

направлениям научной деятельности в Республике Беларусь. За последние 5 лет выполнялись задания государственных программ научных исследований. К ним относятся ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине» задания: «Оценка основных маркеров метаболизма гипоксических состояний при экзогенных/эндогенных интоксикациях и патологии сердечно-сосудистой системы и разработка методов их коррекции» (2016-2018 гг.), «Изучить молекулярногенетические NO-зависимые механизмы формирования кислородного гомеостаза и его нарушений» (2019-2020 гг.). В настоящее время на базе лаборатории выполняются следующие проекты: «Изучить пути формирования и оптимизации аллостатических состояний при стрессовых воздействиях различной природы» (2021-2023 гг.); Международный научный проект Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований и Российского фонда фундаментальных исследований «БРФФИ–РФФИ-2020» «Исследование роли газотрансмиттеров в механизмах транспорта кислорода кровью в различных условиях кислородного обеспечения» (2020-2022 гг.).

Таким образом, исследования, проводимые в лаборатории по изучению газотранспортной функции крови, инициированные профессором М. В. Борисюком, активно продолжают развиваться и сегодня, являясь фундаментом для развития университетской науки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарелик П. В., Тищенко Е. М. 50 лет Гродненскому государственному медицинскому университету: события и биография. – Гродно: ГрГМУ. – 2008. – 544 с.
2. Зинчук В. В. 60 лет кафедре нормальной физиологии Гродненского государственного медицинского университета. – Гродно: ГрГМУ. – 2020. – 256 с.
3. Снежицкий В. А., Тищенко Е. М. Профессора и доктора Гродненского государственного медицинского университета: биографический справочник. – Гродно: ГрГМУ. – 2013. – 225 с.

ВЫРАЖЕННОСТЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ И МОДУЛЯЦИЕЙ NO-СИНТАЗНОЙ АКТИВНОСТИ

Гусаковская Э. В., Максимович Н. Е., Кривонос Н. А., Ранцевич П. И.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

Актуальность. Усугубление течения перитонита связано с прогрессирующим развитием прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса [1], в связи с чем представляется важным назначение адекватной патогенетической терапии, направленной на коррекцию окислительного стресса. В то же время недостаточная изученность эффектов монооксида азота (NO), принимающего участие в окислительных реакциях [2], может оказывать влияние на эффективность проводимого лечения. Известно, что образование NO происходит

из аминокислоты L-аргинин при участии нейрональной, индуцируемой и эндотелиальной изоформ NO-синтазы (NOS) [2]. Особая роль при воспалении принадлежит индуцируемой (макрофагальной) NOS, повышение активности которой приводит к наиболее выраженному увеличению продукции NO по сравнению с другими изоформами фермента. Таким образом, изучение роли NO разного происхождения в развитии воспалительного процесса в брюшной полости с целью детализации его патогенеза и повышения эффективности проводимой терапии может быть достигнуто путем применения модуляторов активности разных изоформ NOS.

Цель – изучение выраженности окислительного стресса у крыс с экспериментальным перитонитом и модуляцией NO-синтазной активности.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проведены на белых беспородных крысах-самцах (n=90), разделенных на 5 равных серий (n=6), которым внутрибрюшинно, 0,6 мл/100 г, вводили: первой серии (контроль) – 0,9% хлорид натрия, второй (экспериментальный перитонит, ЭП) – пятой серий – 15 % каловую взвесь. При этом животным третьей-пятой серий дополнительно внутримышечно вводили: третьей серии (ЭП+L-Arg) – субстрат NO-синтазы – L-аргинин (L-Arg), 300 мг/кг (Sigma, США), четвертой серии (ЭП+AG) – ингибитор индуцируемой изоформы NOS – аминогуанидин (AG), 15 мг/кг (Sigma, США), пятой серии – L-Arg (Sigma, США) и AG (Sigma, США) в аналогичной дозе. В каждой серии исследования проводили через полсуток, 1 и 3 суток. Изучение выраженности окислительного стресса произведено на основании оценки содержания продукта липопероксидации – малонового диальдегида (MDA) и показателя антиоксидантной защиты – восстановленного глутатиона (GSH) в плазме крови и перитонеальном экссудате [3], при определении уровня метаболитов NO – нитрит/нитратов (NO_x) [4]. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США) и использованием непараметрического критерия Краскелла-Уоллиса и апостериорных сравнений по критерию Данна; данные представлены Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ и UQ – значения нижнего и верхнего квартилей, соответственно.

Результаты. Течение острого ЭП у крыс сопровождалось выраженным повышением уровня NO_x и смещением прооксидантно-антиоксидантного равновесия в сторону процессов липопероксидации. Изучение NO-синтазной активности у крыс с введением комбинации изучаемых модуляторов NOS выявило наиболее значимое уменьшение уровня NO_x в плазме крови и перитонеальной жидкости, по сравнению со значениями при ЭП без их введения либо с изолированным введением L-Arg и AG. Это может свидетельствовать об уменьшении образования NO индуцируемой NOS, способной продуцировать микромолярные концентрации NO [2]. При этом уменьшение $[\text{NO}_x]$ в плазме крови было больше, чем при ЭП с изолированным введением L-Arg либо AG: спустя полсуток – на 45%, $p<0,01$ и 21%, $p<0,01$, спустя 1 сутки – на 35%, $p<0,01$, и на 12%, $p<0,01$, спустя 3 суток – на 40%, $p<0,01$, и 24%, $p<0,01$, соответственно. В то же время отмечено уменьшение уровня NO_x в перитонеальной жидкости: спустя полсуток – на 41%, $p<0,01$, и на 18%, $p<0,01$, спустя 1 сутки – на 44%,

$p < 0,01$, и на 19%, $p < 0,01$, спустя 3 суток – на 39%, $p < 0,01$, и на 21%, $p < 0,01$, соответственно. Об изменениях в прооксидантно-антиоксидантном состоянии свидетельствовало наиболее выраженное уменьшение содержания продукта липопероксидации – MDA, и повышение уровня антиоксиданта – GSH в плазме крови и перитонеальной жидкости крыс с ЭП и сочетанным введением изучаемых модуляторов NOS, по сравнению со значениями показателей при ЭП без введения препаратов либо при их изолированном использовании. В частности, уменьшение [MDA] в плазме крови, по сравнению со значениями при изолированном введении L-Arg и AG, составило: спустя полсуток – 57%, $p < 0,01$, и 42%, $p < 0,01$, 1 сутки – 54%, $p < 0,01$, и 34%, $p < 0,01$, 3 суток – 61%, $p < 0,01$, и 43%, $p < 0,01$, соответственно. В то же время [MDA] в перитонеальной жидкости была меньше, чем при введении L-Arg либо AG: спустя полсуток – на 43%, $p < 0,01$, и 29%, $p < 0,01$, спустя 1 сутки – на 39%, $p < 0,01$, и на 25%, $p < 0,01$, спустя 3 суток – на 59%, $p < 0,01$, и на 43%, $p < 0,01$, соответственно. Наряду с уменьшением [MDA] выявлено увеличение [GSH] в плазме крови крыс с ЭП и введением комбинации модуляторов NOS, по сравнению с результатами при изолированном использовании L-Arg и AG: спустя полсуток – на 49%, $p < 0,01$, и на 22%, $p < 0,01$, спустя 1 сутки – на 77%, $p < 0,01$, и на 21%, $p < 0,01$, спустя 3 суток – на 60%, $p < 0,01$, и на 22%, $p < 0,01$, соответственно. В свою очередь прирост [GSH] в перитонеальной жидкости, по сравнению со значениями при введении L-Arg либо AG, составил: спустя полсуток – 69%, $p < 0,01$, и 29%, $p < 0,01$, спустя 1 сутки – 91%, $p < 0,01$, и 31%, $p < 0,01$, спустя 3 суток – 67%, $p < 0,01$, и 23%, $p < 0,01$, соответственно. Уменьшение прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса у крыс с ЭП и введением L-Arg и AG указывает на снижение активности окислительного стресса. Это может быть обусловлено ингибированием цитотоксического эффекта NO и образуемого при его участии пероксинитрита путем подавления активности индуцируемой изоформы NOS, а также введением L-Arg как предшественника образования глутатиона.

Выводы. Таким образом, сочетанное введение субстрата NO-синтазы – L-аргинина и ингибитора индуцируемой изоформы NO-синтазы – аминогуанидина крысам с ЭП оказывало более выраженный корригирующий эффект в отношении подавления развития окислительного стресса, чем при их изолированном введении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В. С., Гельфанд Б. Р., Филимонов М. И. Перитонит: практическое руководство. – М.: Литтерра, 2007. – 208 с.
2. Максимович Н. Е., Маслаков Д. А. Аминокислота L-аргинин и перспективы ее использования в клинической практике // Здоровоохранение. – 2003. – № 5. – С. 35–37.
3. Rice-Evans C. A. Laboratory techniques in biochemistry and molecular biology: techniques in free radical research. – London : Elsevier, 1991. – 291 p.
4. Granger D. L., Taintor R. R., Boockvar K. S. Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and Griess reaction // Methods Enzymol. – 1996. – Vol. 268. – P. 142–151.