

рождения профессора Туревского Абрама Аркадьевича, 27-28 апреля 2023 г. [Электронный ресурс] / [ред. кол.: И.Г. Жук (отв. ред.) и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2023. – С. 455–457.

5. Кудаш О.В. Характеристика поведенческих реакций в условиях десинхроноза // Новости медико-биологических наук. – 2023. – Т. 23, № 3. – С. 61–62.

ИНГИБИРОВАНИЕ iNOS КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА У КРЫС, АДАПТИРОВАННЫХ КОРОТКИМИ СТРЕССОРНЫМИ ВОЗДЕЙСТВИЯМИ

Лазуко С. С.

Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет, Витебск, Беларусь

Введение. Одним из механизмов нарушения тонуса сосудов сердца при стрессе является дисфункция эндотелиоцитов, характеризующаяся гиперпродукцией монооксида азота (NO), активных форм кислорода (АФК), в частности супероксид-анионов, других вазоактивных веществ. Считается, что iNOS синтезируется при патологических состояниях. В этом случае NO продуцируется в количествах, тысячекратно превышающих нормальную продукцию в течение длительного промежутка времени [1]. Однако в последнее время появляется все больше данных о положительных эффектах индуцибельной NO-синтазы. Так, известно, что NO, образующийся iNOS, имеет важное значение в проявлении адаптационных эффектов прекондиционирования [3]. Большое значение имеет монооксид азота, продуцируемый iNOS, в формировании кардио- и вазопротективных эффектов, возникающих под влиянием интермиттирующей гипоксии [2]. Однако мало данных о роли iNOS в механизмах регуляции окислительного стресса у крыс, адаптированных короткими стрессорными воздействиями.

Цель – изучить последствия блокады iNOS на механизмы формирования окислительного стресса у крыс, адаптированных короткими стрессорными воздействиями.

Методы исследования. Исследование проводили на беспородных белых крысах-самках (*Rattus Muridae*) массой 180-240 г, содержащихся на обычном пищевом и водно-солевом режиме. Протокол проведения экспериментов был утвержден Комиссией по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными ВГМУ.

Все животные были разделены на группы: 1-я – контрольная (n=12 «контроль»); 2-я – группа животных, перенесших 6-часовой иммобилиза-

ционный стресс (n=10, «стресс»); 3-я – группа животных, адаптированных короткими стрессорными воздействиями (n=8), «адаптация»; 4-я – группа животных, которым в процессе адаптации внутрибрюшинно вводили S-метилизотиомочевину, (n=8) (S-МТ, 3 мг/кг массы тела за 30 минут до начала процедуры), «адаптация + в/б S-МТ»; 5-я – группа животных, перенесших 6-часовой иммобилизационный стресс на фоне предварительной адаптации с внутрибрюшинным введением S-МТ (n=8), «адаптация+стресс+ в/б S-МТ».

Адаптацию короткими стрессорными воздействиями проводили по следующей схеме: крысу помещали в пластиковый пенал и погружали вертикально в воду (t=22-23°C) до уровня шеи в первый день на 5 минут, второй день на 10, в третий день на 15 минут, после двухдневного перерыва процедуру повторяли по той же схеме. Через сутки животных брали в эксперимент. Иммобилизационный стресс воспроизводили путем фиксации животных на спине в течение 6 часов. Затем выпускали в клетку и через 90 минут брали в эксперимент.

Концентрацию ферментов iNOS и eNOS в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Содержание iNOS и eNOS в сыворотке крови выражали в нг/мл и пг/мл, соответственно. Концентрацию ИЛ-1 β в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя тест-системы. Концентрацию ИЛ-1 β в сыворотке крови выражали в пг/мл. Концентрацию С-реактивного белка в сыворотке крови определяли иммунотурбидиметрическим методом при использовании диагностического набора C-Reactive Protein (CRP), BioSystems (Испания). Содержание С-реактивного белка выражали в мг/л. Концентрацию стабильных продуктов деградации NO (NO²⁻/NO³⁻) определяли в гомогенате левого желудочка. Об активации перекисного окисления липидов в миокарде судили по накоплению в нем диеновых конъюгатов и малонового диальдегида спектрофотометрическим методом. Супероксид-дисмутазу (СОД) и каталазу (КАТ) определяли в гомогенате левого желудочка. Концентрацию СОД выражали в ЕД/г ткани. Концентрацию КАТ выражали мкМ /г ткани.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартного пакета статистических программ Statistica 10.0 и MS Excel. Величины количественных показателей в экспериментальных группах представляли в виде медианы (Me), интерквартильного интервала [25%; 75%]. Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне значимости 5% (p<0,05).

Результаты и их обсуждение. Методом ИФА установлено, что в группе животных, перенесших стресс, содержание эндотелиальной изоформы NO-синтазы в сыворотке крови снижалось на 78%, а индуцибельной –

возрастало в 9 раз. В группе «адаптация» содержание фермента eNOS увеличивалось в 1,8 раза, а концентрация iNOS не отличалась от контрольных показателей. Концентрация eNOS в группе животных «адаптация+в/б S-MT» снижалась на 78%, значения iNOS не изменялись по сравнению с контрольными показателями. В группе животных «адаптация+стресс+в/б S-MT» содержание eNOS уменьшалось на 69%, а iNOS возрастало в 2,2 раза.

Концентрация $\text{NO}^{2-}/\text{NO}^{3-}$ в гомогенате левого желудочка крыс группы «стресс» достоверно увеличивалась на 41% по сравнению с контрольным значением. В гомогенате крыс группы «адаптация» концентрация $\text{NO}^{2-}/\text{NO}^{3-}$ не отличалась от контрольных показателей. В группах «адаптация+в/б S-MT» и «адаптация+стресс+в/б S-MT» концентрация $\text{NO}^{2-}/\text{NO}^{3-}$ в гомогенате крыс достоверно снижалась – в 3 и 2,6 раза, соответственно, по сравнению с контролем.

Содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в группе «адаптация» не отличалось от контрольных показателей. Напротив, в гомогенате левого желудочка животных группы «адаптация+в/б S-MT» наблюдалось увеличение концентрации МДА в 3 раза, при этом показатели ДК не отличались от таковых в группе «контроль». После перенесенного стресса, а также в группе «адаптация+стресс+в/б S-MT» содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида достоверно возрастало по сравнению с контрольными значениями.

В группе животных, перенесших стресс, концентрация СОД и КАТ в гомогенате миокарда снижалась в одинаковой степени в среднем на 47% ($p < 0,05$, по сравнению с контролем). Адаптация сопровождалась увеличением концентрации СОД и КАТ в одинаковой степени – на 20% ($p < 0,05$, по сравнению с контролем). Блокада iNOS во время адаптации до и после перенесенного стресса сопровождалась снижением концентрации СОД и КАТ в одинаковой степени в среднем на 50% ($p < 0,05$, по сравнению с контролем). Таким образом, ингибирование индуцибельной NO-синтазы во время адаптации приводило к увеличению свободнорадикального окисления и снижению антиоксидантной защиты.

Стресс приводил к увеличению концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови животных в 2 раза, напротив, в группе «адаптация» концентрация С-реактивного белка не отличалась от показателей группы «контроль». В группах «адаптация+ в/б S-MT» и «адаптация+стресс+ в/б S-MT» значения С-реактивного белка увеличивались в 2,8 раза ($p < 0,05$, по сравнению с контролем).

Содержание ИЛ-1 β в группах «стресс», «адаптация+в/б S-MT» и «адаптация+стресс+ в/б S-MT» превышало контрольный уровень более чем в 36 раз. Концентрация ИЛ-1 β в сыворотке животных группы «стресс»,

«адаптация+в/б S-MT» и «адаптация+стресс+ в/б S-MT» составляла 22,3, 22,4, 28 пг/мл, соответственно ($p < 0,029$, для сравнения в контроле 0,6 пг/мл).

Таким образом, системная блокада iNOS в течение адаптации к стрессу приводила к снижению концентрации $\text{NO}^2^-/\text{NO}^3^-$ и активности eNOS, а также усиленному образованию продуктов перекисного окисления липидов (ДК и МДА) на фоне снижения антиоксидантной активности (СОД, КАТ), и развитию в этих условиях воспаления низкой интенсивности в сосудистой стенке.

Выводы. Отсутствие iNOS в процессе адаптации короткими стрессорными воздействиями приводит к срыву адаптационных механизмов.

Литература

1. Forstermann Li H. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease // J. Pathol. – 2000. – Vol. 90. – P. 244–254.
2. Manukhina E.B., Downey H.F., Mallet R.T. Role of nitric oxide in cardiovascular adaptation to intermittent hypoxia // Exp Biol Med. – 2006. – Vol. 231, № 4. – P. 343–365.
3. Guo Y., Wen-Jian W., Xiao-Ping Z. et.al Exercise-induced late preconditioning is triggered by generation of nitric oxide // J Mol Cell Cardiol. – 2001. Vol. 33. – P. 41–46.

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS565470 $\alpha 1$ ЦЕПИ ГЕНА КОЛЛАГЕНА IV ТИПА С УРОВНЕМ КОЛЛАГЕНА IV ТИПА У ПАЦИЕНТОВ МУЖСКОГО ПОЛА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Левкович Т. В.¹, Пронько Т. П.¹, Бабенко А. С.², Горчакова О. В.¹,
Бородавко О. Н.³, Болтач А. В.¹*

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Введение. Коллаген IV типа – это нефибриллярный коллаген, образующий сетчатую структуру и являющийся важным компонентом базальной мембраны сосудов. Он выполняет барьерную функцию и участвует в регуляции процессов миграции гладкомышечных клеток, адгезии молекул, тем самым может способствовать ремоделированию артерий. Наиболее распространенным в базальных мембранах является коллаген IV типа, состоящий из двух $\alpha 1$ и одной $\alpha 2$ цепей. Установлено, что ряд полиморфизмов