

сонной артерии. Этот результат может быть объяснен снижением вклада NO-индуцируемого, но не зависимо от рГЦ пути – то есть активации калиевых каналов напрямую NO. У крыс с пересеченной общей сонной артерией было отмечено статистически значимое снижение ответа на SNP в опытах с ТЭА в значительном диапазоне концентраций – от  $10^{-10}$  до  $10^{-7}$  М. С другой стороны, расслабление ЛА в ответ на селективный блокатор фосфодиэстеразы V не различалось у крыс в опытной и контрольной группах. Наблюдаемые изменения указывают на перераспределение вклада калиевых каналов цитоплазматической мембраны в NO-индуцированную дилатацию, но не на снижение эффективности внутриклеточных процессов, зависящих от протеинкиназы G.

Таким образом, отсутствие перфузии хеморецепторов каротидных телец сонной артерии может привести к последствиям, сходным с реакцией на экзогенную (или альвеолярную) гипоксию – снижению экспрессии  $K^+$ -каналов, участвующих как в рГЦ-зависимом, так и рГЦ-независимом пути дилатации в ответ на NO. Уменьшение плотности  $K^+$ -каналов может способствовать деполяризации и входу  $Ca^{2+}$  в клетку, что в свою очередь может вести к развитию легочной гипертензии. В наших экспериментах не было получено доказательств гипертрофии правого желудочка сердца, однако выявлено повышение СПЖД (медианы равны, соответственно, 30,0 и 35,9 мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ) и увеличение площади меди ЛА второго порядка – в среднем на 65%,  $p < 0,05$ . В связи с этим мы предполагаем наличие механизма, опосредованного нервной системой, который реализуется через хеморецепторы сонных артерий, реагирующие на гипоксию, и приводит к эффекту, сходному с прямым действием альвеолярной гипоксии на гладкие мышцы легочных артерий.

## **ИНДУЦИРОВАННЫЙ СИГАРЕТНЫМ ДЫМОМ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГАХ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПРИРОДНЫМИ АНТИОКСИДАНТАМИ**

**Девина Е.А., Таганович А.Д.**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

*devinal@mail.ru*

Известно, что сигаретный дым (СД) инициирует генерацию активных форм кислорода (АФК) альвеолярными макрофагами (АМ) и нейтрофилами в альвеолярном пространстве. Изменение баланса в системе оксиданты/антиоксиданты может быть обусловлено не только возросшим образованием оксидантов, но и угнетением антиоксидантной системы (АОС), что может играть ключевую роль в развитии патологиче-

ского процесса в легочной ткани. Есть сведения, что повышенный уровень АФК формирует воспалительную реакцию в легких за счет активации таких факторов транскрипции, как ядерный фактор-кВ (NF-кВ) и активаторный белок-1 (AP-1), экспрессии генов, кодирующих структуру провоспалительных медиаторов [3].

Обсуждается целесообразность использования природных полифенольных соединений, в частности, ресвератрола и эпигаллокатехин галлата (ЭГКГ) в коррекции окислительного стресса и воспалительной реакции в клетках легких [4]. Показано, что ресвератрол и ЭГКГ обладают антиоксидантной активностью *in vitro* и *in vivo* [2, 5] и уменьшают продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) в эпителиальных клетках легких человека, инкубировавшихся в присутствии твердой фазы СД [1].

*Цель исследования* – изучить эффект ресвератрола и ЭГКГ на показатели оксидантно/антиоксидантного состояния АМ в норме и в условиях воздействия экстракта сигаретного дыма (ЭСД), и на этой основе оценить эффективность использования данных соединений для предотвращения изменений, вызванных СД в клетках легких.

АМ получали из БАЛЖ крыс. АМ выделяли путем адгезии к пластику в концентрации  $2,0 \times 10^6$  на чашку Петри и инкубировали с ресвератролом (10 мкмоль) или ЭГКГ (10 мкмоль) в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе 120 минут. После чего АМ инкубировали в ДМЕМ, обогащенной сигаретным дымом (0,7 и 2,1 г/л смол) в течение 1 и 20 часов. Определяли в АМ содержание небелковых SH-соединений, оценивали окислительную модификацию белков (ОМБ), активность супероксиддисмутазы (СОД) глутатионпероксидазы (ГПО), каталазы. Статистическую обработку проводили с использованием программы Statistica 6.0 для непараметрических выборок. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

Известно, что в результате окислительной модификации белков наблюдается образование карбонильных производных. Было установлено, что через 1 ч увеличивается содержание карбонильных производных белков в 2 раза в АМ, контактировавших с ЭСД (0,7г/л) и в 2,5 раза – при концентрации ЭСД 2,1 г/л. Удлинение инкубации увеличивало этот показатель в 7 раз (независимо от концентрации ЭСД). Прединкубация АМ с ресвератролом и ЭГКГ уменьшала количество продуктов окисления белков на 32,1 и 43,7%, соответственно, в АМ, контактировавших с ЭСД в течение 1 часа. При 20 ч инкубации АМ с ЭСД в присутствии ресвератрола содержание карбонильных производных не только не снижалось, а увеличивалось на 18,8% по сравнению с АМ, которые инкубировались без ресвератрола, но контактировали с ЭСД. В то же время ЭГКГ достоверно уменьшал окисление белков в АМ, длительно контактировавших с ЭСД.

Нами установлено, что ЭСД вызывает угнетение АОС. Обнаружено, что ЭСД снижает уровень небелковых SH-соединений как при кратковременном (1ч), так и длительном (20 ч) контакте с АМ. Различие

заключается в том, что снижение содержания SH-соединений при 20 ч инкубации не зависит от концентрации ЭСД. В АМ после инкубации как с ресвератролом, так и с ЭГКГ повышается уровень небелковых SH-соединений на 18,7% и 23,1%, соответственно, по сравнению с контролем. ЭГКГ и ресвератрол препятствуют снижению небелковых SH-соединений в АМ, контактировавших с ЭСД, как кратковременно, так и длительно (до 20 ч). ЭСД оказывал выраженное ингибирующее влияние на активность каталазы и ГПО. Уже через 1 ч активность каталазы была значительно снижена по сравнению с контролем. При длительной инкубации особенность заключалась в том, что снижение активности ГПО имело зависимость от концентрации ЭСД, а более выраженное снижение активности каталазы и СОД происходило под влиянием минимальной (0,7 г/л) концентрации ЭСД и в дальнейшем не имело развития. В интактных АМ в присутствии ЭГКГ и ресвератрола увеличивалась активность СОД, каталазы и ГПО. В АМ, контактировавших с ЭСД (0,7 г/л и 2,1 г/л) в течение 1 ч, ресвератрол и ЭГКГ препятствовали снижению активности каталазы и ГПО. Через 20 ч в АМ присутствие ЭГКГ не изменяло активность каталазы, а в клетках, обработанных ресвератролом, отмечалось снижение активности каталазы и СОД.

Таким образом, показано, что эпигаллокатехин галат и ресвератрол оказывают выраженное влияние на состояние окислительного метаболизма альвеолярных макрофагов, обеспечивая эффективную защиту путем поддержания активности ферментов антиоксидантной системы при непродолжительном контакте клеток с сигаретным дымом. Длительное взаимодействие клеток с сигаретным дымом ограничивает протекторное действие ЭГКГ и изменяет действие ресвератрола на прооксидантное.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Culpitt S. V., Rogers D. F. Inhibition by red wine extract, resveratrol, of cytokine release by alveolar macrophages in COPD // *Thorax*. – 2003. – Vol. 58. – P. 942-946.
2. Donnelly L. E., Newton R. Anti-inflammatory effects of resveratrol in lung epithelial cells: molecular mechanisms // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – L. 774-783.
3. Hoffmann A. Circuitry of nuclear factor kappaB signaling // *Immunol. Rev.* – 2006. – Vol. 210. – P. 171-186.
4. Rahman I. Antioxidant therapeutic advances in COPD // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2008. – Vol. 2, № 6. – P. 351-374.
5. Syed D., Afaq F. Green tea polyphenol EGCG suppresses cigarette smoke condensate-induced NF-kappaB activation in normal human bronchial epithelial cells // *Oncogene*. – 2007. – Vol. 26, № 5. – P. 673-682.