

## ЛИТЕРАТУРА

1. Никитина. И.Л. Дефицит витамина D и здоровье / И.Л. Никитина, Т.Л. Каронова, Е.Н. Гринёва // Артериальная гипертензия. – 2010. – Т. 16, № 3. – С. 277-281. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2010-16-3-277-281>
2. Скрипникова. И.А. Диагностика, лечение и профилактика дефицита витамина D / И.А. Скрипникова, М. Ю. Сорокин // Остеопороз и остеопатии. – 2012. - Т. 15, № 1. – С. 34-37. <https://doi.org/10.14341/osteo2012134-37>
3. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Клинические рекомендации «Дефицит витамина D». – М, 2021 г.
4. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е. А. Пигарова. [и соавт.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – №. 4. – 60-85.
5. Мальцев, С.В. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций / С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова // Практическая медицина. - 2014. - №1. – С. 12-18.

## КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ АКТИВНОСТИ ГЛУТАТИОНПЕРОКСИДАЗЫ И СОДЕРЖАНИЯ НЕБЕЛКОВЫХ SH-СОЕДИНЕНИЙ В ЛЕГКИХ НОВОРОЖДЕННЫХ ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРОКСИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛА И N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА

Рутковская Ж. А., Котович И. Л., Матюхевич А. С., Саттаров Р. М.,  
Таганович А. Д.

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

**Актуальность.** Одной из причин развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) – полиэтиологического хронического заболевания незрелых легочных структур, возникающего при оксигенотерапии недоношенных новорожденных - является дефицит антиоксидантных систем, в том числе и системы глутатион/глутатионзависимые ферменты. Компонентами этой системы являются трипептид глутатион и ферменты глутатионпероксидаза (ГП) и глутатионредуктаза. Глутатионпероксидаза представлена 7 изоферментами, содержащими в своем составе атом селена. Этот фермент катализирует реакцию превращения восстановленной формы глутатиона в окисленную дисульфидную, в результате которой пероксид водорода и липидные гидроперекиси восстанавливаются до воды или гидроксипроизводных [1]. Глутатион является многофункциональной молекулой и участвует в регуляции апоптоза и метаболизме ксенобиотиков и метаболитов клетки. Однако его основной ролью является антиоксидантная защита клеток как в качестве кофактора глутатионпероксидазы (ферментативная антиоксидантная защита), так и самостоятельно (неферментативно) благодаря наличию тиольной группы [2].

У новорожденных детей концентрация ГП и восстановленного глутатиона низкая, следовательно клеточные структуры легких плохо защищены от воздействия активных форм кислорода [3]. Установлено, что дефицит антиоксидантов приводит к избыточному образованию активных форм кислорода и усугубляет острое гипероксическое повреждение легких, связанное с повышенным окислительным стрессом и воспалением [4].

Патогенетически обусловленной является коррекция изменений глутатионовой антиоксидантной системы в условиях гипероксии с использованием антиоксидантов. Для эффективной доставки препаратов в ткань легкого использовали липосомы и ингаляционный способ введения препаратов.

**Цель** – сравнить влияние липосом, содержащих альфа-токоферол или N-ацетилцистеин, на активность ГП и содержание небелковых SH-соединений в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) новорожденных морских свинок в условиях гипероксии.

**Материалы и методы исследования.** Для проведения эксперимента использовались новорожденные морские свинки, находящиеся на стандартном рационе вивария БГМУ. В ходе исследования строго соблюдались требования биомедицинской этики. Было сформировано 6 групп животных: первая группа – контрольная – дышали обычным воздухом, вторая – животные находились в условиях гипероксии, третья – дышали обычным воздухом и получали липосомы с токоферолом, четвертая – находились в условиях гипероксии и получали липосомы с альфа-токоферолом, пятая - дышали обычным воздухом и получали липосомы с N-ацетилцистеином (N-АЦ), шестая - получали N-ацетилцистеин в составе липосом в условиях гипероксии.

Для создания условий гипероксии животных в течение суток после рождения помещали в плексигласовую камеру, в которую постоянно подавали кислород (70%). Длительность воздействия гипероксии составляла 3 суток и 14 суток. Введение липосом осуществляли с помощью небулайзера Comp Air. Для ингаляций применяли липосомы с N-АЦ (250 мг/кг) или альфа-токоферолом (12,5 мг/кг). Для приготовления липосом использовали L- $\alpha$ - ДПФХ (50 мг/кг).

По окончании эксперимента животных наркотизировали тиопенталом натрия (15 мг/кг) и для исследования получали бесклеточный супернатант БАЛЖ, в котором определяли активность ГП, содержание восстановленного глутатиона и других небелковых SH-соединений.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6,0. Значения коэффициентов считали статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** После воздействия гипероксии в течение 3 суток активность ГП снизилась на 57% ( $p < 0,05$ ), а после 14 суток воздействия – на 69% ( $p < 0,05$ ).

Ингаляционное введение липосом, содержащих токоферол, приводило к статистически значимому увеличению активности ГП в БАЛЖ в 4 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой «гипероксия без коррекции». Использование препарата N-АЦ увеличило активность фермента в меньшей степени - в 2 раза ( $p < 0,05$ ). Такие различия, по нашему мнению, могут быть обусловлены тем, что, как

известно из литературы, витамин Е является индуктором синтеза данного фермента и способствует включению селена в состав активного центра ГП [5].

Длительная экспериментальная гипероксия (14 суток) приводит к постепенному истощению антиоксидантных систем, что сопровождается уменьшением содержания глутатиона и других небелковых SH-соединений в легких новорожденных животных более чем на 32% ( $p < 0,05$ ).

Некоторые литературные источники приводят данные о том, что N-АЦ не способен противодействовать неблагоприятному влиянию пероксида водорода, супероксид аниона, но эффективен против действия радикалов оксида азота и гипогалогеновых кислот [6].

Антиоксидантные свойства токоферола, как правило, связаны с наличием в его структуре гидроксильной группы фенолов с подвижным атомом водорода, способным связываться с пероксид-радикалами [5].

Введение липосом, содержащих витамин Е или N-АЦ, эффективно корригирует уровень небелковых SH-соединений, что выражается в увеличении их количества 1,5 и 1,3 раза соответственно ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой «гипероксия без коррекции».

Вероятно, прямой антиоксидантный эффект N-АЦ не так важен, как роль предшественника глутатиона. N-ацетилцистеин способен пополнять пул глутатиона при его истощении, параллельно осуществляя функции прямого антиоксиданта для некоторых соединений.

В литературе описано, что токоферол индуцирует ферменты (глутатионпероксидаза, гамма-глутамилцистеинлигаза), участвующие в процессе внутриклеточного синтеза глутатиона, и снижает скорость окисления небелковых SH-соединений [5]. Внутриклеточный глутатион подавляет выработку медиаторов воспаления, препятствует прямому повреждению легочной ткани под влиянием свободнорадикальных реакций.

Таким образом, использование липосом с токоферолом или N-АЦ способствует восстановлению содержания внутриклеточного глутатиона и повышению активности ГП у новорожденных морских свинок в условиях длительной гипероксии.

**Выводы.** Длительная гипероксия приводит к постепенному истощению антиоксидантной системы глутатиона. Альфа-токоферол в составе липосом эффективнее по сравнению с N-ацетилцистеином корригирует активность глутатионпероксидазы в БАЛЖ. И альфа-токоферол и N-АЦ в равной степени увеличивают содержание глутатиона и небелковых SH-соединений в легких новорожденных морских свинок.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с.
2. Борисенок О. А., Бушма М. И., Басалай О. Н., Радковец А. Ю. Биологическая роль глутатиона // Медицинские новости. 2019. №7 (298).
3. Павлинова Е. Б. Бронхолегочная дисплазия: современное состояние проблемы / Павлинова Е. Б. // Омский научный вестник. – 2011. - № 1. – С. 37–40.

4. Severe Vitamin E deficiency exacerbates acute hyperoxic lung injury associated with increased oxidative stress and inflammation / Yamaoka S., Kim H. S., Ogihara T., Oue S., Takitani K., Yoshida Y., & Tamai H. // Free radical research. – 2008. – № 42(6). – P. 602–612.

5. Морозкина Т. С., Мойсеёнок А. Г. Витамины. – Минск: Асар, 2002. – С. 66–72.

6. Aldini G., Altomare A., Baron G. et al. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why, Free Radical Research, 2018 Jul, 52:7, 751-762.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МОЛЕКУЛЫ С3А С СИНТЕТИЧЕСКИМИ ПЕПТИДАМИ *IN VITRO*

Рябцева Т.В.<sup>1</sup>, Макаревич Д. А.<sup>2</sup>, Мартинович В.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет;

<sup>2</sup>ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси»,  
г. Минск, Республика Беларусь

**Актуальность.** Короткие пептиды обладают такими преимуществами как простой и экономичный синтез, высокая механическая стабильность и низкая иммуногенность [1,2,3]. Так как затраты на производство и контроль чистоты повышаются с увеличением длины пептида, то пептиды из 3-5 аминокислотных остатков являются отличной альтернативой полипептидам. Примером успешного применения ультракоротких пептидов можно назвать флуоренилметоксикарбонил-дифенилаланин, который обладает антимикробной активностью [4] и применяется для ускорения регенерации поврежденных тканей [5]. Короткие пептиды широко используются в качестве биосенсоров для диагностики и лечения различных заболеваний [6–7]. Таким образом, исследования свойств коротких пептиды является актуальной задачей биохимии и характеризуются высокой практической значимостью.

Методом молекулярного докинга была изучена энергетическая эффективность комплексов С3а компонента комплемента с трипептидами, являющимися структурными аналогами рецептора С3аR. В результате были отобраны наиболее перспективные для химического синтеза трипептиды, комплексы которых с С3а характеризовались максимальными модулями свободной энергии связывания.

**Целью** данного исследования являлась оценка эффективности взаимодействия синтетических трипептидов с С3а компонентом комплемента *in vitro*.

**Материалы и методы исследования.** Для экспериментов в лаборатории прикладной биохимии Института биоорганической химии НАН Беларуси синтезировали оригинальные трипептиды: Pro-Trp-Asn, Gly-Gln-Trp, Trp-Pro-Tyr. Для проведения экспериментов ацилированные пептиды иммобилизовали путем адсорбции на дне 96-луночных планшетов. Блокировку планшетов осуществляли при помощи PBS буфера с 0,05% Твин-20. Концентрацию С3а определяли иммуноферментным методом, используя наборы реагентов