТОРОВ У КРЫС С ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ

Доронькина А.С., Жаворонок И.П., Богдан В.Г. 56

АССОЦИАЦИЯ ЭТИОЛОГИИ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ

Дорошевич К.Н., Калинин А.Л., Михайлова Е.И., Трофимова Н.В.,
Сенникова А.В., Першенкова О.С., Мирге М.Н. 59

ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА МЕЛАТОНИНА НА ТЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Дорошкевич И.П., Давыдчик Э.В., Курбат М.Н., Казак И.С.,
Лукьянчук Е.М., Пищик Е.Ф., Поделинская В.М. 63

ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЛОКАДЫ КАННАБИНОДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ 2-ГО ТИПА НА АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫЕ СВОЙСТВА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕЙРОПАТИИ

Ерофеева А.-М. В. 65

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ 4-КАПРИЛАМИДОФЕНОКСИУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И ПАРАЦЕТАМОЛА НА ТЕМПЕРАТУРУ ТЕЛА КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛИХОРАДКЕ

Жаворонок И.П. 68

СИСТЕМА ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ КАК ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ КОРРЕКЦИИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ДИСБАЛАНСА

Зинчук В.В., Билецкая Е.С. 71

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ НА ТЯЖЕСТЬ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Козловский В.И., Матиевская Н.В.,
Кузнецова Е.В., Данилович Н.А. 74

КОМПЕТЕНТНОСТЬ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВИТАМИНА D РАЗНЫМИ ГРУППАМИ НАСЕЛЕНИЯ (ДАННЫЕ АНКЕТИРОВАНИЯ)

Корончик Е.В., Томчик Н.В., Семашко Е.Б. 76

СОДЕРЖАНИЕ ПРОДУКТОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ ЛИПИДОВ И БЕЛКОВ В ЛЕГКИХ ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВВЕДЕНИИ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА НА ФОНЕ ГИПЕРОКСИИ	
Котович И.Л., Рутковская Ж.А., Таганович А.Д.....	79
ВЛИЯНИЕ ПРОЛИНСОДЕРЖАЩИХ ДИПЕПТИДОВ НА ПОВЕДЕНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ В FORCED SWIM TEST	
Кравченко Е.В., Ольгомец Л.М., Саванец О.Н., Бизунок Н.А., Дубовик Б.В., Пилюцкая А.А.....	82
ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА И МОРФОЛИНА	
Круковская Е.Ю.....	85
ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ РАЗМЕРОВ МИОМЫ МАТКИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ СЕЛЕКТИВНЫМИ МОДУЛЯТОРАМИ ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ	
Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В.	88
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЮФАСТОНА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ОРГАНИЧЕСКИХ ОБРАЗОВАНИЙ ПРИДАТКОВ И ЭНДОМЕТРИЯ	
Лагун Ю.Я., Кажина М.А., Лагун А.Ю.....	91
АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ФИТОГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И АНТИОКСИДАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ ДИФFUЗНЫХ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНЫХ МАСТОПАТИЙ	
Лагун Ю.Я., Смородская Е.А., Хомбак А.М.	93
ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ПОД ДЕЙСТВИЕМ АМТИЗОЛА В КОМБИНАЦИИ С ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЕЙ ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ	
Левченкова О.С., Новиков В.Е., Кулагин К.Н.	96
ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ	
Лелевич С.В.	99
ОЦЕНКА ПЕРСИСТЕНЦИИ CAR-T КЛЕТОК В СИНГЕННОЙ МЫШИНОЙ МОДЕЛИ НЕЙРОБЛАСТОМЫ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	
Луцкович Д.В., Мелешко А.Н., Мигас А.А., Ерофеева А.-М. В., Дормешкин Д.О., Маньковская С.В.	102
ВЛИЯНИЕ «ОМЕГА-3 ПНЖК» НА ПРООКСИДАНТНО- АНТИОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС И СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ	

СОСУДОВ ПРИ СУБТОТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС	
Максимович Н.Е., Троян Э.И., Лелевич А.В.	105
ПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ НА СТРУКТУРУ ПОЧЕК ПЛОДОВ ПОТОМСТВА БЕЛЫХ КРЫС, РАЗВИВАВШЕГОСЯ В УСЛОВИЯХ ХОЛЕСТАЗА МАТЕРИ	
Михальчук Е.Ч.	108
ВЛИЯНИЕ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ КРЫС НА ГИСТОСТРУКТУРУ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ДИНАМИКЕ ОНТОГЕНЕЗА	
Можейко Л.А.	111
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕНТИВИРУСНОЙ ТРАНСДУКЦИИ ЕСТЕСТВЕННЫХ КИЛЛЕРНЫХ КЛЕТОК	
Мухаметшина А.С., Мигас А.А., Шман Т.В.	114
КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ИШЕМИИ И ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ ПОЧЕК ЛАКТОФЕРРИНОМ И ЕГО КОМПЛЕКСАМИ С ПАНТЕНОЛОМ И ВИТАМИНОМ Д	
Надольник Л.И., Титко О.В, Катковская И.Н., Полубок В.Ч., Гуринович В.А.	116
ФАРМАКОТЕРАПИЯ В СТОМАТОЛОГИИ	
Немсцверидзе Я.Э., Дербина Л.Р.	119
МЕХАНИЗМЫ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭТАНОЛА НА МИКРОБНО-ТКАНЕВОЙ КОМПЛЕКС КИШЕЧНИКА	
Николаева И.В., Островская О.Б., Смирнов В.Ю.	121
АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И ПРОКАЛЬЦИТОНИН	
Першенкова О.С., Михайлова Е.И., Ильюшенко Д.С.	124
ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПЕПТИДА АКТГ4-10 НА АДАПТАЦИЮ ПАЦИЕНТОВ К ЗУБНЫМ ПРОТЕЗАМ	
Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Аболмасов Н.Н.	127
ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЭНДОКРИНОЦИТОВ СЕМЕННИКОВ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ <i>E. COLI</i> И <i>S. MARCESCENS</i> В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ	
Поплавская Е.А., Поплавский Д.Ю., Хильманович Е.Н.	131
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ И АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОНА	
Рашкевич О.С., Волчек А.В.	133

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ 24-ЭПИБРАССИНОЛИДА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С ЦИСПЛАТИНОМ У ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ- ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ АСЦИТНОЙ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА	
Соболева О.Е., Савин А.О., Винникова О.В., Панибрат О.В.	136
ОКИСЛЕНИЕ ТИАМИНА ФЕНОКСИЛЬНЫМИ РАДИКАЛАМИ ПАРАЦЕТАМОЛА И ФЕНОКСИЛЬНЫМИ РАДИКАЛАМИ ДРУГИХ МОНОФЕНОЛОВ, ГЕНЕРИРУЕМЫХ РИБОФЛАВИНОМ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ВИДИМОГО СВЕТА	
Степура И. И., Агейко С. А., Степура В. И., Смирнов В.Ю.	140
ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ В РАБОТЕ ВРАЧА ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ	
Сушинский В.Э., Близнюк А.И., Голубев С.А.	143
ИНГИБИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ НОВЫХ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ ВОРИНОСТАТА В ОТНОШЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК <i>IN VITRO</i>	
Терпинская Т.И., Лисовская М. В., Янченко Т.Л., Полукошко Е.Ф., Михальчук А.Л.	147
ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ N-АЦИЛЭТАНОЛАМИНОВ <i>IN VITRO</i>	
Терпинская Т.И., Янченко Т.Л., Полукошко Е.Ф., Лисовская М. В., Давыдов В.Ю., Михальчук А.Л.	150
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРЕВЕНТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ИЗ ГРУПП ВЫСОКОГО РИСКА	
Усачева Н.Э., Новиков В.Е., Мякишева Т.В.	153
ОЦЕНКА УЧАСТИЯ МОНООКСИДА АЗОТА В ЗАЩИТНОМ ДЕЙСТВИИ ГИДРОСУЛЬФИДА НАТРИЯ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СИНДРОМА ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ПЕЧЕНИ У КРЫС	
Ходосовский М.Н.	156
ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩЕЙ ЦИНК И АМИНОКИСЛОТЫ	
Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю.	158
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЦИНКСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ У МЛАДЕНЦЕВ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ	
Шейбак Л.Н.	161

ВЛИЯНИЕ НИКОТИНАМИД РИБОЗИДА НА АКТИВНОСТЬ
АЛКОГОЛЬ- И АЛЬДЕГИДДЕГИДРОГЕНАЗ ПЕЧЕНИ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС

Шляхтун А.Г., Букша Е.В., Богдевич Е.В.,
Радута Е.Ф., Сутько И.П., Волчкевич О.М. 163

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ
НИКОТИНАМИДАДЕНИНДИНУКЛЕОТИДА В ПЕЧЕНИ КРЫС
ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ЕГО БИОСИНТЕЗА

Шляхтун А.Г., Сутько И.П., Букша Е.В., Радута Е.Ф.,
Богдевич Е.В., Волчкевич О.М. 165

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ БЕТУЛИНА
НА РАЗВИТИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У КРЫС

Шляхтун А.Г., Радута Е. Ф., Сутько И.П., Волчкевич О.М.,
Букша Е.В., Богдевич Е.В. 169

Научное издание

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Сборник материалов научно-практической конференции,
посвящённой 100-летию со дня рождения
профессора Михаила Васильевича Кораблёва

24 января 2023 года

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Компьютерная верстка М. Я. Милевской

Подписано в печать 02.02.2023.
Тираж 9 экз. Заказ 9.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.