

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