

Заключение. Нами показано что не только UVA ультрафиолет, но и интенсивный видимый свет в присутствии фотосенсибилизатора RF (витамин B₂) способен уменьшить содержание тиамин в крови, а также в клеточных структурах глаза. Снижение концентрации TPP может происходить не только вследствие прямого действия ультрафиолета на молекулу кофермента, но вследствие его окисления в дифосфаты TChr и ODTChr синглетным кислородом, генерируемого фотосенсибилизаторами, RF под действием видимого света.

ЛИТЕРАТУРА

1. Davies M. J., Truscott J. W. Photo-oxidation of proteins and its role in cataractogenesis // J. Photochem. Photobiol. – 2001, Vol. 63. – P. 114–125.
2. Степура И. И. и др. Фотосенсибилизированное рибофлавином окисление тиамин в водных растворах при воздействии ультрафиолета и видимого излучения // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. биол. наук. – 2020. – Т. 65, № 2. – С. 199–211.
3. Sun Protection" National cancer institute's cancer trends progress report, 2007 Update //www.cancer.org (2008-04-15).
4. Oparin D.A. et al. Structure of a thiochrome transformation product // Chem Natur Comp. – 1985. – Vol. 21, № 5. – P. 688–689.
5. Агейко С. А., Степура В. И., Смирнов В. Ю. др. Действие ультрафиолетового излучения на тиамин и дисульфиды тиамин // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2021. – Т. 57, № 1. – С. 70–86.
6. Light, Eyes, and Vision // Physics of the Human Body. Springer Berlin Heidelberg.
7. Lassen N. The role of corneal crystallins in the cellular defense mechanisms against oxidative stress. Seminars in cell and developmental biology // Academic Press. – 2008. – Vol. 19, № 2. – P. 100–112.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ МОНООКСИДА АЗОТА В РЕГУЛЯЦИИ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ COVID-19

Степура Т. Л.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Беларусь

Известно, что заболевание COVID-19, вызванное вирусом SARS-CoV-2, сопровождается чрезмерной активацией воспалительного процесса, продукцией кислородных свободных радикалов, развитием дисфункции эндотелия сосудов, при которых отмечается выраженное снижение продукции и биодоступности оксида азота (NO) [2, 4, 5]. Разрабатываются разные методы коррекции состояния эндотелия, продукции и содержания NO при COVID-19, которые включают как фармакологические, так и нефармакологические подходы [2, 7]. В настоящее время проводятся клинические испытания по применению ингаляционного NO в целях профилактики и лечения COVID-19 [3]. Анализ эффекта вдыхаемого оксида азота при лечении COVID-19 при сравнении со стандартным лечением

показал, что применение ингаляционного NO быстро улучшает частоту дыхания у пациентов с тахипноэ, приводит к увеличению системной оксигенации крови, не оказывая при этом никаких нежелательных явлений, но в то же время не влияя на смертность в исследуемой когорте [4, 6]. Механизмы, посредством которых ингаляция NO оказывает свое положительное влияние, включают противовоспалительный эффект, противовирусное, вазодилататорное, антиапоптотическое действие [4, 5], увеличение оксигенации крови [7]. Рост насыщения крови кислородом, как считают авторы [7], обусловлен улучшением вентилляционно-перфузионных отношений в лёгких. Однако, основываясь на результатах наших исследований, можно предположить, что свой вклад в данное явление вносят также NO-зависимые механизмы регуляции кислородсвязывающих свойств крови (КССК).

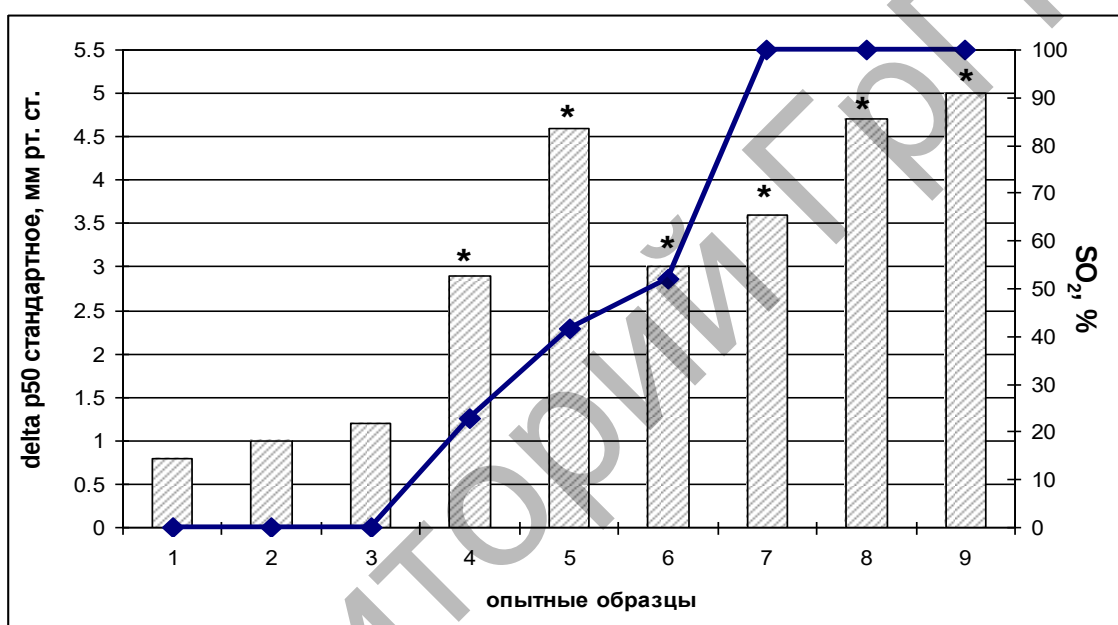


Рисунок – Изменение $p50_{\text{станд}}$ (столбцы) при разной степени насыщения гемоглобина кислородом (кривая) в опытных образцах при воздействии доноров NO на кровь в присутствии разных газовых смесей

1 – кровь при воздействии дезоксигенирующей газовой смеси + DEANO; 2 – то же + CysSNO; 3 – то же + SNAP; 4 – кровь без насыщения газовыми смесями + CysSNO; 5 – то же + SNAP; 6 – то же + AlbSNO; 7 – кровь при воздействии оксигенирующей газовой смеси + CysSNO; 8 – то же + DEANO; 9 – то же + SNAP; * – эксперименты, в которых были достигнуты статистически значимые различия между $p50_{\text{станд}}$ в контроле и опыте

В проведенных нами исследованиях *in vitro* показано, что доноры NO способны оказывать влияние на сродство гемоглобина к кислороду (СГК) [1, 8]. При этом выявлено, что эффект, который доноры NO производят на КССК, определяется степенью оксигенированности гемоглобина кислородом (SO₂). Инкубирование указанных соединений с венозной кровью *in vitro*, где SO₂ находилось в диапазоне 20-50%, приводило к снижению $p50_{\text{станд}}$, что соответствует левостороннему сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО). Аналогичный эффект наблюдался при воздействии доноров NO на кровь

в условиях ее насыщения оксигенирующей смесью, где показатель SO_2 был равен 100%. В то же время при дезоксигенации крови, где SO_2 был близок к нулю, влияние доноров NO в отношении $p50$ не проявлялось (рисунок). Значение NO как кислородзависимого модификатора $p50$, подтверждается также статистически значимой корреляционной связью между изменением $p50_{\text{станд}}$ и SO_2 ($R=0,23$, $p=0,018$).

Изменение сатурации крови при ингаляции NO может обеспечиваться не только за счет модификации КССК самим NO, но и продуктами его взаимодействия с кислородными радикалами, образующимися в результате активации оксидативного стресса при COVID-19.

Основываясь на результатах проведенных нами исследований, показано, что пероксинитрит ($ONOO^-$) – продукт взаимодействия NO с супероксиданионом – также служит регулятором КССК [1]. В собственных экспериментах *in vitro* обнаружено, что эффект $ONOO^-$ в отношении $p50$ проявляется исключительно при средних значениях SO_2 , в то время как в среде с крайне низким и высоким содержанием кислорода функциональная подвижность гемоглобина в ответ на воздействие пероксинитрита незначительная.

В то же время при средних значениях SO_2 эффект пероксинитрита на положение кривой диссоциации оксигемоглобина зависит от напряжения углекислого газа. Инкубирование венозной крови с $ONOO^-$ при средних значениях углекислого газа (50 мм рт. ст.), так же как и при воздействии «гиперкапнической» газовой смеси (pCO_2 до 75 мм рт. ст.), дозозависимо увеличивает сродство гемоглобина к кислороду (СГК). В то же время в условиях «гипокапнемии», когда pCO_2 достигает приблизительно 30 мм рт. ст., наблюдается снижение СГК.

Представленные результаты демонстрируют возможность участия NO и его производного – пероксинитрита – в процессах внутриэритроцитарной регуляции КССК, что необходимо учитывать при применении разных методов регуляции продукции NO для коррекции и профилактики состояния кислородтранспортной функции крови при COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зинчук В. В., Степура Т. Л. NO-зависимые механизмы внутриэритроцитарной регуляции сродства гемоглобина к кислороду: монография / под ред. В. В. Зинчука; М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО "Гродн. гос. мед. ун-т". – Гродно: ГрГМУ. – 2016. – 175 с.
2. Налетов С. В. Индуцированная COVID-19 дисфункция эндотелия и возможные пути фармакологической коррекции // Университетская клиника. – 2021. – № 4 (41). – С. 117–123.
3. Eedara B. B., Alabsi W., Encinas-Basurto D., Polt R., Ledford J. G., Mansour H.M. Inhalation delivery for the treatment and prevention of COVID-19 infection // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13, № 7. – P. 1077.
4. Fang W., Jiang J., Su L., Shu T., Liu H., Lai S., Ghiladi R. A., Wang J. The role of NO in COVID-19 and potential therapeutic strategies // *Free radical biology and medicine*. – 2021. – Vol. 163. – P. 153–162.

5. Kobayashi J. Lifestyle-mediated nitric oxide boost to prevent SARS-CoV-2 infection: A perspective // Nitric Oxide. – 2021. – Vol. 115. – P. 55–61.
6. Prakash A., Kaur S., Kaur C., Prabha P. K., Bhattacharya A., Sarma P., Medhi B. Efficacy and safety of inhaled nitric oxide in the treatment of severe/critical COVID-19 patients: A systematic review // Indian journal of pharmacology. – 2021. – Vol. 53, № 3. – P. 236–243.
7. Safaee Fakhr B., Di Fenza R., Gianni S., et al. Nitric oxide study investigators. Inhaled high dose nitric oxide is a safe and effective respiratory treatment in spontaneous breathing hospitalized patients with COVID-19 pneumonia // Nitric oxide: biology and chemistry. – 2021. – Vol. 116. – P. 7–13.
8. Stepuro T.L., Zinchuk V.V. Nitric oxide effect on the hemoglobin-oxygen affinity // Journal Physiol. & Pharmacol. – 2006. – Vol. 57, № 1. – P. 29–38.

ТОКСИЧНОСТЬ НОВОГО МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ В СРАВНЕНИИ С ЭТАЛОНОМ

**Сурменёв Д. В.¹, Беленький А. Э.², Евсеева М. А.²,
Переверзев В. А.³, Евсеев А. В.¹**

¹ФГБОУ ВО Смоленский государственный медицинский университет
Минздрава России, г. Смоленск, Россия

²ГАУЗ Брянская городская больница № 2, г. Брянск, Россия

³Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

Цель – изучить в сравнении показатели эффективности (ED_{50}) и токсичности (LD_{50}) селенсодержащего металлокомплексного вещества $\pi Q2721$ и аминотиолового антигипоксанта амтизола.

Методика. В экспериментах использованы 40 мышей-самцов массой 25-30 г. Показатели средней эффективности (ED_{50}) и средней токсичности (LD_{50}) определяли по методике В. Б. Прозоровского и соавт. (1978). На основании полученных ранее сведений о дозах, обеспечивающих отчетливый защитный эффект при развитии у мышей состояния острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) [1], разделенным на пары животным (4-5 пар) вводили в/б раствор химического соединения ($\pi Q2721$, амтизол), используя последовательность доз, соответствующую логарифмам от 1,0; 1,1; 1,2; ... до 1,9. Согласно методике, дозы могли быть увеличены в 10, 100, 1000 и более раз. В этом случае уровень получаемых величин ED_{50} и LD_{50} кратно возрастал. Искомый показатель и его среднюю ошибку обнаруживали в точке пересечения строки результата со строкой дозы. Вероятный летальный эффект, вызванный веществом, констатировали через 24 часа после введения.

Для оценки ED_{50} использовали ОГ+Гк [3]. Пары мышей после инъекции веществ, а также группу контроля ($n=12$), получавшую лишь растворитель, через 60 минут инкубации помещали в герметичные стеклянные прозрачные емкости объемом 0,25 л и продолжали наблюдение за их состоянием вплоть до гибели. Эффект считали доказанным при увеличении продолжительности жизни на 50% и более в сравнении с контролем.