Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

# КИСЛОРОД И СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ

Материалы республиканской
научно-практической конференции

Гродно
ГрГМУ
2012

УДК 612.014.464:005.745(06)
ББК 28.707я431
К44

Рекомендовано к изданию Редакционно-издательским советом УО «ГрГМУ» (протокол № 8 от 27.04.2012 г.).

Ответственный редактор: проректор по научной работе, проф. Зинчук В.В.

Рецензенты: зав. каф. нормальной физиологии, доц. Балбатун О.А.;
доц. каф. нормальной физиологии, канд. мед. наук Емельянчик Ю.М.;
доц. каф. нормальной физиологии, канд. мед. наук Дорохина Л.В.;
ведущий научный сотрудник ЦНИЛ, канд. биол. наук Гуляй И.Э.;
зав. каф. патологической физиологии, проф. Максимович Н.Е.

**К44** **Кислород** и свободные радикалы : материалы республиканской научно-практической конференции / В.В. Зинчук (отв. ред.). – Гродно : ГрГМУ, 2012. – 180 с.
ISBN 978-985-496-987-9

Сборник содержит материалы республиканской научно-практической конференции. Представленные работы посвящены фундаментальным и прикладным исследованиям кислородзависимых процессов в организме и будут интересны преподавателям, научным работникам и врачам всех специальностей.

**УДК 612.014.464:005.745(06)**
**ББК 28.707я431**

**ISBN 978-985-496-987-9**

©УО «ГрГМУ», 2012

*К 75-летию профессора Борисюка М.В.*

Уважаемые коллеги!

В данном сборнике изложены материалы конференции «Кислород и свободные радикалы».

Цель конференции – обсуждение актуальных вопросов фундаментальных и прикладных исследований кислородзависимых процессов организма, в частности, кислородсвязывающие свойства крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние; кислородное обеспечение организма и дисфункция эндотелия; NO-зависимые механизмы поддержания прооксидантно-антиоксидантного равновесия; пути коррекции гипоксических состояний; развитие окислительного стресса в эксперименте и клинике.

С начала 70-х годов прошлого столетия в нашем вузе профессором Борисюком М.В. инициированы исследования в данной области. Была создана научная школа по этой тематике, проведен ряд научных форумов, которые стали ярким событием в жизни не только вуза, но и страны. В настоящее время это направление в нашем медицинском университете активно продолжает развиваться.

Хочется выразить надежду, что проводимая конференция позволит обсудить ряд вопросов по рассматриваемой проблеме, наметить перспективы развития дальнейших исследований. Надеюсь, что нынешний научный форум станет продолжением традиций, заложенных нашим Учителем, профессором Михаилом Владимировичем Борисюком.

Зинчук В.В., профессор

# ОСОБЕННОСТИ ДЫХАТЕЛЬНОГО ПАТТЕРНА У СТУДЕНТОВ МУЖСКОГО И ЖЕНСКОГО ПОЛА В УСЛОВИЯХ ПОКОЯ

***О.А. Балбатун, С.Д. Орехов, А.А. Борсук, А.В. Рубель***
Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Под дыхательным паттерном понимают совокупность временных и объемных характеристик дыхательного цикла. Взаимодействие различных структур дыхательного центра (дорсальной, вентральной дыхательных групп, комплексов Ботзингера, пре-Ботзингера, мостовой дыхательной группы и др.), а также механизм дыхательного ритмогенеза продолжают оставаться недостаточно известными [1,2,3]. Дыхательный паттерн рассматривается как результат взаимодействия висцеральных (метаболических) и поведенческих механизмов регуляции дыхания [2,3]. Факторы, влияющие на индивидуальные особенности дыхательного паттерна, включая половые различия, изучены мало. Целью данной работы явилось исследование половых различий дыхательного паттерна (частоты дыхания, продолжительности вдоха и выдоха) у студентов в условиях покоя.

В исследовании приняли участие 87 студентов обоего пола 2-4 курсов ГрГМУ в возрасте от 19 до 27 лет. Параметры внешнего дыхания анализировали при помощи полианализатора ПА 5.01. У всех студентов оценивали частоту дыхания (ЧД, дых/мин), продолжительность фазы выдоха (Твыд, с), продолжительность фазы вдоха (Твд, с), отношение Твыд/Твд (ДКВ), росто-весовые показатели. У 47 студентов определяли минутный объём дыхания (МОД, л/мин), дыхательный объём (ДО, л), жизненную ёмкость лёгких (ЖЕЛ, л), должную жизненную ёмкость лёгких (ДЖЕЛ, л), резервный объём вдоха (РОвд, л), резервный объём выдоха (РОвыд, л), форсированную жизненную ёмкость лёгких (ФЖЕЛ, л), объём форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1, л/с), максимальную объёмную скорость воздушного потока при форсированном выдохе (СКвыд, л/с).

Рассчитывали коэффициент Тиффно (Т) по формуле:

ОФВ1/ФЖЕЛ×100%.

По результатам окси-теста изучали исходный уровень оксигемоглобина крови (Нач, %), уровень оксигемоглобина после 45 с задержки дыхания (Тек, %), минимальный уровень оксигемоглобина в результате задержки дыхания (Мин, %), время кровотока на участке легкие-ухо (Ткр, с) и время восстановления кровотока после задержки дыхания к исходному уровню (Твос, с). Выполняли пробы Штанге и Генча. У 40 студентов дополнительно определяли ЧСС (уд/мин), систолическое (Ps, мм рт.ст.) и диастолическое (Pd, мм рт.ст.) давление, вегетативный индекс Кердо: (1-Pd/ЧСС) ×100% (ВИК, %). При помощи индикатора ИПСВ-1 изучали параметры пикфлоуметрии (ПСВ, ед.). Поскольку распределение большинства анализируемых показателей отличалось от нормального (тест Шапиро–Уилка), использовали методы непараметрической статистики. Выполняли корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Данные описательной статистики представлены в виде медианы, 25 и 75 процентилей: Me (P25‰-75‰).

Дыхательный паттерн у студентов в условиях покоя имел следующие характеристики: ЧД (16,9 (14,6-20,1) дых/мин), Твыд (1,91 (1,63-2,35) с), Твд (1,53 (1,23-1,97) с), ДКВ 1,21 (1,06-1,46). Выявлены значительные половые различия организации дыхательного цикла у студентов. У юношей выше ЧД (18,6 (16,8-23,0) дых/мин) и ДО (0,825 (0,706-1,035) л) по сравнению с девушками: ЧД (16,4 (13,3-17,8) дых/мин, $p<0,05$) и ДО (0,651 (0,569-0,685) л, $p<0,05$). У девушек зарегистрирована большая продолжительность Твд (1,65 (1,29-1,87) с) по сравнению с юношами: Твд (1,25 (1,06-1,58) с, $p<0,05$). Достоверных половых различий значений Твыд и ДКВ не отмечалось. Более высокие значения ЧД, также как и ДО, МОД, ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1 у юношей, вероятно, объясняются большими росто-весовыми параметрами, большей мышечной массой и более высоким метаболическим запросом по сравнению с девушками. Это также подтверждалось разницей значений ПСВ у студентов мужского

(487,5 (437,5-512,5) ед.) и женского пола: (312,5 (287,5-362,5) ед., $p<0,05$).

С целью выявления причин увеличения Твд у девушек был выполнен корреляционный анализ. У юношей и девушек обнаружены достоверные корреляции между Твд и ЧД (коэффициент корреляции Спирмена R=-0,7051, p=0,0005), РОвд (R=0,3219, p=0,0273), СКвыд (R=0,3392, p=0,0197) и исходным уровнем оксигемоглобина крови (R=-0,4021, p=0,0051). Не обнаружено достоверных связей между Твд и ЧСС, ВИК, МОД, ЖЕЛ, РОвыд, ФЖЕЛ, ОФВ1, ПСВ. Выявлена достоверная отрицательная корреляция между Твд и отношением ЧД/ЧСС (R=-0,4535, p=0,0081). Существование половых различий в центральной регуляции дыхательного паттерна во взаимосвязи с ЧСС и метаболизмом подтверждается литературными данными [4,5].

Таким образом, наряду с общеизвестными различиями объемных показателей внешнего дыхания, существуют отчетливые половые особенности временных характеристик дыхательного паттерна у студентов в условиях покоя. Большая продолжительность вдоха у девушек, вероятно, обусловлена не только антропометрическими и метаболическими факторами, но и половыми особенностями центрального генератора дыхательного ритма.

**Литература:**


1. Бреслав И.С. Паттерны дыхания: Физиология, экстремальные состояния, патология. – Л.: Наука. – 1984. – 205 с.
2. Бреслав И.С., Ноздрачёв А.Д. Регуляция дыхания: висцеральная и поведенческая составляющие // Успехи физиологических наук. – 2007. – Т.38, № 2. – С.26-45.
3. Feldman J.L., Mitchell G.S., Nattie E.E. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity // Annu. Rev. Neurosci. – 2003. – Vol. 26, № 1. – P. 239–266.
4. Schlenker E.H., Hansen S.N., Pfaff D.W. Gender Comparisons of Control of Breathing and Metabolism in Conscious Mice Exposed to Cold // Neuroendocrinology. – 2002. – Vol. 76, № 6. – P. 381-389.
5. Sébert P. Heart rate and breathing pattern: interactions and sex

differences // Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol. – 1983. – Vol. 50, № 3. – P. 421-428.

# ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО ИМИДАЗОЛИЛА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА У КРЫС

***Е.Б. Белоновская, Е.Е. Нарута, И.А. Кузьмицкая, С Н. Кирко, В.У. Буко***

Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Гродно, Беларусь

Актуальность проблемы терапии алкогольного стеатогепатита (АСГ) не вызывает сомнений из-за значительного распространения в популяции, высокого процента смертности среди лиц молодого и трудоспособного возраста, развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Известно, что в патогенезе АСГ ключевую роль играет индукция цитохрома Р 450 2Е1 (CYP2E1) в печени, являющегося эндогенным источником активных форм кислорода (АФК). В свою очередь, АФК обладают выраженной способностью инициировать перекисное окисление липидов, что приводит к митохондриальной дисфункции и повышенной чувствительности клеток к цитокин-индуцированному повреждению. Несмотря на многообразие фармакологических средств, применяемых в терапии заболеваний печени алкогольного генеза, важным является поиск новых гепатопротективных средств, ингибирующих АФК.

Цель исследования – оценить антиоксидантную активность 12-имидазолил-1-додеканола (ИДДЛ), являющегося производным имидазолила, в профилактике экспериментального АСГ у крыс.

Опыты проведены на крысах-самках линии Вистар с массой тела к началу эксперимента 180-200 г. Для индукции АСГ использовали жидкую этанолсодержащую диету Либера-ДеКарли (ЭСД), в которой этанол составлял 36% от общей энергетической ценности [1]. Диеты были приготовлены на основе стандартной диеты Либера-ДеКарли производства Sniff Specialdiaten GmbH (Германия). Животные разделены на следующие группы: 1 –

контрольная группа, получавшая безалкогольную жидкую диету, в которой этанол был изокалорийно замещен мальтодекстрином; 2 – животные, получавшие ЭСД в течение 8 недель опыта; 3, 4 и 5 группы получали ИДДЛ на фоне потребления ЭСД в дозах 0,4, 4,0 и 40,0 мг/кг массы тела животного. Соединение вводили внутрижелудочно на 0,8% водном геле гидроксиметилпропилцеллюлозы с первого дня эксперимента. Экспериментальный протокол соответствовал международным стандартам проведения эксперимента с животными (European Communities Council Directive (86/609/EEC)).

Материалом исследования явились кровь, взятая натощак из шейной вены, и ткань печени. Для микроскопического исследования образцы ткани печени были фиксированы в 10% нейтральном растворе формалина, обезвожены и залиты в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Содержание фактора некроза опухолей альфа (ФНО-α) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с помощью тест-системы "Quantikine" производства «R&D Systems» (США). Интенсивность процессов перекисного окисления липидов регистрировали по концентрации субстратов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС). Спектрофотометрически измеряли активность восстановленной формы глутатиона (GSH). Оценку уровня активных форм кислорода (АФК) проводили методом измерения интенсивности хемилюминесценции в присутствии люминола (Люм-ХЛ) и люцигенина (Люц-ХЛ). Экспериментальные данные представлены в виде среднего арифметического (M) ± стандартная ошибка среднего арифметического (SEM) и проанализированы с расчетом *t*-критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p<0,05$.

Установлено, что введение ИДДЛ в высокой дозе уменьшало степень стеатоза и инфильтративно-некротических изменений паренхимы печени, вызванных потреблением ЭСД в течение 8 недель.

Как видно из таблицы, достоверное снижение ФНО-α, а также увеличение уровня GSH наблюдалось в группах животных,

получавших ИДДЛ в дозе 4,0 и 40,0 мг/кг, при этом максимальная доза соединения снижала содержание ТБКРС. Все дозы исследуемого соединения снижали НАДФН-зависимую хемилюминесценцию, усиленную люминолом и люцигенином.

Таблица – Влияние 12-имидазолил-1-додеканола на уровень ФНО-α, нтенсивность процессов перекисного окисления и наработки свободных кислородных радикалов

| Группы | ФНО-α пг/мл | GSH (мкмоль/мг белка) | ТБКРС (мкмоль/мг белка) | Люм-ХЛ, c.p.m./мг белка в 1 мин, x103 | Люц-ХЛ, c.p.m./мг белка в 1 мин, x103 |
|---|---|---|---|---|---|
| контроль | 0,96±0,08 | 1,81±0.150 | 40,7±2.21 | 6,0±0,80 | 4,4±0,70 |
| ЭСД | 2,87±0,45a | 0,63±0.078a | 61,6±5.20a | 13,2±1,47a | 13,4±0,71a |
| ИДДЛ – 0,4 | 2,39±0,56a | 0,77±0.112a | 45,4±5.13 | 8,6±0,55b | 3,9±0,31b |
| ИДДЛ – 4,0 | 1,91±0,38ab | 1,05±0.135ab | 43,8±6.92 | 8,4±0,99b | 3,3±0,54b |
| ИДДЛ – 40,0 | 1,87±0.42ab | 1,26±0.151ab | 32,7±2.69ab | 8,6±0,63b | 2,9±0,27b |

Примечание: a – достоверное отличие по сравнению с контролем; b – достоверное отличие по сравнению с группой ЭСД.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод, что ИДДЛ в исследуемых дозах в условиях экспериментального АСГ обладает антиоксидантным потенциалом, особо выраженным при введении высокой дозы.

**Литература:**

1. Lieber C.S., De Carli L. Animal models of chronic ethanol toxicity // Methods in Enzymology. – 1994. – Vol. 233. – P. 585–593.

# ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

***А.Н. Бердовская***

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

В настоящее время генез развития сердечной недостаточности (СН) при врожденных пороках сердца (ВПС) связывают с повреждением не только миокарда, но и сосудистой стенки [1]. Развитие СН объясняют с позиции возникновения эндотелиальной дисфункции или снижения эндотелий-зависимой дилатации сосудов, тканевой гипоксии, увеличения уровня свободных радикалов вследствие повреждения миокарда и снижения сердечного выброса [5].

Наблюдалась группа больных из 38 детей с естественным ВПС до оперативного вмешательства (основная группа) и 38 практически здоровых детей (группа сравнения). В зависимости от наличия осложнений дети с ВПС были распределены в подгруппы: подгруппа А0 – пациенты с ВПС, не имеющие СН (n=28); подгруппа АсСН – пациенты с ВПС, имеющие СН (n=10). Подгруппы детей не отличались по возрасту, росту и массе тела ($p>0,05$). Структура ВПС в параллельных подгруппах была статистически однородной ($p>0,05$). Диагноз ВПС устанавливался путем комплексного клинического обследования больных детей. Степень сердечной недостаточности оценивали клинически согласно классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко (в модификации Института сердечно-сосудистой хирургии им А.Н.Бакулева АМН СССР, 1980) [4].

Функциональное состояние эндотелия сосудов определяли неинвазивным методом с использованием пробы с реактивной гиперемией по общепринятой методике в модификации [2]. Оценку эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) осуществляли по максимальному приросту пульсового кровотока (дельта ПКмакс) в предплечье в течение первых 1,5 минут периода реактивной гиперемии после восстановления кровотока в плечевой артерии. Содержание диеновых конъюгатов (ДК)

оценивали по интенсивности УФ-поглощения коньюгированными диеновыми структурами гидроперекисей липидов спектрофотометрически [3]. Концентрацию оснований Шиффа (ОШ) определяли по интенсивности флуоресценции спектрофлуориметрически [6]. Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0 с использованием непараметрических методов. Для сравнения независимых выборок применяли тест Манна-Уитни. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Установлено, что у детей с ВПС в подгруппе с сердечной дельта ПКмакс ниже (4 (3-5)%), чем у детей без признаков СН из подгруппы А0 (10 (7-14)%, p<0,001). У практически здоровых детей дельта ПКмакс. составил 18 (15-22)% и оказался выше, чем у пациентов как подгруппы АсСН (p<0,001), так и подгруппы А0 (p<0,001). В подгруппе пациентов АсСН выявлена отрицательная корреляционная зависимость между степенью СН и дельта ПКмакс (R=-0,60; p<0,001).

В прооксидантной системе нарушения проявились в виде повышения уровня ДК и ОШ в подгруппах с ВПС. У пациентов подгруппы АсСН уровень ДК в плазме крови значительно выше (4 (4-6) ЕД/мл, p<0,001), чем у условно здоровых детей (1 (1-2) ЕД/мл) и у детей с естественным неосложненным течением ВПС (2 (2-3) ЕД/мл, p<0,001). В подгруппе АсСН обнаружено повышение уровня ДК в эритроцитах 17 (16-18) ЕД/мл по сравнению с подгруппой А0 (13 (9-14) ЕД/мл, p<0,001) и группой сравнения (5 (4-6) ЕД/мл, p<0,001). Установлено наличие положительной корреляционной зависимости между степенью СН и уровнем ДК у пациентов подгруппы АсСН в плазме (R=0,75; p<0,001) и эритроцитах крови (R=0,61; p<0,001). Уровень ОШ в плазме пациентов с СН (подгруппа АсСН) значительно выше 253 (228-289) ЕД/мл по сравнению с пациентами подгруппы А0 170 (98-225)ЕД/мл, (p<0,005) и условно здоровыми детьми (136 (126-146) ЕД/мл, p<0,001). В подгруппе АсСН обнаружено повышение уровня ОШ в эритроцитах 416 (375-492) ЕД/мл по сравнению с подгруппой А0

(236 (194-292) ЕД/мл, p<0,001) и группой сравнения (118 (110-126) ЕД/мл, p<0,001). Установлено наличие положительной корреляционной зависимости между степенью СН и уровнем ОШ у пациентов подгруппы АсСН в плазме (R=0,78; p<0,001) и эритроцитах крови (R=0,65; p<0,001).

При врожденных пороках сердца у детей происходит повышение активности процессов перекисного окисления липидов, что подтверждается увеличением концентрации в плазме и эритроцитах ДК и ОШ. У детей с естественным течением ВПС с явлениями сердечной недостаточности отмечается наибольшая активация процессов перекисного окисления липидов.

**Литература:**


1. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 3. – С. 202–208.
2. Вильчук К.У., Максимович Н.А., Максимович Н.Е. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия // Методические рекомендации МЗ РБ. – Гродно. – 2001. – 19 с.
3. Костюк В.А., Потапович А.И., Лунец Е.Ф. Спектрофотометрическое определение диеновых конъюгатов // Вопросы медицинской химии. – 1984. – № 4. – С. 125–127.
4. Орлова Н.В. Кардиология: Новейший справочник педиатра // М. – Изд-во Эксмо; СПб.: Сова, 2003. – 624 с.
5. Cong A.Y. Endothelial dysfunction and damage in congestive heart failure. Relation of flow-mediation dilation to circulation endothelial cells, plasma indexes of endothelial damage, and brain natriuretic peptide // Circulation. – 2009. – Vol. 110. – P. 1794–1798.
6. Fletcher B.L., Dillard C.J., Tappel A.L. Measurement of fluorescent lipid peroxidation products in biological systems and tissues // Anal. Biochem. – 1973. – Vol. 52, № 1. – P.1–9.

# ПОКАЗАТЕЛИ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭМОКСИПИНА У НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА

***А.В. Болтач***

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Ишемия миокарда – это состояние, при котором гипоксия сердечной мышцы сопровождается неадекватным удалением метаболитов из-за сниженного коронарного кровотока или перфузии. Значительным событием в кардиологии за последние десятилетия явилось открытие целого ряда естественных физиологических адаптационных механизмов, обеспечивающих устойчивость миокарда к ишемии. Особое место в сложной «иерархии» взаимодействий занимает система транспорта кислорода [1]. Общим знаменателем различных факторов риска, вызывающих нарушения кислородтранспортной функции крови (КТФК), является окислительный стресс, который представляет собой выраженную активацию процессов свободнорадикального окисления [1]. Главную роль при развитии окислительного стресса играют реакции, в которых в результате метаболических процессов образуются перекисные соединения, инициатором образования которых являются свободные радикалы. Основной группой препаратов, способных противостоять оксидативному стрессу, являются антиоксидантные средства, инактивирующие свободные радикалы и препятствующие их образованию [2]. Недостаточная популярность антиоксидантных средств и отсутствие традиций их широкого применения в практической медицине обусловлены рядом причин: недостаточной изученностью этого вопроса, сложностью адекватной оценки состояния параметров перекисного окисления, отсутствием эффективных медикаментозных средств, обладающих антиоксидантной активностью и способных уменьшить последствия оксидативного стресса. Наибольшей эффективностью, отсутствием токсичности и минимальными

побочными эффектами характеризуются производные 3-оксипиридина – эмоксипин [2].

Влияние эмоксипина на показатели КТФК при ИИ в сочетании с безболевой ишемией миокарда (ББИМ) не изучено.

Цель: изучить влияние эмоксипина на показатели КТФК у больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ) с ББИМ.

Нами проведено динамическое наблюдение и лечение 57 больных (32 мужчин и 25 женщин) перенесших ИИ более года назад, протекавшего с ИБС: ССН ФК II в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) II степени, и имевших ББИМ. Средний возраст составил 54,4±7,1 года. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц (13 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 31 до 50 лет, в среднем 44,9±1,2 года. Выявление ББИМ проводилось прибором фирмы «Кардиан» КР-01 (РБ). Показатели КТФК определяли на газоанализаторе «Synthesis 15» (фирма Laboratory Instrumentals; США).

Больные были разделены на 2 группы. Первую группу составили 28 больных (15 мужчин, 13 женщин), принимавших только базисную патогенетическую терапию (лизиноприл 5-10 мг в сутки, атенолол 50 мг в сутки, аспирин 75 мг в сутки внутрь). Вторую группу – 29 пациентов (17 мужчин, 12 женщин), которым к базисной терапии добавляли 100 мл 0,5% раствора эмоксипина внутривенно капельно в сутки в течение 10 дней. Исследования проводились до и после двухнедельной терапии.

После проведенной терапии у пациентов в 1-й группе $pO_2$ составило 34,56 ±1,79 мм рт. ст. и увеличилось на 10,7% ($p<0,05$) по сравнению с исходным, во 2-й группе – на 11,5% ($p<0,05$) и составило 34,60 ± 2,17 мм рт. ст. Показатель pCO2 уменьшился в обеих группах больных по сравнению с исходными данными. Так, в 1-й группе он снизился на 4,6% ($p<0,05$) и составил 50,95±2,40 мм рт. ст. Большее снижение $pCO_2$ отмечалось во 2-й группе – на 6,4% ($p<0,05$), уровень которого в среднем составил 50,09±2,01 мм рт. ст., но остался на 5,6% выше, чем в контрольной группе. Величина pH крови после лечения в 1-й группе увеличилась на 0,029 ед. и составила 7,359±0,036 ед., но была ниже на 0,008 ед. ($p<0,05$), чем в контрольной группе. Во 2-й группе значение pH увеличилось на 0,022 ед. ($p<0,05$) и в

среднем составило 7,359±0,032 ед., не отличаясь от показателя контрольной группы лиц (7,367±0,034, p>0,05). Другие показатели кислотно-основного равновесия в обеих группах не отличались от таковых в контрольной группе лиц. Содержание Hb в двух группах оставалось на исходном уровне. Показатель p50 реальное в этих группах после лечения значительно приблизился к таковому в группе здоровых лиц (p>0,05). Показатель p50 стандартное не отличался от исходного уровня и составил в 1-й группе 25,18 ±2,19 мм рт. ст. (p>0,05), во 2-й – 26,25±2,20 мм рт. ст. (p >0,05). Наиболее значительное повышение p50 реального было в случаях (3 человека), где до лечения его значение было менее 24,0 мм рт. ст. Эти больные регулярного амбулаторного лечения не принимали и при поступлении в стационар имели АД до 170/100 мм рт. ст. и выше.

Таким образом, применявшаяся стандартная патогенетическая терапия в целом у обследованных пациентов была эффективна: уменьшилось количество эпизодов ББИМ и их продолжительность, несколько улучшились показатели КТФК. Добавление к базисной терапии эмоксипина еще более повысило эффективность лечения ББИМ. Однако после лечения только у больных, страдавших ИБС менее 1 года и АГ менее 3 лет, значения $pO_2$, p50 достигали уровня контрольной группы лиц. Поэтому комплексная патогенетическая терапия не должна быть кратковременной и направленной на достижение только клинического эффекта, а должна приводить к более эффективной коррекции показателей течения нарушенных метаболических процессов, в том числе и КТФК.

**Литература:**

1. Зинчук В.В., Максимович Н.А., Борисюк М.В. Функциональная система транспорта кислорода: фундаментальные и клинические аспекты. – Гродно, 2003. – 236 с.
2. Болтач А.В. Влияние эмоксипина на показатели кислородтранспортной функции крови и функции эндотелия у больных с постинфарктным кардиосклерозом, протекающим в сочетании с безболевой ишемией миокарда // Рецепт. – 2009. – № 4. – С. 35-41.

# РАЗВИТИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЯ СУТОЧНЫХ РИТМОВ

***О.С. Бушма, В.В. Зинчук***
Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

В организме существует физиологически нормальный уровень активности свободнорадикальных процессов, необходимый для регулирования липидного состава и проницаемости мембран, а также ряда биосинтететических процессов, что определяется функционированием сложной тканеспецифичной системы ингибиторов свободнорадикального окисления [5]. При окислительном стрессе нарушается антиоксидантная защита от кислородных радикалов, что ведёт к повреждению молекул и нарушению физиологических процессов. Антиоксидантная активность слюны человека имеет выраженный циркадианный ритм, возможно, реализуемый через эффект мелатонина за счет его стимулирующего действия на ряд ферментативных систем [1]. Уровень монооксида азота в секрете слюнных желез является информативным маркером состояния физиологических и патофизиологических реакций в организме, что может использоваться с диагностической целью [4].

Цель данной работы – изучение состояния показателей перекисного окисления липидов, L-аргинин-NO системы и антиоксидантной защиты в слюне в условиях нарушения суточных ритмов.

В экспериментальной части принимали участие 37 студентов 2 курса Гродненского государственного медицинского университета. Исследования осуществляли на основании разрешения комитета по биомедицинской этике университета. Забор слюны для анализа производился до временного сдвига и в течение 2-х недель (на 2-е, 4-е, 6-е, 9-е, 11-е и 13-е сутки) после временного сдвига на 1 час назад (перевод часов на «зимнее» время) в 2010 г. и на 1 час вперёд (перевод часов на «летнее» время) в 2011 г. Определяли уровень показателей перекисного окисления липидов по определению концентрации первичных и вторичных продуктов этих реакций – диеновых конъюгатов (ДК)

и малонового диальдегида (МДА), а также антиоксидантную защиту по активности каталазы. Продукцию монооксида азота (NO) определяли по суммарному содержанию нитрат-нитритов в слюне спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса (при длине волны 540 нм). Статистическую значимость результатов оценивали методами непараметрической статистики.

Исходные показатели ДК в слюне составили 1,38 (1,16; 2,20) ЕД/мл. В течение последующих 13 суток после временного сдвига на 1 час назад (перевод часов на «зимнее» время) наблюдали повышение до 1,94 (1,52; 3,00) ЕД/мл на 2-е сутки после перевода. На 4-е сутки показатель понизился до исходного уровня, и в дальнейшем изменений не наблюдалось. При исследовании МДА статистически значимых изменений не наблюдалось. Показатель активности каталазы исходно составил 2,20 (1,30; 2,60) ммоль $H_2O_2$ мин/мл. На 2-е и 11-е сутки после перевода наблюдали повышение до 2,32 (1,87; 2,97) и 2,57 (1,65; 2,80) ммоль $H_2O_2$ мин/мл, соответственно. Исходные показатели нитрат-нитритов в слюне составили 26,82 (21,75; 31,88) мкмоль/л. В течение последующих 13 суток после временного сдвига на 1 час назад (перевод часов на «зимнее» время) статистически значимых отклонений не наблюдалось.

При исследовании той же группы студентов в условиях временного сдвига на 1 час вперёд (перевод часов на «летнее» время), были получены следующие показатели: исходный уровень диеновых конъюгатов составил 1,47 (0,66; 2,40) ЕД/мл. На 2-е, 4-е и 6-е сутки после перевода часов показатели повышались до 1,96 (1,22; 2,88), 2,16 (1,10; 3,38) ЕД/мл и 1,98 (0,97; 2,94) ЕД/мл, соответственно. Исходный уровень МДА составил 1,09 (0,63; 1,83) мкмоль/л. Наблюдалось однократное повышение на 9-е сутки до 1,58 (1,19; 2,68) мкмоль/л. При исследовании каталазы исходный показатель составил 2,29 (1,79;2,71) ммоль $H_2O_2$ мин/мл. На 4-е, 6-е и 9-е наблюдалось повышение до 2,59 (1,79;3,04), 2,65 (1,92;3,01) и 2,74 (2,24;3,30) ммоль $H_2O_2$ мин/мл. Исходный уровень нитрат/нитритов составил 23,37 (18,63; 29,37) мкмоль/л. На 2-е, 4-е и 6-е сутки после перевода часов показатели повышались до 25,61 (20,29;

31,87), 27,14 (20,83; 33,63) мкмоль/л и 26,33 (19,29; 30,11) мкмоль/л, соответственно. На 9-е и 11-е сутки уровень нитрат/нитритов снизился до исходного. На 13-е сутки наблюдали повышение показателя до 27,10 (21,06; 32,15) мкмоль/л.

Функциональная активность ключевых низкомолекулярных антиоксидантов тканей и биологических жидкостей организма в значительной степени может определять адаптивные возможности и реакции на уровне целостного организма, в частности сна, как механизма, направленного на переработку и нейтрализацию стрессовой, конфликтной информации в условиях недостаточности защитно-компенсаторных механизмов бодрствования [5]. Циркадианная система еженедельно совершает цикл адаптационных перестроек, которые наблюдаются у человека при перелёте через несколько часовых поясов (jet lag), что является причиной хронического десинхроноза у представителей позднего хронотипа [2]. Как выявлено, у женщин в утренние часы уровень МДА и активности каталазы в слюне ниже, чем в дневные, что отражает возрастание активности суточных адаптационных процессов к меняющимся условиям среды и интенсивности трудовой деятельности [6].

В наших исследованиях выявлено, что временной сдвиг на 1 час назад при переводе часов на «зимнее» время не влияет на активность L-аргинин-NO системы. При переводе часов на «летнее» время выявлено длительное (в течение недели) повышенное содержание стабильных метаболитов NO, что указывает на увеличение активности L-аргинин-NO системы. Взаимосвязь между состоянием вегетативной регуляции и концентрацией NO в организме отражает единый механизм, лежащий в основе патологических процессов, интегративную роль в котором выполняет вегетативная нервная система [4]. Повышение уровня NO создает условия для развития нитрозилирующего стресса, показателями которого являются нитраты и нитриты, и индуцирует перекисное окисление липидов, что является начальным этапом развития окислительного стресса. Проведённое исследование показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты в

слюне показало развитие окислительного стресса при переводе часов и на «зимнее», и на «летнее» время. Однако при временном сдвиге на 1 час вперёд окислительный стресс и компенсаторное возрастание неферментативной антиоксидантной системы протекают длительнее и имеют более выраженный характер.

**Литература:**


1. Борисенков М.Ф., Ерунова Л.А., Люсева Е.М., Поздеева Н.В. Суточная динамика общей антиоксидантной активности слюны человека // Физиология человека. – 2007. – Т. 33, № 3. – С. 137-138.
2. Борисенков М.Ф. Хронотип человека на Севере // Физиология человека. – 2010. – Т. 36, № 3. – С.117-122.
3. Лукаш А.И., Внуков В.В., Ананян АА., Милютина Н.П., Прокофьев В.Н. и др. Свободнорадикальные процессы в слюне людей при эмоциональном стрессе // Физиология человека. – 1997. – Т. 23, № 6. – С. 106-109.
4. Мячина О.В., Зуйкова А.А., Пашков А.Н. Хронобиологический анализ содержания оксида азота в секрете слюнных желез человека // Вестник ВГУ; серия химия, биология фармация. Воронеж: Изд-во ВГУ. – 2006. – № 1. –С. 19 – 26.
5. Нехороший А.А., Шустанова Т.А., Буриков А.А., Балыцкая А.В. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная система в реализации восстановительной функции сна // Физиология человека. – 2009. – Т. 35, № 4. – С. 71-75
6. Царегородцева М.В., Калмыкова Ю.А., Волошина Е.И., Силантьева Е.С. Хронобиологические особенности показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у женщин с дисфункцией яичников // Журнал российского общества акушеров-гинекологов. – 2006. – № 3. – С. 41-42.

# ДИНИТРОЗИЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ЖЕЛЕЗА С ТИОЛ-СОДЕРЖАЩИМИ ЛИГАНДАМИ КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВ РАЗНООБРАЗНОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

***А.Ф. Ванин***

Институт химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН, Москва, Россия

Моноядерные и биядерные динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ) с тиол-содержащими лигандами как доноры молекул NO и ионов нитрозония NO+ могут быть использованы для создания лекарственных средств различного действия.

В настоящее время на основе ДНКЖ с глутатионом получен в промышленных условиях стабильный препарат «Оксаком», успешно прошедший фармакологическую проверку. Проведённые на добровольцах испытания показали: одноразовая внутривенная инфузия водного раствора препарата «Оксаком» оказывает длительное (более 15 часов) гипотензивное действие. При этом в дозе 0,2 мкМ ДНКЖ на кг веса человека артериальное давление снижалось на 20-30%. Эксперименты на животных показывают, что водные растворы ДНКЖ с глутатионом или цистеином также оказывают гипотензивное действие, обусловленное их вазодилататорной активностью. Установлено, что эти комплексы способны ускорять заживление кожных ран и оказывать заметное эректильное действие. В связи с этим есть основание предполагать, что на их основе можно создать препараты, которые могут быть использованы при лечении ран и эректильной дисфункции.

Высказывается предположение, что ДНКЖ с тиол-содержащими лигандами могут, как доноры NO, оказывать цитотоксическое действие на патогенные бактерии Mycobacterium tuberculosis, а после соответствующей обработки – на опухолевые клетки. Кроме того, эти комплексы могут быть использованы в качестве анальгетиков, ингибиторов адгезии, лечении преэклампсии, патологий сперматогенеза, а также в косметических целях при лечении повреждений кожного покрова.

# NO-ЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СОСТОЯНИЯ И ТЕПЛООБМЕНА У ГИПЕРТИРЕОИДНЫХ КРЫС

***Ф.И. Висмонт, Н.А. Степанова***

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Известно, что монооксид азота (NO), являясь высокоэффективным регулятором метаболизма, играет важную роль в механизмах регуляции различных физиологических функций [2,3,4]. Показано, что влияние NO на многие физиологические процессы в организме обусловлено его участием в свободнорадикальных реакциях [1,5]. Однако, несмотря на многочисленные публикации, посвященные выяснению роли NO в процессах жизнедеятельности, малоизученным остается участие NO в формировании тиреоидного статуса, регуляции уровня йодсодержащих гормонов щитовидной железы, играющих важную роль в процессах жизнедеятельности в норме и при патологии.

Целью исследования явилось выяснение роли NO в процессах перекисного окисления липидов и теплообмена у гипертиреоидных крыс.

Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах-самцах массой 160-220 г. Для выяснения роли NO в процессах терморегуляции использовались неселективный блокатор NO-синтазы NG-нитро-L-аргинин (L-NNA, «Sigma», USA), который вводили крысам внутрибрюшинно на апирогенном физиологическом растворе в дозе 20 мг/кг. Экспериментальный гипертиреоз у животных воспроизводили при помощи синтетического гормона трийодтиронина гидрохлорида (Lyothyronine, «Berlin-Chemie», Германия). Препарат вводили в полость желудка на 1% крахмальном растворе в течение 20 дней в дозе 30 мкг/кг. Активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови и печени оценивали по содержанию в них таких продуктов, как малоновый диальдегид (МДА), диеновые конъюгаты (ДК),

основания Шиффа (ОШ), а состояние системы антиоксидантной защиты – по концентрации α-токоферала (α-ТФ) и активности каталазы (КТ). Уровень в плазме крови тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3) и тетрайодтиронина (Т4) определяли радиоиммунным методом с помощью тест-наборов производства Института биоорганической химии НАН Беларуси. Ректальную температуру у крыс измеряли электротермометром ТПЭМ-1. Все полученные данные обработаны методами вариационной биологической статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

В опытах на крысах установлено, что действие в организме ингибитора NO-синтазы L-NNA в дозе 20 мг/кг, не влияющей на температуру тела, сопровождалось снижением активности системы гипофиз-щитовидная железа и активацией процессов ПОЛ. Так, через 120 и 180 мин. после внутрибрюшинного введения L-NNA в плазме крови крыс наблюдалось снижение концентрации ТТГ на 33,8% ($p<0,05$, $n=8$) и 38,5% ($p<0,05$, $n=10$), Т3 на 15,4% ($p<0,05$, $n=8$) и 23,1% ($p<0,05$, $n=10$) по отношению к контролю (введение физ. раствора). Содержание Т4 в этих условиях достоверно не изменялось.

Действие в организме L-NNA (20 мг/кг) через 120 мин. после введения сопровождалось увеличением содержания основных продуктов ПОЛ в плазме крови и не приводило к достоверному изменению показателей системы антиоксидантной защиты. Уровень ДК, МДА и ОШ в плазме крови увеличивался на 115,5% ($p<0,05$, $n=7$), 53,7% ($p<0,05$, $n=7$) и 37,1% ($p<0,05$, $n=7$), соответственно, через 120 мин. после введения препарата. Содержание ДК, МДА и ОШ в печени достоверно не изменялось.

В опытах на крысах установлено, что в условиях гипертиреоза (через 21 день после ежедневного интрагастрального введения Т3 в дозе 30 мкг/кг) повышалась температура тела на 0,7°С ($p<0,05$, $n=8$) и активировались процессы ПОЛ в плазме крови и печени, а также изменялось состояние атиоксидантной системы в исследуемых тканях. Количество ДК в печени увеличивалось на 41,7% ($p<0,05$, $n=6$), а в плазме крови – на 30,5% ($p<0,05$, $n=7$). Концентрация МДА в печени в этих условиях возрастала на 25,2% ($p<0,05$, $n=6$), в

плазме крови – на 29,8% ($p<0,05$, $n=6$). Уровень ОШ повышался в печени и плазме крови, соответственно, на 61,3% ($p<0,05$, $n=6$) и 33,4% ($p<0,05$, $n=7$). Достоверных сдвигов в содержании α-ТФ в плазме крови и печени опытных животных по сравнению с контрольными не выявлено, однако активность КТ в печени в этих условиях повышалась на 28,1% ($p<0,05$, $n=6$).

В опытах на гипертиреоидных крысах установлено, что через 20 дней после ежедневного интрагастрального введения животным трийодтиронина гидрохлорида в дозе 30 мкг/кг, предварительно (за 30 мин. до введения гормона) получавших L-NNA (20 мг/кг), температура тела не повышалась и достоверных изменений в процессах ПОЛ и активности системы антиоксидантной защиты по сравнению с животными контрольной группы (ежедневно, в течение 20 дней получавших внутрибрюшинную инъекцию L-NNA в дозе 20 мг/кг за 30 мин. до введения 1% крахмального раствора) не отмечалось.

Так как действие в организме ингибитора синтазы NO ослабляет гипертермию и изменения в процессах ПОЛ в печени, вызываемых трийодтиронином, есть основание полагать, что интенсивность синтеза NO определяет характер изменений процессов ПОЛ и теплообмена, индуцированных введением в организм животных трийодтиронина.

**Литература:**


1. Маеда Х., Акаике Т. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, вос-палении и раке // Биохимия. – 1998. – № 7. – С. 1007-1019.
2. Тэйлор Б.С., Аларсон Л.Х., Биллиар Т.Р. Индуцибильная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 905-923.
3. Holowatz L.A., Kenney W.L. Up-regulation of arginase activity contributes to attenuated reflex cutaneous vasodilatation in hypertensive human // J. Physiol. – 2007. – Vol. 581, № 2 . – P. 863-872.
4. Gerstberger R. Nitric Oxide and Body Temperature Control // News Physiol. Sci. – 1999. – Vol. 14, № 2. – P. 30-36.
5. Li J., Billiar T.R. Nitric Oxide. IV. Determinations of nitric oxide

protection and toxicity in liver // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 276, № 5. – P.1069-1073.

## УВЕЛИЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ОКСИДА АЗОТА В ТКАНЯХ СЕРДЦА И ПЕЧЕНИ КРЫС ПОСЛЕ ГИПОКИНЕЗИИ: ЭПР ИССЛЕДОВАНИЕ

***Х.Л. Гайнутдинов [1,2], Ф.Г. Ситдиков[2], Р.И. Файзуллина[2], Г.Г. Яфарова[1]***

*[1]Казанский физико-технический институт КазНЦ РАН, Казань, Россия*

*[2]Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия*

Оксид азота (NO) является одним из наиболее важных регуляторов физиологических функций организма и метаболизма клеток. В жизнедеятельности позвоночных особо значима роль NO при функционировании сердечно-сосудистой и нервной систем [3,5]. Нарушения регуляции мозгового кровотока и снабжения сердца кровью и связанные с ними изменения продукции NO могут приводить к ишемии мозга и сердца с последующим развитием инсульта и инфаркта. Описанные данные литературы свидетельствуют о двух диаметрально противоположных влияниях NO: стимулирующее, положительное, а также токсическое, повреждающее действие, способное приводить к гибели клеток. Поэтому можно утверждать, что эффект зависит от количества образующегося NO. Но не ясно, какие количества NO считать небольшими, а какие увеличенными. В настоящее время чрезвычайно актуальна проблема гипокинезии (ГК) и/или гиподинамии, которая является одной из важнейших медико-социальных проблем, вызванной образом жизни, профессиональной деятельностью, длительным постельным режимом и т.д.

Целью данной работы явилось исследование изменения продукции NO в тканях сердца и печени крыс при гипокинезии разной длительности. Для моделирования ГК с 21-дневного возраста крысят начинали помещать в клетки-пеналы, начиная с

1 часа с постепенным увеличением времени их пребывания в пеналах по 1 часу на каждые сутки, до достижения 23 часов в сутки. В последнее время одним из наиболее эффективных методов обнаружения и количественного определения NO в биологических тканях стал метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Это произошло благодаря методике спиновых ловушек, которая позволяет детектировать NO в малых концентрациях [3,4]. Количество NO оценивалось по интенсивности характерного сигнала ЭПР, принадлежащего комплексу (ДЭТК)2-Fe2+-NO. Подробности эксперимента и методики описаны нами ранее [2]. Спектры образцов измеряли на спектрометре ЭПР EMX/plus с температурной приставкой ER 4112HV X-диапазона фирмы Брукер (Германия) при 140оК.

На спектрах ЭПР от тканей сердца и печени виден характерный триплетный сигнал от комплекса (ДЭТК)2-Fe2+-NO; интенсивность сигнала прямо пропорциональна содержанию NO в образце. Измерения показывают, что продукция NO в тканях сердца контрольных крыс равна в среднем 1.5 нМ/(г*час), а для тканей печени – 2.5 нМ/(г*час). Обнаружено, что ГК крыс в течение 60 суток приводит к увеличению содержания NO в тканях сердца и печени в 2 раза. Сравнение наших результатов с данными литературы позволяет предполагать, что существуют NO-зависимые механизмы реакции организма к ГК и иммобилизационному стрессу.

Значительная роль NO во многих процессах, в том числе и в деятельности сердца, а также недостаточность сведений о количестве синтезируемого NO и его функциях при ГК растущего организма предопределяют значимость исследований в данном направлении. Наши результаты показывают, что при ГК происходит значительное увеличение содержания NO в тканях всех исследованных нами органов. Ранее, при исследовании крыс, подверженных интенсивным тренировкам (режим гиперкинезии) нами было обнаружено снижение продукции оксида азота в разных тканях [1]. Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о наличии тесных связей уровня NO в организме с режимом двигательной активности. Поскольку рассмотрение данных литературы показывает, что ГК

вызывает значительные изменения в сердечно-сосудистой системе, во внутренних органах, в системе кровотока и снабжения организма кислородом, то можно предположить, что часть этих изменений вызвана стационарным увеличением продукции оксида азота.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 12-04-97035-р_Поволжье_а).

**Литература:**

1. Абзалов Р.Р., Абзалов Н.И., Яфарова Г.Г., Андрианов В.В. Содержание оксида азота в тканях тренированного организма // Теория и практика физической культуры. – 2009. – № 10, – С. 13-16.
2. Андрианов В.В., Ситдиков Ф.Г., Гайнутдинов Х.Л. и др. Изменение содержания оксида азота в сердце интактных и десимпатизированных крыс в онтогенезе // Онтогенез. – 2008. – Т. 39, № 6. – С. 437-442.
3. Гудков Л.Л., Шумаев К.Б., Каленикова Е.И., Губкина С.А. и др. Антиоксидантное и прооксидантное действие доноров и метаболитов оксида азота // Биофизика. – 2007. – Т. 52, № 3. – С. 503-509.
4. Микоян В.Д., Кубрина Л.Н., Ванин А.Ф. Оксид азота образуется через L-аргинин зависимый путь в мозге мышей in vivo // Биофизика. – 1994. – Т.39. – С. 915-918.
5. Реутов В.П., Охотин В.Е., Шуклин А.В., Сорокина Е.Г. Оксид азота и цикл в миокарде: молекулярные, биохимические и физиологические аспекты // Успехи физиол. наук. – 2007. – Т. 38, № 4. – С. 39-58.

# УЧАСТИЕ МОНООКСИДА АЗОТА И КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИХ СВОЙСТВ КРОВИ В ПОДДЕРЖАНИИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, ИНДУЦИРОВАННОГО БАКТЕРИАЛЬНЫМ ЭНДОТОКСИНОМ

***А.Н. Глебов, М.А. Глебов***

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Одним из ведущих механизмов развития септического шока является оксидативный стресс, в основе которого лежит чрезмерная неконтролируемая выработка активных форм кислорода [3]. Установлено, что при сепсисе повышено содержание монооксида азота (NO), который играет важную роль в возникающей патологии, однако точные механизмы его участия мало изучены и находятся в стадии накопления фактов [2]. В ряде исследований показано, что кислородсвязывающие свойства крови влияют на состояние L-аргинин-NO системы, и в то же время она может определять функциональные свойства гемоглобина [1].

Целью данной работы было выяснение значимости роли монооксида азота и кислородсвязывающих свойств крови в поддержании прооксидантно-антиоксидантного состояния организма в условиях оксидативного стресса, индуцированного бактериальным эндотоксином.

Объектом исследования были беспородные крысы (n=46), изолированные из организма ткани (сердца, легких, печени, почек, мышц), а предметом исследования – процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантная система (АОС), кислородсвязывающие свойства крови.

Оксидативный стресс у крыс моделировали внутривенным введением липополисахарида (ЛПС) E. coli в дозе 5 мг/кг (Serotype 0111:B4, «Sigma», США). Для выяснения значимости NO в исследуемых процессах использовали селективный ингибитор NO-синтазы L-лизин-Nω-ацетамидин (L-NIL),

который вводили животным внутривенно в дозе 2 мг/кг через 45 мин. после введения ЛПС. Активность свободно-радикальных процессов в тканях оценивали по содержанию в них таких продуктов ПОЛ, как диеновые конъюгаты (ДК) и основания Шиффа (ОШ); состояние АОС определяли по активности каталазы и концентрации α-токоферола. Кислородсвязывающие свойства крови определяли по сродству гемоглобина к кислороду (СГК); его оценивали по показателю p50 ($pO_2$ крови, соответствующее 50% насыщению гемоглобина кислородом), который определяли методом «смешивания» в модификации М.В. Борисюка и др. [1991]. Полученные данные статистически обрабатывались общепринятым методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

В опытах на крысах показано, что при оксидативном стрессе, индуцированном введением ЛПС, в тканях интенсифицируются процессы ПОЛ. Уровень ДК возрастал на 137,6% ($p<0,001$) в сердце, 184,1% ($p<0,001$) в лёгких, 101,2% ($p<0,001$) в печени, 90,4% ($p<0,001$) в почках, а содержание ОШ увеличивалось на 99,2% ($p<0,001$) в сердце, 111,3% ($p<0,001$) в лёгких, 81,8% ($p<0,001$) в печени, 121,3% ($p<0,001$) в почках в сравнении с контролем. Установлено, что действие ЛПС в условиях внутривенного введения животным ингибитора NO-синтазы L-NIL вызывает уменьшение нарушений прооксидантно-антиоксидантного равновесия в тканях. Выявлено, что содержание ДК уменьшилось на 27,6% ($p<0,05$) в сердце, 32,6% ($p<0,01$) в лёгких, 27,4% ($p<0,02$) в печени, 25,1% ($p<0,02$) в почках, а оснований Шиффа – на 13,8% ($p<0,01$) в сердце, 26,1% ($p<0,001$) в лёгких, 19,6% ($p<0,001$) в печени, 16,8% ($p<0,001$) в почках по отношению к животным, получавшим только ЛПС.

Показано, что при оксидативном стрессе, индуцированном введением ЛПС, в тканях у крыс снижается активность каталазы и содержание α-токоферола. Наиболее значимо активность каталазы уменьшилась в сердце (49,6%, $p<0,001$), в лёгких (51,7%, $p<0,001$), в печени (50,9%, $p<0,001$), в почках (57,2%, $p<0,001$), а уровень α-токоферола – в лёгких (54,9%, $p<0,001$) в сравнении с интактными животными. Введение в условиях оксидативного стресса селективного ингибитора NO-синтазы L-

NIL повышало значение оцениваемых показателей АОС в сравнении с группой животных, получавших только ЛПС. В условиях оксидативного стресса, индуцированного введением бактериального эндотоксина, в крови у крыс показатель p50реал имел значение 47,2±0,37 ($p<0,001$) мм рт. ст., что свидетельствует об уменьшении СГК и сдвиге кривой диссоциации гемоглобина вправо в сравнении с контролем (p50реал 38,0±0,44 мм рт. ст.). В то же время, введение в кровоток животным селективного ингибитора NO-синтазы L-NIL вызывало уменьшение значения показателя p50реал на 10,6% ($p<0,001$) в сравнении с животными, получавшими ЛПС, что свидетельствует о повышении СГК.

Таким образом, можно заключить, что характер изменения прооксидантно-антиоксидантного состояния в тканях у крыс в условиях оксидативного стресса, индуцированного бактериальным эндотоксином, зависит от продукции NO и кислородсвязывающих свойств крови. NO-зависимые механизмы регуляции кислородсвязывающих свойств крови могут влиять на доставку кислорода в ткани и его долю в свободно-радикальных процессах при оксидативном стрессе.

**Литература:**

1. Зинчук В.В. Участие оксида азота в формировании кислород-связывающих свойств гемоглобина // Усп. физиол. наук. – 2003. – Т. 34, № 2. – С. 33-45.
2. Cadenas S., Cadenas A.M. Fighting the stranger – antioxidant protection against endotoxin toxicity // Toxicology. – 2002. – Vol. 180. – P.45-63.
3. Klatt P., Lamas S. Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress // Eur. J. Biochem. – 2000. – Vol. 267. – P. 4928-4944.

# СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАНЫ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ, ВЫЗВАННОМ ТЕРМИЧЕСКИМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ

***А.В. Глуткин, В.И. Ковальчук, О.Б. Островская***

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

По данным ВОЗ, термические поражения занимают третье место среди прочих травм. В 2004 г. от ожогов в Европейском регионе погибли 1700 детей в возрасте 0-19 лет [2]. При контакте термического фактора с поверхностью кожи возникает ожоговая рана, приводящая к различным патологическим процессам [3]. При данной травме развивается дисбаланс между активностью процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, приводящий к развитию окислительного стресса [1].

Целью данной работы является выявление структурно-функциональных особенностей при окислительном стрессе, вызванном термическим воздействием

Эксперимент выполнен на крысятах средней массой 55-65 г в возрасте 30 суток, (n = 7). Все животные содержались в одинаковых условиях, на стандартном пищевом режиме. Все этапы исследования проводились с разрешения Этического комитета УО «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол №1 от 11.01.2011).

В условиях адекватного обезболивания тиопенталом натрия (50 мг/кг), введённым внутрибрюшинно, производили удаление шерсти (выстригание с последующим выбриванием) со спины крысы. Термический ожог кожи осуществляли горячей жидкостью (99-100°С) с помощью специально разработанного устройства [5], площадью около 8-9%, в течение 10 с. После нанесения термического ожога на рану крепили предохранительную камеру [4].

Образцы ожоговой раны для оценки глубины поражения размером 1,5 х 0,5 см, включающую центральную часть ожоговой раны и её край с прилежащей кожей, забирали на 7 день. Фрагмент кожи фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, обрабатывали по стандартной гистологической методике, гистологические срезы толщиной 6-7 мкм окрашивали

гематоксилином и эозином. Полученные препараты изучали и фотографировали с помощью микроскопа Axioscop 2 plus (Ziess, Германия) с цифровой видеокамерой при различных увеличениях объектива микроскопа.

На коже спины у крысят на 7-е сутки после ожога имеется рана прямоугольной формы размером около 2,7х4,5 см с ровными краями. Рана покрыта толстым коричневым струпом с выступающими волосяными стержнями, которые удаляются вместе со струпом; при удалении последнего открывается ложе раны, покрытое серозно-гнойным экссудатом, преимущественно в центре раны имеются участки с обильными гнойными наложениями. У некоторых животных часть поверхности раны, обычно в центральной области, лишена струпа, покрыта гнойным экссудатом.

Анализ гистологической картины показывает, что рану покрывает слой грануляционной ткани, который имеет различную толщину на разных участках раны. При сохранении на ране струпа выявляется, что у всех животных на большинстве участков раневой поверхности слой грануляционной ткани располагается на уровне подкожной мышцы или верхних слоёв глубоких мышц. Ложем для грануляционной ткани всегда служат пласты поперечно-полосатых мышц. Основу грануляций составляют фибробластные клетки веретеновидной формы с базофильной цитоплазмой, вытянутые вдоль поверхности раны, между которыми располагается волокнистое слабооксифильное основное вещество. Присутствуют многочисленные мелкие кровеносные сосуды, располагающиеся перпендикулярно поверхности раны. Ткань инфильтрирована макрофагами, лимфоцитами, поверхностные слои грануляций, как правило, обильно инфильтрированы нейтрофильными лейкоцитами. В пластах поперечно-полосатых мышц, непосредственно граничащих с грануляциями, наблюдается дегенерация части саркомеров. В центральных областях раны часто наблюдается гнойное расплавление поверхностных грануляций, здесь слой тканевого детрита, располагающийся между грануляционной тканью и струпом, как правило, толще, чем у краев раневой поверхности.

На краях раны отмечается наползание тонкого эпидермального пласта (1-2 ряда клеток) под струп на грануляционную ткань. Иногда во вновь образованном эпидермальном пласте наблюдаются небольшие очаги некроза клеток.

Таким образом, термическое воздействие вызывает структурно-функциональные нарушения кожного покрова, в развитии которого, несомненно, играет роль окислительный стресс.

**Литература:**


1. Наумов А.А. и др. Благотворное действие липосомальной формы дигидрокверцитина на процесс регенерации кожи после термического ожога // Цитология. – 2010. – Т. 52, № 4. – С. 311–316.
2. Доклад о профилактике детского травматизма в Европе // Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. – 2009. – http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/98744/E92049R.pdf.
3. Полутова Н.В. и др. О патогенетической взаимосвязи нарушений метаболического статуса, клеточного состава и реологических свойств крови при поверхностной термической травме, их диагностическое и прогностическое значение // Саратовский науч.-мед. журнал. – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 795-800.
4. Предохранительная камера для экспериментального исследования ожоговой раны у лабораторного животного: пат. 7926 Респ. Беларусь, А.В. Глуткин, Т.В. Ковальчук, В.И. Ковальчук ; заявитель Гродн. гос. мед. ун-т – № u 20110577 ; заявл. 15.07.11 ; опубл. 28.02.12. // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2012. – № 1. – С. 256-257.
5. Устройство для моделирования ожоговой раны у лабораторного животного: пат. 7927 Респ. Беларусь, А.В. Глуткин, Т.В. Ковальчук, В.И. Ковальчук ; заявитель Гродн. гос. мед. ун-т – № u 20110576 ; заявл. 15.07.11 ; опубл. 28.02.12. // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2012. – № 1. – С. 256.

# ОСОБЕННОСТИ КИСЛОРОДНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В ПОСТИНФАРКТНЫЙ ПЕРИОД

***Н.В. Глуткина***
Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Одним из перспективных направлений интенсивной терапии осложненных форм инфаркта миокарда, наряду с традиционными методами лечения, является использование направленной коррекции доставки кислорода [Ливанов Г.А. и др., 2010]. Целью работы является оценка показателей кислородтранспортной функции крови и прооксидантно-антиоксидантного состояния у больных инфарктом миокарда в подострый период (через 25 и 60 суток от начала заболевания).

Были обследованы пациенты с инфарктом миокарда на 25-е и 60-е сутки от начала заболевания (21), которые получали стандартную терапию (β-блокаторы, статины, антиагреганты, ингибиторы АПФ). Осуществлялось исследование эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой реакций плечевой артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией и на введение нитроглицерина, соответственно, которые определяли методом реоимпедансографии (Импекард-М). Концентрацию нитрат/нитритов в плазме крови определяли спектрофотометрически с помощью реактива Грисса. Величины $pO_2$, $pCO_2$, pH, сродство гемоглобина к кислороду, которое оценивалось по показателю p50 ($pO_2$, соответствующее 50% насыщению гемоглобина кислородом) в исследуемых пробах крови определяли при температуре 37°С с помощью микрогазоанализатора “Synthesis-15” фирмы “Instrumentation Laboratory”. Активность свободнорадикальных процессов оценивалась по содержанию первичных и промежуточных продуктов перекисного окисления липидов (диеновых коньюгатов, малонового диальдегида) и факторов антиоксидантной защиты (α-токоферола и активности каталазы). Полученные данные статистически обрабатывались общепринятым методом.

В результате проведенных исследований у данных больных было установлено, что при проведении пробы с реактивной гиперемией к концу 60-х суток наблюдается увеличение показателей прироста кровотока, а именно, с -2,5 (-8,4;10) до 6,82±5,98 % на 1-й минуте после окклюзии. При проведении пробы с применением нитроглицерина также наблюдается рост данных показателей. Концентрация нитрат/нитритов в плазме крови составляет 9,94 (8,76, 10,77) мкмоль/л на 25-е сутки, а на 60-е – 16,27 (11,95, 18,36) мкмоль/л ($p<0,001$). Как видно из проведенных нами исследований, у больных с перенесенным инфарктом миокарда наблюдается к концу 60-х суток уменьшение проявлений дисфункции эндотелия по сравнению с 25-ми сутками. Восстановление NO-образующей функции эндотелия, судя по улучшению показателей его вазомоторной функции, отражает адекватность проводимой терапии, направленной на коррекцию дисфункции эндотелия через непосредственное воздействие на L-аргинин-NO систему.

У исследуемых пациентов были выявлены изменения ряда показателей кислородтранспортной функции крови ($pO_2$, $SO_2$, p50 и другие). В частности, к концу исследуемого периода отмечается уменьшение показателя p50 при реальных условиях с 28,7 (27,5; 29,8) до 26,29 (25,07; 28,4) мм рт.ст., $p<0,05$, увеличение показателей $SO_2$ с 57,2 (52,2; 67,9) до 67,5 (57,1; 65,8,)% и pH с 7,377 (7,345; 7,418) до 7,414 (7,400; 7,383). У обследуемых больных на 25-е сутки было выявлено увеличение активности показателей перекисного окисления липидов (а именно, повышение уровня диеновых конъюгатов 0,860 (0,56; 1,1) $\Delta D_{233}$/мл и концентрации малонового диальдегида 2,294 (1,89; 2,68) мкмоль/л). Однако к концу 60-х суток наблюдали снижение активности данных показателей (диеновые конъюгаты – 0,716 (0,46; 0,98) $\Delta D_{233}$/мл, малоновый диальдегид – 1,873 (1,69; 2,12) мкмоль/л). Вместе с этим происходило незначительное увеличение степени антиоксидантной защиты: повышение активности каталазы в эритроцитарной массе с 22,420 (20,20; 24,48) до 24,932 (22,8; 25,92) ммоль $H_2O_2$/мин/г Hb, содержание α-токоферола (неферментативного антиоксиданта) с 15,665 (12,09;

19,87) до19,44 (15,29; 23,13) мкмоль/л к концу исследуемого периода.

Как видно из проведенных нами исследований, у больных инфарктом миокарда на 25-е сутки наблюдается развитие окислительного стресса и уменьшение его проявлений на 60-е сутки. Развитию окислительного стресса содействует образование активированных кислородных метаболитов, преимущественно свободнорадикальной природы, характеризующихся высокой реакционной способностью и широким спектром биологического действия: в результате повышенного их образования или истощения антиоксидантов, сопровождающихся активацией деструктивных процессов [Горожанская Э.Г., 2010]. У больных инфарктом миокарда в первые 2-е суток и на 9-10 сутки отмечается стойкое снижение показателя СГК – р50, а затем его увеличение при назначении метаболически активных препаратов (убихинон, рибоксин) [Котова С.А., 2000]. При этой патологии на фоне сахарного диабета 2-го типа наблюдаются изменения реологических свойств крови и свободнорадикальных процессов, что сопровождается увеличением выработки оксида азота и малонового диальдегида [Кудряшова В. и др., 2010]. Образующийся NO активирует ряд защитных механизмов, обеспечивающих защитные эффекты за счет индукции антиоксидантных ферментов, обусловленных индукцией протекторных белков теплового шока, предупреждения $Ca^{2+}$-перегрузки клеток, прямого вазодилататорного действия и стимулирования ангиогенеза [Манухина Е.Б., 2008]. При инфаркте миокарда в подостром периоде на первый план выступает необходимость в срочной доставке кислорода к тканям, а затем более значимой становится коррекция вторичных метаболических расстройств, связанных с перенесенным гипоксическим состоянием [Ливанов Г.А., 2010], что имеет место и в данном исследовании, проявляющихся в сдвиге кривой диссоциации оксигемоглобина к нормальному положению и уменьшению проявления прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса.

Таким образом, в результате проводимой терапии

наблюдалось улучшение состояния кислородзависимых процессов у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, что отражает нормализацию механизмов, обеспечивающих поток кислорода в ткани.

**Литература:**


1. Горожанская Э.Г. Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях // Клиническая диагностика. – 2010. – № 5. – С. 28-44.
2. Котова С.А. Клинико-биохимическое обоснование терапии больных инфарктом миокарда патогенетическими и метаболически активными препаратами // Здравоохранение. – 2000. – № 8. – С. 10-12.
3. Кудряшова М.В., Довгалюк Ю.В., и др. Возможности коррекции нарушений реологических свойств крови, свободнорадикальных процессов у больных острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // Кардиология. – 2010. – Т. 50, № 5. – С. 9-12.
4. Ливанов Г.А., Амагыров В.П., Ботоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Батоцыренова Х.В. Фармакологическая коррекция гипоксии и свободнорадикальных нарушений при лечении острого инфаркта миокарда, осложненного острой сердечной недостаточностью // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 763, № 5. – С. 12-14.
5. Манухина Е.Б. Защита и повреждение сердечно-сосудистой системы при периодической гипоксии: роль оксида азота // IV Всероссийская с международным участием школа-конференция по физиологии кровообращения: Тезисы докладов. – Москва, 2008. – С. 58-59.

# БЕЛКИ, ЛИПИДЫ И ЛИПОПРОТЕИНЫ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ В РЕАКЦИЯХ С УЧАСТИЕМ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ, СТИМУЛИРУЮТ ДЕГРАНУЛЯЦИЮ НЕЙТРОФИЛОВ

***И.В. Горудко[1], А.В. Соколов[2], В.А. Костевич[2], В.Б. Васильев[2], С.Н. Черенкевич[1], О.М. Панасенко[3]***

[1] Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

[2] НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

[3] НИИ физико-химической медицины ФМБА, Москва, Россия

В последние годы накапливаются данные о том, что модифицированные молекулы плазмы крови, образующиеся в результате действия оксидантов, продуцируемых нейтрофилами, способны регулировать функциональные свойства клеток крови. Миелопероксидаза (МПО) – гемсодержащий фермент – секретируется активированными нейтрофилами и моноцитами во внеклеточное пространство в очагах воспаления. Основной функцией МПО является продукция сильных окислителей – гипогалоидных кислот (HOCl и HOBr). С одной стороны, благодаря этой ферментативной активности, МПО осуществляет антимикробную функцию, защищая организм от патогенов, с другой – участвует в целом ряде событий, вовлеченных как в регуляцию процессов внутриклеточной сигнализации, так и в повреждение собственных тканей организма. Окислительная модификация различных типов биомолекул гипогалоидными кислотами сопровождается изменением их физико-химических свойств и появлением способности регулировать функциональную активность клеток. Например, при низких микромолярных концентрациях хлоргидрин 1-стеароил-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфохолина, образующийся в результате электрофильного присоединения HOCl по двойной связи ацильной цепи фосфатидилхолина (POPC), стимулирует NADPH-оксидазу и адгезию лейкоцитов селезенки к эндотелию [1]. Липопротеины низкой плотности (ЛНП), модифицированные под действием HOCl (ЛНП-Cl), активируют NADPH-оксидазу макрофагов [2] и полиморфноядерных лейкоцитов [3].

Хлоргидрин лизофосфатидилхолина индуцирует экспрессию Р-селектина на эндотелиальных клетках [4]. Данная работа явилась продолжением исследований влияния галогенированных молекул на свойства клеток крови. Нами было изучено действие липосом с известным содержанием хлор- или бромгидринов POPC, ЛНП и альбумина (ЧСА), модифицированных HOCl или HOBr, на дегрануляцию нейтрофилов.

Галогенированные белки (ЧСА-Cl или ЧСА-Br), фосфолипиды (POPC-Cl или POPC-Br), а также ЛНП (ЛНП-Cl или ЛНП-Br) получали путем их инкубации в присутствии различных концентраций HOCl или HOBr в течение 2 ч при комнатной температуре. Нейтрофилы получали центрифугированием крови, стабилизированной 3,8% раствором натрия цитрата, в градиенте плотности лимфопрепа. Дегрануляцию нейтрофилов оценивали по выходу из клеток МПО (маркер азурофильных гранул) и лактоферрина (маркер специфических гранул). Активность МПО измеряли спектрофотометрическим методом по скорости окисления о-дианизидина. Концентрацию МПО и лактоферрина определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Было установлено, что липосомы, обогащенные POPC-Cl или POPC-Br, не вызывали дегрануляционного ответа нативных нейтрофилов. В то же время в присутствии N-формил-Met-Leu-Phe (fMLP) наблюдалось достоверное увеличение пероксидазной активности МПО во внеклеточной среде в том случае, когда нейтрофилы преинкубировали с липосомами, обогащенными POPC-Cl или POPC-Br. Эти данные свидетельствуют об усилении дегрануляции азурофильных гранул нейтрофилов при активации fMLP в ответ на присутствие в липосомах POPC-Cl или POPC-Br. Следует отметить, что праймирующий эффект POPC-Cl или POPC-Br проявлялся при низких (микромолярных) концентрациях и при небольшом времени (около 5 мин.) инкубации с нейтрофилами.

При исследовании альбумина было получено, что ЧСА-Cl или ЧСА-Br, в отличие от нативного ЧСА, сами обладают активирующим действием на нейтрофилы, вызывая селективную дегрануляцию их азурофильных гранул (выход МПО), не влияя

на дегрануляцию секреторных гранул (выход лактоферрина).

При действии на нейтрофилы ЛНП, модифицированных HOCl, наблюдался достоверный выход как МПО, так и лактоферрина, в то время как ЛНП-Br стимулировал секрецию только МПО. Важно отметить, что при равных условиях эксперимента в случае ЛНП-Br выход содержимого азурофильных гранул был выше, чем при действии ЛНП-Cl.

Таким образом, фосфолипиды и белки, а также ЛНП плазмы крови, модифицированные в МПО-зависимых реакциях, участвуют в регуляции функциональной активности клеток, преимущественно стимулируя дегрануляцию азурофильных гранул нейтрофилов, и выступают в качестве новых классов биологически активных веществ, оказывающих модулирующее действие на клетки миелоидного происхождения в очагах воспаления по принципу положительной обратной связи.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 11-04-01262 и 12-04-90003) и БРФФИ (грант Б12Р-036).

**Литература:**

1. Dever G.J., Benson R., Wainwright C.L., Kennedy S., Spickett C.M. Phospholipid chlorohydrin induces leukocyte adhesion to ApoE-/- mouse arteries via upregulation of P-selectin // Free Radic. Biol. Med. – 2008. – Vol. 44. – P. 452–463.
2. Nguyen-Khoa T., Massy Z.A., Witko-Sarsat V., Canteloup S., Kebede M., Lacour B., Drueke T., Descamps-Latscha B. Oxidized low-density lipoprotein induces macrophage respiratory burst via its protein moiety: A novel pathway in atherogenesis? // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1999. – Vol. 263. – P. 804–809.
3. Kopprasch S., Leonhardt W., Pietzsch J., Kuhne H. Hypochlorite-modified low-density lipoprotein stimulates human polymorphonuclear leukocytes for enhanced production of reactive oxygen metabolites, enzyme secretion, and adhesion to endothelial cells // Atherosclerosis. – 1998. – Vol. 136. – P. 315–324.
4. Messner M.C., Albert C.J., McHowat J., Ford D.A. Identification of lysophosphatidylcholine-chlorohydrin in human atherosclerotic lesions // Lipids. – 2008. – Vol. 43. – P. 243–249.

# ВЛИЯНИЕ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА НА УРОВЕНЬ КОФЕРМЕНТА А И ЕГО АЦИЛОВ В МИОКАРДЕ КРЫС

***В.А. Гуринович, Д.С. Дорофей***
Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Гродно, Беларусь

Предварительные исследования, проведенные сотрудниками лабораторий метаболомики и витаминологии нашего института, по определению эффективного кратковременного воздействия холодового стресса (ХС) на показатели окислительного стресса у крыс показали, что наиболее оптимальной является 30-минутная экспозиция. В этот период повышается уровень N,N-диметил-р-фенилендиамин-реагирующих продуктов в плазме крови, тиобарбитурат-реагирующих продуктов в печени и, особенно, в сердце, снижается редокс-статус глутатиона. В этой связи холодовой стресс моделировали помещением животных на 30 мин. в холодную комнату при 4ºС. Животные находились в индивидуальных клетках, не ограничивающих их подвижность.

В эксперименте использовано 48 половозрелых белых крыс-самцов линии Wistar CLR: (WI) WU BR (масса 260-320 г), находившихся на стандартном рационе вивария. Животные были разделены на 6 групп по 8 особей: 1-2-й группам вводили физраствор внутрижелудочно в течение 5 дней, а животным 3-6 групп – следующие композиции препаратов: 3-я группа – L-карнитин (Кар) (60 мг/кг)+D-пантенол (ПЛ) (3 мг/кг)+селенометионин (СМ) (74,5 мкг/кг); 4-я группа – Кар (60 мг/кг)+ПЛ (3 мг/ кг)+селекор (диметилдипиразолилселенид, СК) (86,5 мкг/кг); 5 группа – Кар (60 мг/кг)+D-пантетин (ПТ) (30 мг/кг)+СМ (74,5 мкг/кг), 6 группа – Кар (60 мг/кг)+ПТ (30 мг/кг)+СК (86,5 мкг/кг). Через 24 ч после последнего введения животные 2-6 групп подвергались холодовому стрессу.

Исследование содержания свободной формы кофермента А (КоА-SH) и короткоцепочечных ацил-производных КоА (ацетил-КоА, бутирил-КоА, малонил-КоА) в миокарде крыс осуществляли методом ВЭЖХ на приборе «Agilent 1100/1200» («Agilent Technologies», США). Гомогенизацию образцов ткани миокарда осуществляли на холоду с 4% HClO4 в соотношении

1:4. Гомогенаты центрифугировали при 16000 g 15 мин. при +4оС, полученные хлорные супернатанты доводили до pH 4-5 с 20% NaOH.

Для элюирования образцов с хроматографической колонки «Zorbax SB-C18» 150 х 3 мм и размером частиц 3,5 мкм («Agilent Technologies», США) использовали: раствор А – 50 мМ натрий-фосфатный буфер (pH=5,0) и раствор Б – смесь раствора А и ацетонитрила в объемном соотношении 80:20 и градиент концентрации раствора Б 3-80% на протяжении 30 мин. Температура колонки 25оС, скорость потока подвижной фазы – 0,4 мл/мин. Регистрацию пиков осуществляли на диодно-матричном детекторе при длине волны 260 нм. Сравнение достоверности различий между группами уровня КоА-SH и короткоцепочечных ацил-производных КоА в миокарде, а также их соотношения проводилось методом дисперсионного анализа (ANOVA) с помощью статистического пакета «Statistica» (вер. 6.1, «StatSoft, Inc»).

Исследование уровня КоА-SH и ацетил-КоА в миокарде контрольных и опытных крыс показало, что воздействие ХС в течение 30 мин. приводит к падению концентрации указанных метаболитов и предварительное введение композиции препаратов в профилактических дозах не приводит этот показатель к норме (таблица). Ацетил-КоА и малонил-КоА являются двумя компонентами основного цикла, регулирующего действие карнитин-пальмитоилтрансферазы I (КПТ-I) и окисление жирных кислот [1]. При холодовом стрессе в миокарде отмечен высокий уровень малонил-КоА, который, являясь мощным ингибитором КПТ-I, влияет на снижение скорости окисления жирных кислот. Предварительное введение крысам, подвергнутым кратковременному холодовому воздействию, композиций препаратов, включающих L-карнитин, предшественники биосинтеза КоА и соединения селена, поддерживает уровень малонил-КоА в сердце на уровне значений в контрольной группе. Во всех группах животных не выявлено достоверных различий в содержании бутирил-КоА в миокарде.

Таблица – Содержание КоА-SH и короткоцепочечных ацил-производных КоА (нмоль/г влажной ткани) в миокарде крыс-самцов при моделировании холодового стресса

| Группа / Показатель | Контроль | ХС | ПЛ+Кар+СМ+ХС |
|---|---|---|---|
| № группы | 1 | 2 | 3 |
| КоА-SH | 52,57 ± 12,05 | 41,53 ± 6,27*1 | 43,52 ± 3,19*1 |
| Ацетил-КоА | 25,21 ± 5,83 | 21,93 ± 3,29 | 22,42 ± 2,18 |
| Бутирил-КоА | 1,84 ± 0,44 | 2,06 ± 0,26 | 1,77 ± 0,37 |
| Малонил-КоА | 2,96 ± 1,18 | 3,84 ± 0,50 | 2,61 ± 0,87*2 |
| КоА-SH | 36,28 ± 5,06*1 | 39,20 ± 6,10*1 | 34,94 ± 5,42*1 |
| Ацетил-КоА | 19,70 ± 2,14*1 | 22,93 ± 3,13 | 19,60 ± 2,27*1 |
| Бутирил-КоА | 1,70 ± 0,24 | 1,97 ± 0,33 | 1,84 ± 0,26 |
| Малонил-КоА | 2,97 ± 0,83*2 | 2,95 ± 0,56 | 2,66 ± 0,38*2 |

Примечание – данные представлены в виде M±SD. *1 – верхний индекс обозначает номера групп, по отношению к которым средние представленных показателей различаются достоверно, $p<0,05$ (ANOVA, критерий Ньюмана-Кеулса).

Проведенное исследование имеет значение для развития современных представлений о взаимодействии систем карнитина и биосинтеза кофермента А, определяющих соотношение КоА-SH/ацил-КоА в миокарде.

**Литература:**

1. Reszko A., et al. Regulation of malonyl-CoA concentration and turnover in the normal heart // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279, № 33. – P. 34298-34301.

# АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ И NO-ЗАВИСИМОГО РАССЛАБЛЕНИЯ ЛЕГОЧНЫХ СОСУДОВ У КРЫС С МОДЕЛИРОВАННЫМ ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА (ВПС) С ГИПЕРВОЛЕМИЕЙ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ (МКК)

***М.П. Давыдова, Д.Г. Камаев***
Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

ВПС зачастую приводят к формированию легочной гипертензии (ЛГ). Активные формы кислорода (АФК) принимают участие в развитии сосудистой дисфункции при патогенезе ЛГ, так как вовлечены в регуляцию пролиферации, дифференцировки и гипертрофии гладкомышечных клеток и фибробластов, активности матриксных металлопротеаз, эффективности эндотелий-зависимой вазодилатации. При ВПС с лево-правым сбросом увеличивается напряжение сдвига в легочных артериях и за счет смешения венозной и артериальной крови – напряжение кислорода ($pO_2$) протекающей по ним крови, а клетки крови подвергаются более частой экспозиции в условиях высокого $pO_2$. Патологическое увеличение кровотока может приводить к повышению окислительного стресса за счет существования клеток при более высоком $pO_2$ и увеличенного производства АФК в стенке легочных артерий под действием напряжения сдвига. Эндотелиальная дисфункция и повышенная сократимость сосудов легких вследствие воздействия АФК могут проявляться и до развития ЛГ, что будет находить отражение в изменении расслабления легочных артерий и изменении активности антиоксидантной системы.

Мы оценивали активность факторов антиоксидантной системы внутрилегочных артерий, эритроцитов и плазмы крови, а также исследовали структуру NO-зависимого расслабления легочных артерий второго порядка на модели ВПС с гиперволемией МКК.

Для моделирования увеличенного легочного кровотока создавали сонно-яремный шунт у самцов белых беспородных

крыс в возрасте 1 месяца. Через 1.5 месяца после операции проводили эксперимент на изолированных легочных артериях второго порядка или производили забор крови и ткани внутрилегочных артерий для оценки параметров антиоксидантной системы. Контрольную группу составляли крысы с ложной операцией – перевязкой сонной артерии и яремной вены. Возможное развитие ЛГ в ответ на повышение легочного кровотока оценивали по отношению массы правого желудочка к общей массе желудочков и межжелудочковой перегородки. В физиологической части исследования оценивали влияние блокатора растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) – ODQ (1H-[1,2,4,oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-one) на степень расслабления изолированных легочных артерий при перфузии донором NO – нитропруссидом натрия (SNP). Дилатацию при перфузии SNP тестировали на фоне тонического сокращения в ответ на перфузию раствором серотонина. Для анализа состояния механизмов вазодилатации, зависимых от цГМФ, оценивали дилатацию при перфузии блокатором фосфодиэстеразы V (Zaprinast) на фоне сократительного ответа на перфузию раствором серотонина.

Для оценки параметров антиоксидантной системы были использованы следующие методы: 1) глутатионпероксидазную активность определяли спектрофотометрически в растворе с избыточным содержанием глутатионредуктазы, глутатиона и NADPH по скорости потребления NADPH глутатионредуктазой, после инициации окисления GSH добавлением пероксида водорода; 2) активность каталазы измеряли спектрофотометрически по скорости утилизации ферментом пероксида водорода; 3) общий глутатион определяли спектрофотометрически в пробе с предварительно восстановленным глутатионом по изменению оптической плотности, вызванной образованием аниона тионитробензоат-дианиона в реакции DTNB (5,5'-дитиобис (2-нитробензойная кислота)) с GSH. Определение концентрации белка в пробах производили колориметрическим методом (коммерческая тест-система BCA Protein Assay Reagent Kit 23227, Pierce).

Поддержание увеличенного кровотока в МКК у крыс с

шунтом не привело к развитию ЛГ и изменению исследованных параметров антиоксидантной системы. Активность каталазы внутрилегочных артерий составила в контрольной группе 0.033 U/мкг белка, в группе с шунтом – 0.025 U/мкг белка. Пул глутатиона в плазме крови был определен в среднем на уровне 6.7 мкМ в контрольной группе и 10.1 мкМ в группе с шунтом. При абсолютном совпадении средних величин активности каталазы и глутатионпероксидазы в эритроцитах были выявлены значительные индивидуальные колебания значений. При этом обнаружена прямая корреляция средней силы ($p<0.05$; коэффициент ранговой корреляции Спирмена $\rho=0.6$, $n=12$) между активностями этих двух ферментов, участвующих в утилизации пероксида водорода. Обнаруженная зависимость может быть связана с существованием общей регуляции экспрессии этих белков. Такие транскрипционные факторы, как FoxO3 и Nrf2, могут быть ответственны за осуществление коэкспрессии антиоксидантных ферментов в эритроцитах до их энуклеации и выхода в кровоток.

Селективный блокатор рГЦ не приводил к полному подавлению NO-зависимого расслабления легочных артерий как у крыс с сонно-яремным шунтом, так и у ложнооперированных, однако степень подавления расслабления была значимо ниже в группе с гиперволемией малого круга кровообращения. Расслабление легочных артерий в ответ на селективный блокатор фосфодиэстеразы V не отличалось у крыс с сонно-яремным шунтом и ложной операцией. То есть, при отсутствии изменений базальной активности рГЦ и цГМФ-зависимых механизмов вазодилатации, вклад рГЦ-опосредованного расслабления в ответ на воздействие оксидом азота уменьшается при увеличении легочного кровотока.

Таким образом, в используемой модели увеличенное напряжение сдвига, видимо, оказывает недостаточное воздействие для индуцирования изменений в параметрах антиоксидантной системы. Возможно, изменения не были выявлены из-за недостаточно полной оценки параметров антиоксидантной системы. С другой стороны, гиперволемия малого круга кровообращения влияет на структуру NO-

вазодилатации, зависимой от продукции АФК, и приводит к уменьшению вклада рГЦ-зависимого пути в расслабление легочных артерий.

## РОЛЬ КИСЛОРОДНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В ФУНКЦИОНАЛЬНОМ СОСТОЯНИИ АРТЕРИАЛЬНОГО СОСУДИСТОГО РУСЛА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

***М.С. Дешко, В.А. Снежицкий, О.В. Панасюк, Я.М. Жук***
Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Недостаток кислорода лежит в основе множества физиологических и патологических явлений. В патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний существенная роль отводится функциональному состоянию артериального сосудистого русла. Оно в значительной степени обусловлено синтезом монооксида азота NO эндотелием и может быть оценено путем определения эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Эффекты NO реализуются через его радикал $^{\bullet}$NO, быстро образующийся при реакции аутоокисления, а также другие субпопуляции оксида азота, которые вместе составляют его стабильный резерв. Среди них – соединения NO и гемоглобина. В результате взаимодействия NO и гемоглобина образуются его различные NO-формы, играющие роль своеобразного аллостерического регулятора функциональной активности гемоглобина на уровне его отдельных тетрамеров. NO имеет гораздо большее сродство к гемической группе дезоксигемоглобина, чем кислород и диоксид углерода, что предполагает его конкурирование с кислородом за отдельные участки на молекулах гемоглобина [2]. Одним из доказательств сопряженности физиологии NO и $O_2$ также являются данные Datta et al. Ими выявлено, что эритроциты вызывают вазодилатацию при низком $pO_2$ (1%), но не при высоком (95%), т.е. эритроциты, воспринимая содержание кислорода, регулируют биодоступность NO [4].

Функциональное состояние артериального сосудистого русла может быть оценено и на основе характеристики его упругоэластических свойств. Повышение жесткости артерий с возрастом и при сердечно-сосудистой патологии приводит к увеличению скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) [1]. Имеются сведения о связи артериальной жесткости и показателями оксигенации крови у пациентов с нарушением дыхания во сне [3] и сочетанной кардиореспираторной патологией [6]. Отдельно следует отметить, что повышение артериальной жесткости имеет место при хронической гипоксии, тогда как при кратковременной – эффект обратный [5].

Цель – оценить связь между состоянием кислородного обеспечения и функциональным состоянием артериального сосудистого русла у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий (ФП).

Обследованы 82 пациента (возраст 54 (48-59) лет, 60 (73,2%) – мужчины) с артериальной гипертензией II и III степени. У 28 (42,7%) больных имела место постоянная ФП, 23 (28%) – персистирующая ФП, 31 (37,8%) – пароксизмальная ФП. 41 (50%) пациент отмечал наличие стенокардии напряжения II–III функционального класса. У 63 (76,8%) имела место хроническая сердечная недостаточность I функционального класса по NYHA.

Кислородное обеспечение характеризовалось на основе измерения параметров газового состава крови и кислотно-основного состояния. Забор крови осуществлялся при постоянной температуре (22°С) и фракции вдыхаемого кислорода (21%) через 5 минут после достижения пациентом состояния покоя в гепаринизированный капилляр объемом 100 мкл. Определение проводили в автоматическом режиме на анализаторе «StatProfile pHOx Plus» (Nova Biomedicals, США). Определялись следующие параметры: концентрация ионов водорода (pH), парциальное давление углекислого газа ($pCO_2$) и кислорода ($pO_2$), гематокрит (Hct) и гемоглобин (Hb), насыщение гемоглобина кислородом ($SO_2$), избыток оснований (BEb), в т.ч. во внеклеточной жидкости (BEecf), стандартный бикарбонат (SBC), концентрация бикарбонат-ионов ($HCO_3^-$), общий углекислый газ ($TCO_2$), альвеолярный кислород (A), артерио-альвеолярная разница по

кислороду (A-a$DO_2$), p$O_2$, при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50% (p50), кислородная емкость ($O_2$cap), концентрация кислорода в крови ($O_2$ct).

Исследование ЭЗВД осуществляли методом реоимпедансографии с использованием реографического преобразователя «Импекард М» (Беларусь, Интекард) по относительному изменению максимальной скорости кровенаполнения ΔdZ/dT на первой минуте реактивной гиперемии после декомпрессии плечевой артерии. СРПВ определяли на основе синхронной регистрации периферической (на лучевой артерии) и центральной реовазограммы (на сонной артерии) по времени их запаздывания относительно друг друга.

Уровень ЭЗВД в обследованной группе пациентов составил 5,2 (-11,3-19,8)%; СРПВ 10,1 (9,2-11,7) м/с.

Параметры газового состава крови и кислотно-основного состояния имели следующие значения: pH 7,405 (7,373-7,425); p$CO_2$ 39,8 (35,6-42,4) мм рт. ст.; p$O_2$ 62,2 (59,4-68,3) мм рт. ст.; $SO_2$ 85,4 (84,1-87,7)%; Hct 46 (45–51)%; Hb 146 (144-151) г/л; BEecf -1,5 (-2,7– -0,1) ммоль/л; BEb -0,5 (-1,3-0,7) ммоль/л; SBC 23,8 (23,0-24,6) ммоль/л; $HCO_3^-$ 23,3 (21,2-24,2) ммоль/л; T$CO_2$ 25,5 (23,2-25,6) ммоль/л; A 103,8 (98,9-106,3) мм рт. ст.; A-a$DO_2$, 36,5 (30,5-40,9) мм рт. ст.; $P_{50}$ 26,7 (26,1-27,9) мм рт. ст.; $O_2$cap 21,8 (20,6–22,5) мл/дл; $O_2$ct 18,1 (17,4–20,1) мл/дл.

Получены значимые корреляции между СРПВ и p$O_2$ (R=-0,39); СРПВ и $SO_2$ (R=-0,25); ЭЗВД и p$CO_2$ (R=-0,21); ЭЗВД и p$O_2$ (R=0,40); ЭЗВД и $SO_2$ (R=0,34).

У пациентов с артериальной гипертензией и ФП функциональное состояние артериального сосудистого русла ассоциировано с уровнем кислородного обеспечения.

**Литература:**

2. Бойцов С.А. Что нового дает нам информация о жесткости стенки артерий и об отраженной пульсовой волне? // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2009. – Т. 95, № 5. – С. 516-531.
3. Зинчук В.В. Дисфункция эндотелия и кислородсвязывающие свойства гемоглобина // Кардиология. – 2009. – № 7-8. – С. 81-89.

4. Невзорова В.А. и др. Состояние систолического и пульсового давления в аорте при сочетанной кардиореспираторной патологии // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 54-58.
5. Chung S., et al. The association of nocturnal hypoxemia with arterial stiffness and endothelial dysfunction in male patients with obstructive sleep apnea syndrome // Respiration. – 2010. – Vol. 79, № 5. – P. 363-369.
6. Datta B., et al. Red blood cell nitric oxide as an endocrine vasoregulator: a potential role in congestive heart failure // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 1339-1342.
7. Vedam H., et al. Short-term hypoxia reduces arterial stiffness in healthy men // Eur. J. Appl. Physiol. – 2009. – Vol. 105, № 1. – P. 19-25.

## ИЗМЕНЕНИЕ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ИБС

***М.А. Добродей, М.А. Лис***
Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

В патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), помимо атеросклеротического поражения коронарных артерий, развития гипертрофии и дилатации миокарда, изменений функции эндотелия, большое значение имеет и нарушение кислородтранспортной функции крови (КТФК). Одним из механизмов компенсации недостатка кислорода в этих условиях, особенно на ранних стадиях заболевания, может быть снижение сродства гемоглобина к кислороду [Добродей М.А., 1988].

Целью работы явилось изучение состояния КТФК у больных с различными формами ИБС (стабильной стенокардией напряжения (ССН), прогрессирующей стенокардией (ПС), инфарктом миокарда) и артериальной гипертензией (АГ), а также при сочетании ИБС и АГ.

Обследованы 116 больных, из них стабильной стенокардией напряжения I, II и III функциональных классов (ФК) – 45, прогрессирующей стенокардией – 25, Q-инфарктом миокарда – 17, $АГ_{II}$ ст. – 15 и ССН II ФК в сочетании $АГ_{II}$ ст. – 14 человек. Контрольную группу составили 28 доноров. В исследование включались пациенты только мужского пола. Средний возраст пациентов составил 54,6 ±1,13, а доноров – 48,3 ± 2,1 лет.

Забор крови проводился на вторые сутки после поступления пациентов в стационар из локтевой вены на фоне восстановленного оттока. Определяли напряжение кислорода ($pO_2$), углекислого газа ($pCO_2$), pH, содержание кислорода ($CvO_2$), кислородную емкость (КЕ), степень насыщения крови кислородом ($SvO_2$) и сродство гемоглобина к кислороду (СГК), которое оценивалось по показателю p50 реальное ($pO_2$ крови при 50% насыщения ее кислородом) и в стандартных условиях p50 стандартное (при t $37^0$ С; pH 7,4 и $pCO_2$ 40 мм рт.ст.).

Показатели КТФК определяли на газоанализаторе “Synthesis-15”.

Полученные данные статистически обрабатывались с помощью общепринятых методов.

Полученные результаты представлены в таблице.

Анализ полученных данных показал, что у больных ССН по сравнению со здоровыми лицами наблюдалось снижение $pO_2$, $pCO_2$, $CvO_2$, $SvO_2$ и увеличение p50 реальн. и p50 станд. Вышеуказанные данные отличались не только от показателей у здоровых лиц, но и от тяжести функционального класса (ФК) ССН. Так, при ССН ФК III p50 реальн. и p50 станд. были значительно меньше, чем при ССН I ФК (p50 = 34,9 ±1,1 и 34,0±0,97; p50 =29,9 ±0,71 и 28,2±0,85 мм рт.ст., соответственно ($p<0,01$, $p<0,01$), Это свидетельствует о нарастании степени кислородной недостаточности в организме по мере прогрессирования ССН, на что указывает и уменьшение $pO_2$ ($p<0,01$), $CvO_2$ ($p<0,01$), $SvO_2$ ($p<0,05$), увеличение $pCO_2$ ($p<0,05$) при стенокардии III ФК по сравнению с их уровнем у больных ССН I и II ФК.

Таблица – Показатели КТФК у больных с различными формами ИБС и АГ

| Показа-тели | Контр. группа | ССН | ПС | Q-инфаркт миокарда | АГ IIст. | ССН в сочета-нии с АГ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Гемоглобин (г/л) | 147,3±2,46 | 141,2 ±2,1 | 130,4±2,21 | 144,7±2,6 | 147,4±0,24 | 150,9±3,52 |
| $pO_2$ (мм рт.ст.) | 36,0±1,39 | 30,7±1,28 * | 23,6±1,02 *, v | 30,6±1,5 *, v | 38,2±0,96 v | 28,9±1,30 *, v |
| $pCO_2$ (мм рт.ст.) | 47,5±1,05 | 42,2±1,86 * | 56,2±2,02 *, v | 54,2±2,1 *, v | 49,1±0,92 v | 48,8±1,52 v |
| pH (ед) | 7,326±0,005 | 7,361±0,013 * | 7,29±0,01 v | 7,293±0,002 v | 7,356±0,001 * | 7,333±0,018 v |
| $CvO_2$ (об %) | 12,3±0,54 | 10,6±1,1 | 7,9±0,9 *, v | 8,65±1,49 *, v | 10,8±0,39 * | 9,7± 0,50 * |
| КЕ (об %) | 20,6±0,34 | 21,6±0,75 | 18,2±0,42 *, v | 18,9±0,1 * | 20,2±0,28 | 19,7±0,74 v |
| $SvO_2$ (%) | 62,4±2,45 | 48,4±2,6 * | 48,5±1,2 * | 47,2±2,0 *, v | 53,8±1,73 *, v | 50,2±2,35 v |
| p50 реальное (мм рт.ст.) | 28,4±0,31 | 31,4±0,82 * | 25,8±0,36 *, v | 24,5±0,42 *, v | 27,7±0,14 v | 26,7±1,06 *, v |
| p50 станд. (мм рт.ст.) | 26,6±0,32 | 30,1±0,79 * | 24,5±0,29 v | 23,4±0,50 *, v | 27,9±0,18 v | 27,1±0,76 *, v |

Примечание: * – по сравнению с контролем, v – по сравнению с группой ССН

При ПС показатели КТФК изменились еще более значительно, чем при стабильной стенокардии. Так, еще больше уменьшалось $CvO_2$, $SvO_2$, КЕ, увеличивалось $pO_2$, $pCO_2$ и pH крови. СГК повысилось и по сравнению со здоровыми лицами, и по сравнению с больными ССН даже III ФК ($p<0,01$). Поскольку при ПС наблюдается критическое снижение коронарного

кровотока, то в условиях выраженной гипоксии сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо (p50 = 24,5±0,29 мм рт. ст.), наблюдавшийся при этом, приводит к антиоксидантному эффекту [Zinchuk.V,1999]. Это защищает миокард от кислородного голодания.

Как видно из таблицы, подобные изменения показателей КТФК как при ПС наблюдались и в остром периоде Q-инфаркта, что, по-видимому, объясняется одинаковым этиопатогенезом гипоксии миокарда у больных с разной формой ИБС. При $АГ_{II}$ ст. изменения показателей КТФК были менее выражены, а СГК мало отличалось от уровня у здоровых лиц (p50 = 27,9±0,18 и 26,6 ±0,32 мм рт. ст.), хотя $CvO_2$, $SvO_2$ были снижены. У больных с сочетанием АГ и ССН $pO_2$, $pCO_2$, pH, КЕ, $SvO_2$ изменялись более значительно, чем только при ССН. Одновременно с этим СГК у них, в отличие от больных ССН, наоборот, повышалось, что, вероятно, свидетельствует об «истощении» адаптивных влияний его, наблюдавшихся в начальных стадиях развития ИБС.

Таким образом, у больных ИБС нарушения КТФК наблюдаются уже на ранних стадиях заболевания и в начале развития ССН проявляются, в основном, снижением СГК. По мере прогрессирования коронарной недостаточности, особенно у больных ПС, ИМ, ИБС, протекающей с сопутствующей АГ, сродство гемоглобина к кислороду, наоборот, повышается, что необходимо учитывать в терапевтической практике, так как это усугубляет гипоксию миокарда и требует терапевтической коррекции.

**Литература:**

1. Добродей М.А. Кислородтранспортная функция крови у курящих и некурящих больных ИБС // Здравоохранение Белоруссии. – 1988. – № 1. – С. 7 – 10.
2. Zinchuk V. Effect of NO-synthase inhibition on hemoglobin-oxygen affinity and lipid peroxidation in rabbits during fever // Respiration. – 1999. – Vol. 66, №5. – P. 48-54.

# УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСУДОВ БАЗИЛЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ МОЗГА В УСЛОВИЯХ ЭНДОТОКСЕМИИ И МОДЕЛИРУЕМОЙ НЕВЕСОМОСТИ

***А.А. Емельянова, С.Г. Пашкевич, Н.Д. Жукова, В.А. Кульчицкий***

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Липополисахарид (ЛПС) или эндотоксин кишечной палочки (E.coli) всегда присутствует в полости желудочно-кишечного тракта, поскольку является фрагментом стенки этих грамотрицательных бактерий. Естественный процесс транслокации продуктов жизнедеятельности бактерий кишечника в кровоток и лимфоток функционально значимы для активации защитных реакций (к примеру, путем реагирования иммунокомпетентных систем). Дисфункция желудочно-кишечного тракта, вызванная внешними или внутренними факторами, сопровождается изменением баланса кишечной микрофлоры и возрастанием процесса транслокации токсинов (включая ЛПС) из кишечника во внутреннюю среду организма [4,6]. Липополисахарид вызывает индукцию каскада провоспалительных факторов, которые приводят к множеству трансформаций в организме (лихорадка, метаболические и гормональные сдвиги, нарушение поведения и т.д.) [5]. ЛПС способен изменять структурно-функциональное состояние эндотелия. И этот вопрос является одним из наименее изученных. Активация эндотелиоцитов, выполняющих различные функции в организме и обеспечивающих гемоваскулярный гомеостазис, приводит к дисфункциональным проявлениям на уровне всего сосудистого русла. При этом увеличивается количество адгезивных молекул на мембранах эндотелиальных клеток, которые опосредуют связывание эндотелиоцитов с форменными элементами крови и освобождение цитокинов из активированных лимфоцитов. Прямая активация эндотелиальных клеток адгезированными лимфоцитами также имеет место. Дисфункция эндотелия – одна из причин многочисленных расстройств, приводящих к нарушению кровотока в органах и тканях. Эта патология занимает одно из первых мест в развитии многих

сердечно-сосудистых заболеваний. Доказано, что при изменении действия гравитационного фактора (моделируемая невесомость) развивается эндотелиальная дисфункция, ведущим патогенетическим звеном которой выступает эндотоксин, проникающий при микрогравитации в кровеносное русло из кишечника [2,3]. В настоящее время эндотелиальную дисфункцию определяют как нарушение равновесия противоположно действующих начал, возникновение «порочных кругов», нарушающих гемоваскулярный гомеостазис. Относительно редкое вовлечение сосудов центральной нервной системы в системный воспалительный процесс по сравнению с сосудами висцеральных органов и периферической нервной системы объясняется наличием гематоэнцефалического барьера и исключительными свойствами эндотелия церебральных сосудов.

Таким образом, изучение структурно-функциональных основ эндотелиальной дисфункции поможет расширить имеющиеся в этой области знания и служить важным фактором для предотвращения развития данной патологии, а также повышения эффективности диагностики, лечения и реабилитации пациентов в клинических условиях.

Цель настоящего исследования – изучить ультраструктуру сосудов базиллярного бассейна головного мозга крыс в условиях действия в организме эндотоксина E. coli и изменения действия гравитационного фактора.

В работе использованы крысы массой 200-300 г, содержавшиеся в стандартных условиях вивария. Исследования включали 3 серии экспериментов. Контрольная группа представлена интактными животными. Крысам второй группы внутрибрюшинно вводили липополисахарид E. coli в дозе 10 мг/кг. В третьей группе исследования проведены на животных в условиях моделируемой невесомости. Модель антиортостатической гипокинезии детально описана ранее [2,3]. В условиях аналгезии (30 мг/кг тиопентала натрия внутрибрюшинно) осуществляли забор кусочков материала из базиллярного бассейна головного мозга крыс. Образцы тканей обрабатывали согласно общепринятой в электронной микроскопии методике Н.Н. Боголепова [1]. Срезы ткани мозга

изготавливали с помощью ультрамикротома фирмы LKB (Швеция), окрашивали цитратом свинца по Рейнольдсу и просматривали на электронном микроскопе JEM 100 CX (Япония).

При внутрибрюшинном введении липополисахарида E. coli происходят неспецифические изменения в эндотелии сосудов базиллярного бассейна головного мозга крыс, которые можно охарактеризовать как мозаичные. При этом небольшая часть клеток содержит цитоплазматические органеллы с признаками повышенной активности. Об этом свидетельствуют многочисленные пиноцитозные пузырьки у люминальной и базальной мембраны, митохондрии с резко очерченными кристами, большое число рибосом. Структура и форма ядер не изменены. В то же время, встречается значительное число просветленных, увеличенных в размере, отекших эндотелиальных клеток с разной степенью деструкции органелл. Так, объем митохондрий увеличен, кристы частично и/или полностью разрушены. Форма ядра изменена, часто многолопастная, хроматин плотным, разной толщины, слоем располагается у ядерной мембраны. Часто цитоплазма подобных клеток образует выросты, обращенные внутрь сосуда. Выявляется деструкция базального слоя в форме «разволокнения», неравномерности толщины базальной мембраны и появления очаговой деструкции. Разрушению в разной степени и чаще всего подвергаются нервные и глиальные элементы, находящиеся вблизи базального слоя, а в случаях его частичной деструкции – в расширенном периваскулярном пространстве. Это обычно миелинизированные нервные волокна, аксонные терминали, глиальные образования. В особых случаях возможно расширение межэндотелиальной щели, что, предположительно, должно сопровождаться нарушением проницаемости сосудистой стенки. В условиях антиортостаза в исследуемых зонах мозга выявляются изменения как в артериальном, так и венозном участках кровеносного русла. Основная масса сосудов переполнена элементами крови. Эндотелиальные клетки (ЭК) отечны, большинство из них содержат разбухшие митохондрии с разрушенными кристами. На

люминальной поверхности ЭК появляются многочисленные, разной величины и формы, выросты. Отдельные фрагменты ЭК слущиваются и могут свободно располагаться в просвете сосуда, либо перекрывают его, препятствуя кровотоку. Иногда стенка сосуда истончается вплоть до нарушения целостности клеточной и базальной мембраны. В отдельных сосудистых областях расширяются межэндотелиоцитарные щели. В обоих случаях проницаемость сосудов нарушается, вследствие чего может происходить свободный выход форменных элементов крови в межклеточное пространство мозга.

Итак, анализ результатов исследований свидетельствует о том, что в условиях антиортостатической гипокинезии и внутрибрюшинного введения крысам 10 мг/кг липополисахарида E. coli происходят неспецифические ультраструктурные изменения со стороны эндотелиальных клеток базиллярного бассейна головного мозга. Эта реакция в основном проявляется деструкцией клеточных органелл и эндотелиоцитов в целом. Вместе с тем, часть клеток сосудистой стенки при введении липополисахарида проявляют признаки повышения активности. Таким образом, деструкция сосудистой стенки при обоих видах экспериментальных воздействий способна привести к нарушению целостности сосуда и его функциональной несостоятельности.

**Литература:**

1. Боголепов Н.Н. Методы электронно-микроскопического исследования мозга. – М., 1976. – 71 с.
2. Новоселова А.М., Пашкевич С.Г., Кусто М.А. // Нейронауки: теоретические и клинические аспекты. – 2008. – Т. 4, № 1. – С. 47-48.
3. Новоселова А.М., с соавт. // Бюл. экспер. биол. мед. – 2008. – Т. 145, № 7. – С.42-44.
4. Deitch E.A., Dayal S.D. // Crit. Care Med. – 2006. – Vol.34, № 9. – P. 2294 – 2301.
5. Schulz E. et al. // Antioxid. Redox. Signal. – 2008. – Vol. 10. – P. 1115 – 1126.
6. Souza D.G. et al. // J. Immynol. – 2004. – Vol.173, № 6. – P. 4137 – 4146.

# ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЖАРОВОЗДУШНОЙ ПРОЦЕДУРЫ

***Д.Д. Жадько***

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Сауна оказывает разнообразное влияние на состояние органов и систем организма человека [1], при этом эффект регулярных тепловых воздействий проявляется повышением общей выносливости, работоспособности и пр. [3]. Однако некоторые аспекты действия бани изучены недостаточно, в частности, ее эффект на газотранспортную функцию крови и процессы свободнорадикального окисления липидов.

Целью исследования явилась оценка влияния бани на механизмы транспорта кислорода кровью и прооксидантно-антиоксидантное равновесие у нетренированных лиц и спортсменов, а также выявление вклада $O_2$-зависимых процессов в повышение функционального состояния организма.

Объект исследования – нетренированные лица и спортсмены 18-25 лет. Процедура сауны включала 2 экспозиции (5 и 10 минут) при температуре 85-90°С, влажности 10-15%, с интервалом 5 минут. Курс составлял 1 процедуру еженедельно в течение 5 месяцев. За 1 сутки до первой процедуры и через 1 сутки проводили тест $PWC_{170}$. На первой и на заключительной процедурах курса, до и после экспозиции в бане измеряли температуру тела, а также из локтевой вены осуществляли забор крови. На газоанализаторе «Synthesis-15» (Instrumentation Laboratory) в полученных пробах крови измеряли $pO_2$, $SO_2$, $C_VO_2$, уровень гемоглобина и метгемоглобина, кислородную емкость крови, $pCO_2$ и pH. Сродство гемоглобина к $O_2$ оценивали по показателю p50 в стандартных (температура 37°С, pH=7,4 и $pCO_2$=40 мм рт.ст.) условиях ($p50_{станд}$) и с учетом реальных pH, $pCO_2$ и температуры ($p50_{реал}$). Определяли уровень диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), оснований Шиффа (ОШ), содержание α-токоферола (α-Т) и активность каталазы спектрофото- и спектрофлюориметрическими

методами. Статистическую значимость различий считали по критерию Вилкоксона.

В группе нетренированных лиц после первой процедуры увеличивается температура тела, pH, $pO_2$, $SO_2$, $CvO_2$, концентрация гемоглобина и метгемоглобина, а также кислородная емкость крови. Происходит снижение напряжения $CO_2$ в крови. Значение p50 при этом возрастает как в стандартных, так и реальных условиях. Прооксидантно-антиоксидантное равновесие характеризуется увеличением уровня ДК, МДА и ОШ в плазме и эритроцитах. Наблюдается снижение содержания α-Т в плазме и активности каталазы в эритроцитах. На заключительной процедуре также наблюдается рост температуры тела, уменьшение $pCO_2$, увеличение значений pH, $pO_2$, $SO_2$, $CvO_2$, кислородной емкости крови, гемоглобина и метгемоглобина. Соответственно повышаются величины $50_{станд}$ и $p50_{реал}$. При этом установлен рост содержания МДА в эритроцитах, ОШ в плазме, а также снижение активности каталазы в эритроцитах.

В группе спортсменов после однократной процедуры установлено увеличение температуры тела, pH, $CvO_2$, $pO_2$, $SO_2$, Hb, MetHb, КЕ при понижении $pCO_2$. Отмечено возрастание p50 в стандартных и реальных условиях. Наблюдается рост уровня ДК и ОШ в плазме и эритроцитах. Состояние антиоксидантной системы характеризуется снижением уровня α-Т в плазме и активности каталазы в эритроцитах. На заключительной процедуре также увеличивается температура тела, pH, $CvO_2$, $pO_2$, гемоглобин, метгемоглобин, $SO_2$, кислородная емкость крови. Величины $p50_{станд}$ и $p50_{реал}$ возрастают. Статистически значимых изменений прооксидантно-антиоксидантного равновесия после курса тепловых воздействий не выявлено. Физическая работоспособность, определяемая по тесту $PWC_{170}$, после курса бани увеличивается у нетренированных лиц на 8,4%, у спортсменов – на 16,4%.

Гипервентиляция легких, как один из компонентов терморегуляторных реакций организма при проведении сауны [2], обеспечивает сдвиг pH в щелочную сторону в результате повышенного выделения $CO_2$ и развития респираторного

алкалоза. При этом возрастание потребления $O_2$ и перераспределение кровотока в сторону периферических тканей в условиях бани обусловливают подъем концентрации и напряжения $O_2$ в венозной крови, а увеличение значений p50 после процедуры содействует повышению потока $O_2$ в ткани. Рост интенсивности процессов перекисного окисления липидов и снижение активности антиоксидантов при проведении разовой процедуры сауны отражает развитие окислительного стресса, однако, как показывают полученные данные, после проведения курса теплового воздействия отмечается нормализация прооксидантно-антиоксидантного равновесия, свидетельствующая о повышении адаптационного потенциала организма к температурному воздействию.

Увеличение температуры тела в сауне сопровождается усилением деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной и других физиологических систем организма, что при регулярном использовании бани может оказывать тренирующий эффект, проявляющийся ростом функциональных возможностей, однако, как показывают полученные результаты, при этом следует учитывать и влияние термопроцедур на кислородзависимые процессы, протекающие в организме.

Таким образом, в повышении функционального состояния организма при использовании сауны лежит не только ее эффект на кардиореспираторную систему, но и влияние на механизмы транспорта $O_2$ кровью и прооксидантно-антиоксидантное равновесие.

**Литература:**

1. Золотухина Е.И., Улащик В.С. Современные методы термотерапии и их использование в клинической медицине // Здравоохранение. – 2008. – № 10. – С.30-38.
2. Kukkonen-Harjula K., Kauppinen K. Health effects and risks of sauna // Circumpolar Health Int J. – 2006. – № 3. – P.195.
3. McCarty M. et al. Regular thermal therapy may promote insulin sensitivity while boosting expression of endothelial nitric oxide synthase – effects comparable to those of exercise training // Med Hyp. – 2009. – № 1. – P.103-105.

# АНТИОКСИДАНТЫ КАК ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ: ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА, N-АЦЕТИЛ ЦИСТЕИНА, РАСТИТЕЛЬНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ КРЫС

***И.Б. Заводник[1,2], И.К. Дремза[1], В.Т. Чещевик[1,2], Е.А. Лапшина[1], С.В. Забродская[1], О.Н. Заровная[1], А.Ю. Ефимова[1], Р.И. Кравчук[3], Н.И. Прокопчик [3], А.В. Шиков [2]***

[1] Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Гродно, Беларусь

[2] Гродненский государственный университет им. Янки Купалы, Гродно, Беларусь

[3] Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Риск токсических поражений печени в последнее время значительно возрастает в связи с постоянным экспонированием организма химическими веществами, в том числе лекарственными соединениями, композиционным материалом, гербицидами. Процессы, индуцируемые токсическими агентами, могут специфически прерываться антиоксидантами и митогенами, например, за счет предотвращения формирования пор высокой проницаемости в митохондриях, либо сохранения механизма секвестрации клеточного кальция [1]. Недавно продемонстрировано, что специфическое предотвращение развития дисфункции митохондрий играет определяющую роль в защите печени при гепатотоксических процессах [2].

В настоящей работе рассмотрены механизмы дисфункции митохондрий клеток печени крыс при острой и хронической интоксикации (тетрахлорметан, ацетаминофен) и выяснена возможность коррекции митохондриальных нарушений природными соединениями – антиоксидантом мелатонином, энергетическим субстратом сукцинатом, N-ацетил цистеином, комплексом растительных полифенолов (флавоноиды клюквы).

В наших экспериментах хроническая интоксикация животных тетрахлорметаном (1,5 г/кг, 2 раза в неделю, 30 дней) сопровождалась ингибированием сукцинатдегидрогеназы (на 15%, $p<0,05$), разрушением наружной мембраны митохондрий

вследствие чрезмерного расширения межкристного пространства, образованием крупных вакуолей. Интоксикация вызывает выраженную дискомплексацию долек печени, нарушение их балочного строения. В гепатоцитах повсеместно определяется резко выраженная гидропическая дистрофия с исходом в баллонную, а также мелкокапельная жировая дистрофия, некробиоз и апоптоз гепатоцитов. В то же время возрастание скорости сукцинат-зависимого дыхания (на 25%, $p<0,05$) и содержания митохондриального глутатиона (на 60%, $p<0,05$) свидетельствовали об адаптации биоэнергетики клетки к новому состоянию. Активности оксоглутаратдегидрогеназы, основного фермента цикла Кребса, и глутатионтрансферазы, детоксифицирующего фермента митохондрий, не изменялись.

Длительное введение мелатонина (10 мг/кг, 30 дней), сукцината (50 мг мг/кг, 30 дней), экстракта флавоноидов плодов клюквы (7 мг/кг, 30 дней) препятствовало развитию морфологических трансформаций митохондрий печени крыс и токсического поражения печени, оказывало гепатопротекторный эффект, снижало интенсивность воспалительных реакций, способствовало усилению регенераторных процессов в печени, возвращало значения активности ферментов к контрольному уровню. Уровень продуктов перекисного окисления липидов в ткани печени значительно возрастал в результате хронической интоксикации. Введение мелатонина в течение 30 дней интоксикации в значительной степени предотвращало рост содержания митохондриального и клеточного глутатиона, ингибирование каталазы клеток печени и нормализовало уровень продуктов пероксидации липидов.

Эффекты острой интоксикации крыс тетрахлорметаном (однократное введение агента в фазе 0,8 г/кг массы) через 24 часа отличались от эффектов хронической интоксикации. Острая интоксикация приводила к выраженному повреждению плазматических мембран гепатоцитов; активность АЛТ и АСТ в плазме крови животных возрастала в 1,2 раза ($p<0,001$) и 1,5 раза ($p<0,001$), соответственно. Одновременно мы обнаружили возрастание уровня оксида азота в плазме крови. Трехкратное введение мелатонина (10 мг/кг) не предотвращало токсического

повреждения гепатоцитов, но уменьшало уровень NO в плазме. Острая интоксикация приводила к выраженному нарушению респираторной функции митохондрий клеток печени: скорость АДФ-стимулируемого потребления кислорода, коэффициент акцепторного контроля, коэффициент фосфорилирования уменьшались в 1,4-1,55 раза ($p<0,01$) при использовании в качестве субстратов дыхания глутамат или сукцинат. Введение мелатонина при этом существенно не влияло на респираторные параметры. В то же время двукратное введение мелатонина (10 мг/кг) предотвращало развитие острых гепатотоксических эффектов ацетаминофена (500-1000 мг/кг массы тела) у крыс, уменьшая активность аминотрансфераз печени и содержание билирубина в плазме крови крыс, но не оказывало влияния на уровень восстановленного глутатиона в гепатоцитах.

Дисфункция митохондрий, гиперпродукция оксида азота и реактивных форм кислорода, нарушения редокс-баланса клеток и митохондрий играют важную роль в развитии токсического поражения печени. Мягкое разобщение процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях, использование внутримитохондриальных антиоксидантов и биоэнергетических субстратов для коррекции дисфункции митохондрий представляет перспективный терапевтический подход в коррекции многих патологических состояний.

**Литература:**

1. Weber L.W., Boll M., Stampfl A. Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicological model // Crit. Rev. Toxicol. – 2003. – Vol. 33. – P. 105-136.
2. Mitchell C. et al. Protection against hepatocyte mitochondrial dysfunction delays fibrosis progression in // Am. J. Pathol. – 2009. – Vol. 175. – P. 1929-1937.

# АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЭФФЕКТ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ ДРОЖЖЕЙ В УСЛОВИЯХ IN VIVO

***Л.Б. Заводник, Д.Б. Волошин, В.И. Кондаков, Т.Н. Будько, Ю.А. Лукашенко***

Гродненский государственный аграрный университет, Гродно, Беларусь

В последние 20 лет наблюдается возросшее внимание ученых и практиков ветеринарной медицины и здравоохранения к микроэлементам. Это связано с установлением их роли в метаболизме и поддержании гомеостаза млекопитающих и в этиологии целого ряда эндемических заболеваний. Селен в этом отношении имеет важное значение, особенно для Беларуси, Прибалтики и Северо-западной части России, где выявлены обширные биогеохимические регионы с уменьшенным содержанием его в почве и питьевой воде [2]. При недостатке селена в организме нарушается углеводный, липидный и белковый обмен, в тканях и органах накапливаются недоокисленные продукты (перекиси и др.), наступает инфильтрация и дистрофия печени, происходят деструктивные изменения в скелетных и сердечной мышцах, повышается проницаемость капилляров, замедляется рост животных, снижаются естественная резистентность и репродуктивная функция [1,4]. Поэтому поиск эффективных и малотоксичных препаратов селена является весьма актуальным.

В условиях АО “Зелве” (Литва), где недостаток селена составляет до 30-49% [2], провели опыт по изучению влияния органического селена на процессы перекисного окисления липидов и функциональное состояние антиоксидантной системы организма свиней. Препарат назначался свиноматкам в период беременности и вскармливания, и свиньям с 5 (начало ввода стартового комбикорма) до 178 дней (до убоя). Животные содержались на стандартном рационе. Контрольная группа получала селенит натрия по 250 г/т, опытная – аналогичное количество препарата SELENIUM YEAST фирмы CENZONE TECH INC (США), представляющего собой дрожжевые клетки, выращенные на питательной среде с повышенной концентрацией

селена. Препарат содержал 0,1% действующего вещества.

Материалом для исследования служили гомогенаты мышц и печени, а также кровь, в которых определяли уровень перекисного окисления липидов (ТБК-продукты), активность глутатионпероксидазы (GSHPx) и уровень GSH по общепринятым методикам. Уровень селена в гомогенатах мышц определяли атомно-адсорбционным методом, используя спектрофотометр Analyst 800, содержание белка – по методу Лоури и соавт. [4].

Проведённые исследования выявили более высокую, по сравнению с селенитом натрия, биодоступность SELENIUM YEAST. Так, уровень содержания селена в мышцах животных опытной группы составил 0,023 ± 0,002 мг/кг, а у животных контрольной группы – 0,018 ± 0,001 мг/кг ($p < 0.05$).

Наряду с этим обнаружены выраженные антиоксидантные свойства у изучаемого препарата. В гомогенатах печени свиней, получивших органический селен, уровень ТБК-продуктов снизился на 32% так же, как и способность к спонтанному переокислению – на 27%. Уменьшение концентрации субстратов для GSHPx привело к достоверному снижению ее активности в опытной группе с 1,83 ± 0,23 до 1,55 ± 0,13 мкмоль GSH/мин/мг белка. Это подтверждается снижением восстановленного глутатиона с 11,8 ± 1,2 до 9,9 ± 1,0 нмоль/мг белка.

Аналогичные, но более выраженные изменения получены при исследовании мышечной ткани. Так, уровень ТБК-продуктов в гомогенате длиннейшей мышцы спины снизился на 49% ($p<0.01$). Значительно (на 33%, $p < 0.01$) уменьшился и уровень GSH, снизилась активность глутатионпероксидазы (на 34%, $p<0.01$).

Исследование перекисных процессов в цельной крови выявило сходные тенденции по отношению к ткани мышц и печени. Однако достоверных изменений показателей нет, что указывает на интегративный характер процессов, происходящих в крови.

Полученные нами результаты о повышенном содержании селена в мышцах опытных свиней подтверждают данные о более быстром и полном включении микроэлемента из органического

соединения в ткани, особенно при введении в рацион селен-насыщенных дрожжей [5]. Не вызывают сомнений его антиоксидантные свойства: снижение уровня первичных (диеновых конъюгатов) и промежуточных (ТБК-продукты) продуктов перекисного окисления липидов [4, 5]. Учитывая его низкую токсичность и высокую биодоступность, можно рекомендовать SELENIUM YEAST для предупреждения недостаточности селена и связанных с ней патологий в промышленном свиноводстве.

**Литература:**


1. Блинохватов А.Ф., Боряев Г.И., Чижов В.П. Селенопиран – новый эффективный компонент биологически активных добавок // Тезисы докладов IV Международной конференции: Современные технологии восстановительной медицины (диагностика, оздоровление, реабилитация). – Пенза 2001. – С. 21.
2. Головатый С.Е., Рак М.В. и др. Содержание селена в почвах и растениях Беларуси // Почвоведение и агрохимия. – Минск. 2005. – № 1. – С. 89-93.
3. Кондрахин И.П. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: справочник. Под ред. проф. И.П. Кондрахина. – М.: КолосС, 2004. – 520 с.
4. Надаринская М.А. Влияние различных уровней селена на продуктивность и гематологические показатели коров с удоем 6 тыс. кг за лактацию // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. (Серыя аграрных навук). – 2004. – № 1. – С. 86-89.
5. Santos M.C., Rodrigues H., Crespo A.M. The effect of age and selenium on some biochemical parameters in rate liver // Journal of Biol Trace Elem Res. – 2003. – Vol. 1-3. – P. 257-258.

# ВЛИЯНИЕ РОТЕНОНА, ИНГИБИТОРА МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ДЫХАНИЯ, НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ И СА2+-ТРАНЗИЕНТЫ В ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТКАХ АОРТЫ ЗДОРОВЫХ И СПОНТАННО ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС

***Д.С. Зеленский, А.И.Соловьёв, С.Н. Зеленский***
Институт Фармакологии и Токсикологии, Киев, Украина

Артериальная гипертензия продолжает доминировать среди причин смертности и потери трудоспособности, механизмы которой остаются до конца неизвестными. В последнее время большое значение в этом направлении уделяют реактивным формам кислорода, образование которых связано с нарушением функционирования митохондрий.

Проведены сравнительные исследования влияния блокады митохондриального дыхания на сократительную активность и внутриклеточную концентрацию ионов кальция ([Ca2+]i) в гладких мышцах (ГМ) деэндотелизированных сосудов, полученных от здоровых и спонтанно гипертензивных крыс (СГК) с уровнем систолического давления >170 мм рт.ст.

Для исследования сократительной активности сосудов ГМ были использованы сегменты (1,0-1,5 мм) грудного отдела аорты взрослых крыс (вес 200-250 граммов), которые получали после эвтаназии в соответствии с правилами гуманного отношения к животным.

Эксперименты проводились с использованием методики одновременной регистрации силы сокращения (F) и [Ca2+]i с использованием флуоресцентного красителя Fura-2AM. Для ингибирования дыхательной электронтранспортной цепи (ЭТЦ) использовался ротенон (блокатор комплекса I), а для активации сокращения ГМ – фенилэфрин.

После предварительной активации сосудистых препаратов фенилэфрином (10-6 моль/л), и достижения «плато» на кривой сокращения в раствор добавлялся ротенон в концентрации 1,5*10-5моль/л. На рис. 1 и 2 приведены оригинальные записи изменений силы сокращения и[Ca2+]i, оцениваемого по величине

R – отношения флуоресценции длин волн 340/380 нм красителя Fura-2AM, для ГМ аорты контрольных и гипертензивных крыс под влиянием ротенона.

В обеих группах крыс добавление ротенона приводило к расслаблению ГМ и одновременному уменьшению уровня [Ca2+]i: величина расслабления составляла (67,8±7)% и (45,6±5)%, а уменьшение R – (53,3±8)% и (67,0±9)%, соответственно, для контрольных крыс и СГК (p<0,05, n=7).За 100% бралось значение величин для установившихся значений силы сокращения и R ГМ в ответ на фенилэфрин относительно начального значения. Расслабляющий эффект ротенона был более выражен у здоровых крыс, в то время как изменения [Ca2+]i были более существенны для СГК.

Отношение амплитуды расслабления, индуцированного ротеноном, к изменениям [Ca2+]i – ΔF(%)/ΔR(%) (так называемый коэффициент Ca2+ чувствительности) составляло величину (1,27±0,2,p<0,05) для ГМ контрольных и (0,68±0,18, p<0,05) для ГМ гипертензивных крыс. Установившееся значение силы сокращения для СГК после действия ротенона составляло (2,517±0,32, p<0,05) мHvs. (1,849±0,26, p<0,05) мН для контрольных крыс.

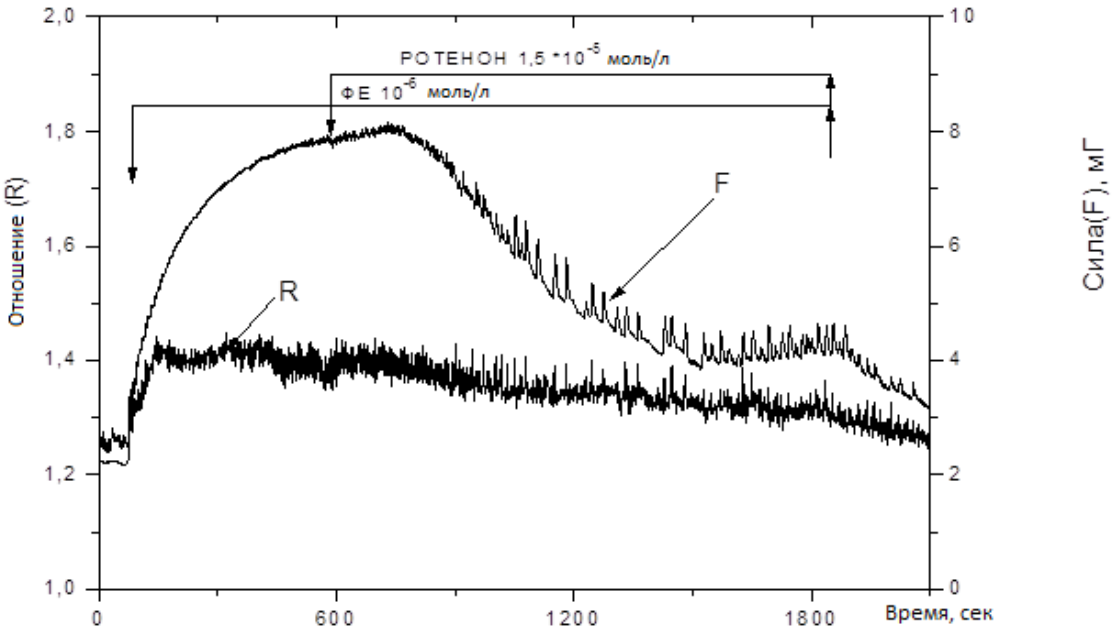


Рис. 1 – Влияние ротенона (1,5*10-5 моль/л) на уровень изометрического напряжения и [Ca2+]i в ГМК грудного отдела аорты здоровой крысы, предсокращенных фенилэфрином (10-6 моль/л)

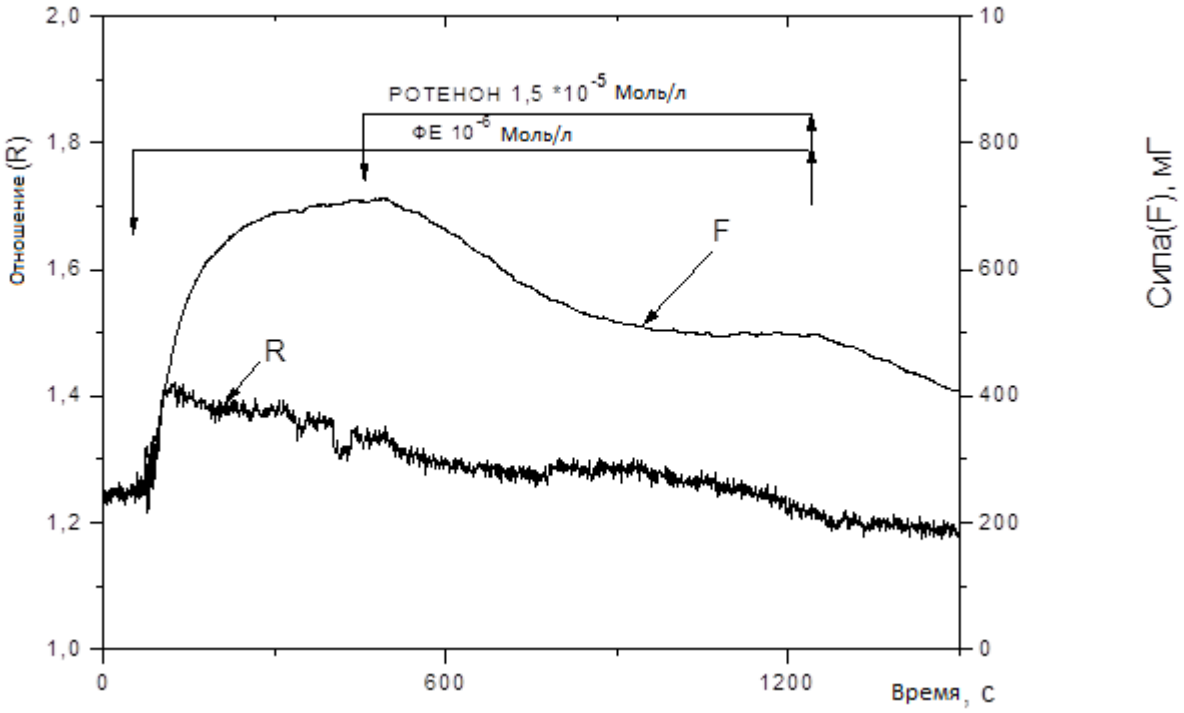


Рис. 2 – Влияние ротенона (1,5*10-5 моль/л) на уровень изометрического напряжения и [Ca2+]i в ГМК грудного отдела аорты СГК, предсокращенных фенилэфрином (10-6 моль/л)

Выводы: для ГМ сосудов крыс с генетически детерминированной гипертензией характерно уменьшение кальциевой чувствительности миофибрилл под действием ротенона. Этот факт можно считать следствием и непрямым доказательством нарушений функции митохондрий при артериальной гипертензии.

# СТРАТЕГИЯ АДАПТАЦИИ КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИХ СВОЙСТВ КРОВИ НА ПРИМЕРЕ ГЕТЕРОТЕРМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

***В.В. Зинчук***

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Пребывание в среде с различной температурой сопровождается изменением работы функциональной системы терморегуляции, достижение положительного приспособительного результата которой в этом случае обеспечивается исполнительными элементами, входящими в состав многих других функциональных систем организма. В условиях длительного действия высокой или низкой температуры внешней среды организм, в определенной степени, следует рассматривать как эктотермальный, так как в этом случае уровень метаболизма и температура тела определяются в значительной степени внешним фактором.

Среди различных факторов, влияющих на сродство гемоглобина к кислороду (СГК), наиболее значимым является температура. Оксигенация гемоглобина является экзотермической реакцией, соответственно, диссоциация молекулы оксигемоглобина протекает с поглощением тепла. Изменение энтропии гемоглобина при присоединении к ней молекулы кислорода составляет примерно 3-6 энтропийных единиц [2]. При повышении температуры крови происходит снижение СГК. Теплота оксигенации для гемоглобинов различных млекопитающих изменяется в сравнительно узком диапазоне от – 6,9 до 10,5 ккал/моль $O_2$ [4]. Её величина может значительно колебаться вследствие параллельного протекания как экзо-, так и эндотермических процессов, происходящих при присоединении кислорода к гемоглобину. Снижение сродства гемоглобина к определенному лиганду отражает уменьшение теплоты этой реакции. Такой характер влияния температуры на взаимодействие гемоглобина с кислородом характерен для большинства типов гемоглобина. Снижение температуры среды, где происходит взаимодействие гемоглобина с кислородом,

увеличивает интенсивность образования $HbO_2$, т.е. при прочих равных условиях смещает КДО влево. Присоединение 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) к гемоглобину является экзотермическим процессом, поэтому можно предположить влияние температуры на процесс лигандного взаимодействия гемоглобина.

Дж. Баркрофт еще в 1937 г. указывал, что "природа научилась так использовать каждую биохимическую ситуацию в организме, чтобы избегать тирании простого подчинения уравнению Аррениуса. Она может регулировать жизненные процессы так, чтобы управлять химической ситуацией, а не подчиняться ей" [1]. В организме обеспечивается поддержание физиологических процессов на оптимальном для метаболизма уровне, несмотря на значительные сдвиги температуры тела в целом организме или отдельных его частях (феномен температурной компенсации). В условиях целостного организма возможны два пути влияния температуры на СГК, реализуемые либо через переключение гетерогенной системы синтеза гемоглобина, либо через механизм аллостерического взаимодействия.

Согласно данным литературы, для большинства теплокровных млекопитающих (человек, собака и т.д.) величина температурного коэффициента лежит в пределах от 0,022 до 0,0245 [4]. Исключение составляет гемоглобин свиньи (температурный коэффициент которого почти на треть меньше приводимых цифр и составляет 0,016±0,02) и некоторых животных, проживающих в арктическом климате [5,3]. Это имеет определенный физиологический смысл, так как при значительных колебаниях температуры тела существенно нарушался бы кислородный режим организма и, более того, в некоторых случаях возникала бы угроза газовой эмболии вследствие резкого увеличения количества кислорода, растворенного в крови из-за уменьшения его связи с гемоглобином.

Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что при изменении температуры тела как при перегревании, лихорадке, так и гипотермии развиваются специфические изменения кислородсвязывающих свойств крови, направленные

на ослабление влияния температурного фактора. При гетеротермии организма положение КДО определяется в значительной степени влиянием температуры, а также содержанием 2,3-ДФГ, pH и, в меньшей степени, $pCO_2$. СГК представляет результирующую этих разнонаправленных по своему действию факторов. Однако полученные нами данные свидетельствуют о наличии некоторого дополнительного механизма, изменяющего СГК, помимо известных эффектов. Очевидно, к нему можно отнести L-аргинин-NO систему. NO выполняет роль аллостерического эффектора в отношении гемоглобина, изменяя его сродство к кислороду. Данная система, а также мелатонин и эритропоэтин через сопряженные пути участвуют в адаптационных механизмах формирования кислородсвязывающих свойств крови при холодовом воздействии и последующем отогревании.

При тепловом воздействии в условиях суховоздушной бани происходит модификация СГК, направленная на компенсацию кислородной недостаточности. Следует подчеркнуть, что КДО при стандартных условиях после проведения процедуры сауны все равно остается сдвинутой вправо, что указывает на развитие процессов, ослабляющих феномен температурной компенсации. Очевидно, при данном воздействии, относительно умеренном по силе, механизмы адаптации направлены на усиление транспорта кислорода в ткани, в отличие от длительного перегревания или лихорадки. Это обеспечивает позитивный эффект сауны при различных вариантах ее использования.

Таким образом, изменение кислородтранспортной функции определяет стратегию адаптации кислородсвязывающих свойств крови в условиях различной температурной среды и при гетеротермических состояниях.

**Литература:**

1. Баркрофт Дж. Основные черты архитектуры физиологических функций. – М.: Биомедгиз, 1937. – 318 с.
2. Власов Ю.А., Смирнов С.М. От молекулы гемоглобина – к системе микроциркуляции. – Новосибирск: ВО «Наука». – Сибирская издательская фирма, 1993. – 245 с.

3. Campbell K.L., Robert J.E., Watson L.N. et al. Substitutions in woolly mammoth hemoglobin confer biochemical properties adaptive for cold tolerance // Nat. Genet. – 2010. – Vol. 42, № 6. – P. 536-540.
4. Weber R.E., Campbell K.L. Temperature dependence of haemoglobin-oxygen affinity in heterothermic vertebrates: mechanisms and biological // Acta. Physiol. – 2011. – Vol. 202. – P. 549-562.
5. Willford D.C., Hill E.P. Modest effects of temperature on the porcine oxygen dissociation curve // Respir. Physiol. – 1986. – Vol. 64, № 2. – P. 113-123.

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕЛАНИНА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТЕТРАЦИКЛИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС

***Т.Н. Зырянова, Т.А. Кукулянская***
Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

Изучение фармакологических особенностей природных фенольных соединений, в частности, конденсированных фенолов, характеризует как класс соединений с низкой токсичностью, обладающих разнообразным биологическим действием. Эти свойства могут найти широкое применение в ряде областей профилактической и клинической медицины. Обширную группу природных конденсированных фенолов составляют меланиновые пигменты, уникальным свойством которых является их устойчивое свободнорадикальное состояние. Это обеспечивает им высокую реакционную способность и антиоксидантную активность. Вступая в окислительные реакции, мономеры меланиновых пигментов действуют не только в полностью восстановленной гидрохинонной форме фенолов, но и как система полифенол-хинон, в которой в качестве обязательного промежуточного продукта присутствует радикал-семихинон. Все компоненты этой системы способны оказывать более или менее

значительный химический и, следовательно, биохимический эффект.

Целью настоящей работы явилось изучение структурно-функциональных особенностей грибных меланиновых пигментов и оценка их антиоксидантной активности в экспериментальной модели тетрациклиновой интоксикации. Антибиотики тетрациклинового ряда при применении в течение длительного времени или в относительно больших дозах могут оказывать отрицательное воздействие на организм, вызывать аллергические реакции, токсическое поражение печени, жировую дистрофию, способствовать возникновению внутрипеченочного холестаза. Развитие этих и других патологических процессов может быть сопряжено с активацией перекисного окисления липидов и других свободнорадикальных окислительных процессов.

В нашей работе были изучены структурные особенности меланиновых пигментов грибного происхождения. Был проведен сравнительный анализ элементного состава, содержания функциональных карбоксильных и карбонильных групп, оптических свойств электронных и ИК-спектров поглощения, парамагнитных свойств меланиновых пигментов микро- и макромицетов. Антиоксидантная активность меланинов in vitro изучалась в процессе перекисного окисления липидов (ПОЛ) и в системе метаболической активации аминобифенилов по пероксидазному пути окисления, который сопровождается образованием свободнорадикальных промежуточных продуктов. В качестве окисляемых субстратов были использованы бензидин (БД) и его метилированные производные: 3,5-диметилбензидин (ДМБД) и 3,3’,5,5’-тетраметилбензидин (ТМБД). Введение в реакционную среду меланина значительно снижало скорость пероксидазного окисления аминобифенилов. Ингибирующая активность и величина стехиометрических коэффициентов ингибирования исследуемых меланинов уменьшалась в ряду субстратов: БД – ДМБД – ТМБД. Взаимодействие меланинов с радикалами, вероятно, является следствием их устойчивого свободно-радикального состояния, которое количественно выражается в концентрации парамагнитных центров (ПМЦ). Нами было установлено, что в меланинах, проявляющих

наибольшую антиокислительную активность, регистрируется большее количество парамагнитных центров, а также высокое содержание функциональных групп.

В экспериментах по изучению антиоксидантного действия меланинов в отношении перекисного окисления липидов митохондриальной фракции печени крыс наиболее выраженный ингибирующий эффект меланинов в концентрации 0,8 мг/мл наблюдался при индукции ПОЛ ионами $Fe^{2+}$ и системой Фентона ($Fe^{2+}/H_2O_2$).

Исследование влияния меланиновых пигментов на активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и интенсивность спонтанного и индуцированного ПОЛ in vivo проводили на беспородных белых крысах самцах в соответствии с существующими нормами содержания лабораторных животных. Для изучения возможного антиоксидантого действия меланинов крысам внутрижелудочно вводили меланины в дозе 50 мг/кг в течение 5 дней совместно с суспензией тетрациклина в 1% крахмальном клейстере в дозе 0,5 мг/кг. Животным контрольной группы вводили 1% крахмальный клейстер.

Введение тетрациклина в течение 5 дней увеличивало интенсивность спонтанного ПОЛ в 2 раза, а также значительно активировало $Fe^{2+}$/аскорбат-зависимое ПОЛ в печени и почках крыс. При этом также происходило значительное возрастание активности ферментов антиоксидантной защиты. При совместном введении тетрациклина и меланинов наблюдалось достоверное снижение накопления малонового диальдегида (МДА) как при спонтанном, так и при индуцированном ПОЛ. Грибной меланин, вводимый одновременно с тетрациклином, способствовал уменьшению активности СОД и каталазы практически до уровня контрольных величин.

Таким образом, в экспериментах in vitro и in vivo нами была установлена антирадикальная и антиоксидантная активность меланиновых пигментов грибного происхождения.

# РОЛЬ МОНООКСИДА АЗОТА В МЕЛАТОНИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ СИМПАТИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ В УСЛОВИЯХ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ КИШЕЧНИКА

***В.Б. Казакевич, Т.В. Каравай, С.А. Руткевич, А.Г. Чумак***
Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь
Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

В литературе приводятся данные экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих о том, что мелатонин является адаптивным гормоном, который участвует в координации и синхронизации нейрофизиологических процессов, регуляции работы иммунной системы и антистрессорной защиты организма. Вместе с тем, в литературе ощущается существенный дефицит сведений, касающихся участия мелатонина как гормона, так и/или антиоксиданта, возможно, перехватчика свободных радикалов – продуктов метаболизма NO, в управлении тонусом сосудов на периферии и на уровне ЦНС, а также возможной (предполагаемой нами) зависимости регуляторных влияний мелатонина от уровня монооксида азота в тканях при ишемии висцеральных органов. Возможность взаимодействия (комплексообразования) С-терминального домена МТ1-рецепторов мелатонина с нейрональной NO-синтазой была предсказана еще в 1997 г Stricker et al. после скрининга 13 миллионов аминокислотных последовательностей белков и затем была подтверждена в прямых экспериментах [1,2].

Принимая во внимание значительное сходство в свойствах мелатонина и монооксида азота (отсутствие запасания, кратковременность паракринных эффектов, липофильность, мощное вазодилатационное действие, способность угнетать секрецию тропных гормонов гипофиза, цитопротекторные и антистрессорные свойства и др.) актуальным является исследование причастности NO к процессам мелатониновой регуляции функций [3].

Целью работы являлось установление роли мелатонина в процессах NO-ергической регуляции активности спинальных интернейронов, вовлеченных в формирование сосудистого

тонуса у крыс в норме и при моделировании ишемического поражения тканей тонкого кишечника.

Острые опыты выполнены на 35 крысах (250-350 г), внутрибрюшинно наркотизированных смесью уретана (500 мг/кг) и нембутала (30 мг/кг). Сформированы 4 группы: контрольная (n=9) включала животных, которым выполнялась окклюзия брыжеечной артерии без введения влиятелей; группа животных, которым до моделирования гипоксии (за 60 мин.) внутрибрюшинно вводили мелатонин (10 мг/кг; n=10); группа животных, которым пред окклюзией артерии (за 60 мин.) внутрибрюшинно вводили L-NNA (10 мкг/кг; n=7); группа животных, которым до пережатия сосуда вводили ингибитор синтазы NO и мелатонин в тех же дозах (n=9). Для моделирования гипоксии кишечника выполняли окклюзию брыжеечной артерии на протяжении 60 мин. Для регистрации нейрограмм использовалась стандартная электрофизиологическая установка, анализ сигналов выполняли с помощью программы “Inputwin”, разработанной в ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси». Статистический анализ данных проводился с использованием t-критерия Стьюдента для малых выборок. Данные считались достоверными при $p<0,05$.

Окклюзия брыжеечной артерии приводила к усилению симпатической эфферентной импульсации (СЭИ) в соседних (по отношению к ишемизированному) участках тонкой кишки. В контрольной серии опытов СЭИ брыжеечного нерва поднималась по частоте до 74,2±2,3 имп/с при уровне фона 39,4±2,4 имп/с ($p<0,001$) на протяжении всего периода ишемии. В течение последующих 40-60 мин. активность брыжеечного нерва восстанавливалась до уровня фона.

Если в начале опыта внутрибрюшинно вводился раствор мелатонина, СЭИ в брыжеечном нерве увеличивалась до 60,9±4,5 имп/с ($p<0,05$) к 60-й минуте регистрации. Окклюзия брыжеечного сосуда в этих условиях не вызывала достоверного подъема СЭИ.

В третьей серии опытов пред моделированием гипоксии (за 60 мин.) вводили L-NNA. Тоническая СЭИ увеличивалась после введения ингибитора от 39,9±3,1 имп/с до 76,2±2,4 имп/с

(p<0,05). Окклюзия брыжеечной артерии приводила к дополнительному росту СЭИ брыжеечного нерва до 85,1±5,8 имп/с. После восстановления кровотока отмечалось постепенное уменьшение частоты импульсации, которая, тем не менее, не достигала фонового уровня, вплоть до 60–90 мин. после начала реперфузии.

Эксперименты с ишемией петли тощей кишки, выполненные через 60 мин. после внутрибрюшинного введения мелатонина и L-NNA, сопровождалась активацией эфферентных симпатических волокон. Рост частоты импульсации брыжеечного нерва в условиях окклюзии кишечной артерии после предварительной инъекцией ингибитора NO и мелатонина достигал 83,4±3,8 имп/с (p<0,05).

Таким образом, гипоксия/реперфузия тканей тонкого кишечника оказывает выраженный симпатовозбуждающий эффект. Обнаружено, что предварительное введение мелатонина сдерживает рост симпатических ответов, вызванных гипоксией. На фоне действия ингибитора NO-синтазы СЭИ при ишемии тканей кишки несколько усиливалась. При этом симпатоингибирующее влияние мелатонина не выявлялось. Полученные данные свидетельствуют о важной роли эндогенного монооксида азота в реализации ответов симпатической системы на повреждающее влияние ишемии, а также в реализации защитных эффектов мелатонина.

Работа выполнена по гранту БРФФИ № Б11К-107.

**Литература:**

1. Stricker N.L., Christopherson K.S. et al. PDZ domain of neuronal nitric oxide synthase recognizes novel C-terminal peptide sequences // Nat. Biotechnol. – 1997. – Vol. 15. – P. 336–342.
2. Maurice P., Daulat A.M. et al. A generic approach for the purification of signaling complexes that specifically interact with the carboxyl-terminal domain of G protein-coupled receptors // Mol. Cell Proteomics. – 2008. – Vol. 7 – P. 1556–1569.
3. Paulis L., Pechanova O., Zicha J. et al. Melatonin interactions with blood pressure and vascular function during L-NAME-induced hypertension // J. Pineal. Res. – 2010. – Vol. 48. – P. 102–108.

# РАЗРАБОТКА НОВОГО МЕТОДИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ПО ИНТЕГРАЛЬНЫМ НЕИНВАЗИВНЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОБУЧАЕМОЙ МУЛЬТИСЕНСОРНОЙ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЙ АНАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ «ЭЛЕКТРОННЫЙ ЯЗЫК»

***Л.П. Кислякова, Ю.Я. Кисляков, А.Ю. Зайцева***
Институт аналитического приборостроения Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Состояние здоровья и работоспособность населения во многом зависят от качества индивидуальной диагностики состояния организма и систем энергетического и пластического метаболизма, связанных с транспортом $O_2$, образованием активных форм $O_2$, перекисей, продуктов перекисного окисления липидов, свободных радикалов, нитритов, окислов азота и других диагностически значимых показателей.

Существующие аналитические приборы позволяют измерять в биосредах определенные вещества, используя сложные процедуры пробоподготовки, дорогостоящие реактивы, высокие затраты времени при недостаточно высоком качестве измерений в связи с не идеальной селективностью сенсоров, возможности повышения которой для любого из существующих видов сенсоров практически исчерпаны (Власов и др., 2008). Для решения проблем экспресс-анализа многокомпонентных жидких сред в последние 15 лет разрабатываются и используются мультисенсорные нейроподобные системы типа «электронный язык», содержащие вместо высокоселективных электродов комплект полиселективных сенсоров, каждый из которых имеет высокую чувствительность к основному определяемому и дополнительную к ряду других компонентов данной среды. Применение этого опыта для разработки нового поколения аппаратурных и методических средств диагностики состояния организма и его основных систем жизнеобеспечения на основе неинвазивного экспресс-контроля параметров его биосред с применением обучаемой мультисенсорной аналитической

системы весьма актуально.

Цель настоящей работы – разработка нового аппаратурно-методического подхода к неинвазивной экспресс-диагностике состояния здоровья и работоспо-собности человека по интегральным показателям энергетического и пластического метаболизма в конденсате выдыхаемого воздуха на основе создания обучаемой электрохимической мультисенсорной диагностической системы, позволяющей формировать экспериментально полученные «образы» функционального состояния исследуемого организма или функциональной системы.

Важные особенности новых методов многопараметрического анализа: 1) использование массива полиселективных сенсоров с высокой воспроизводимостью показаний и перекрестной чувствительностью к различным группам значимых химических компонентов исследуемой среды, которые контролируются по соответствующим модельным растворам, 2) оценка результатов измерений с применением методов распознавания образов, обработки больших массивов многомерной информации и математических моделей искусственных нейронных сетей.

Обучаемая электрохимическая мультисенсорная аналитическая система состоит из 4-х модулей: пробоподготовки, сенсорного, микропроцессорного измерительного и модуля информационного анализа.

Модуль пробоподготовки включает: 1) разработанный вариант устройства для сбора конденсата выдыхаемого воздуха в течение 15-20 мин., 2) устройство, обеспечивающее его термостатирование, однородность и подачу к сенсорам.

Сенсорный модуль представлен массивом (комплектом) потенциометрических полиселективных электродов. Каждый из них при контакте с исследуемой пробой генерирует относительно опорного потенциала электрода сравнения (хлорсеребряный электрод второго рода, аналог ЭСЛ-1М3) выходной сигнал – ЭДС электродной ячейки, являющийся интегральным показателем действия двух факторов: 1) его чувствительности к концентрации основного определяемого им компонента и ряда других

компонентов исследуемой среды и 2) реальных концентраций присутствующих в данной среде компонентов. Совокупность интегральных выходных сигналов от каждого измерительного электрода в исследуемой среде позволяет сформировать ее «образ» в виде композиции электродных потенциалов. При этом каждый измерительный электрод имеет собственные индивидуальные воспроизводимые характеристики селективности и чувствительности к ряду компонентов жидкой среды: разнообразным ионам ($Na^+$, $K^+$, $Ca^{2+}$, $Mg^+$, $Cl^-$, $NO_3^-$, $NH_4^+$, $F^-$, $H^+$, $OH^-$ и др.), органическим структурным и функциональным компонентам клеток и биосред, промежуточным и конечным продуктам обмена веществ, окислительного стресса, ксенобиотикам и др. Состав и количество измерительных электродов подбирается с учетом их эффективности для контроля основных диагностически значимых компонентов жидких сред организма.

Микропроцессорный измерительный модуль с коммутирующим устройством обеспечивает высокоточное измерение величины ЭДС (в диапазоне $\pm$4,0 В с допускаемой погрешностью $\pm$0,05 мВ) и передачу всех результатов измерений в виде композиции электродных потенциалов в информационный модуль.

Модуль информационного анализа содержит комплект методик обработки получаемых данных, обучения системы и распознавания многомерных «образов», формируемых в виде композиции индивидуальных значений ЭДС используемых электродов. Результаты статистически обрабатываются, отображаются и сохраняются в виде матриц состояний.

Экспериментальные исследования были направлены на демонстрацию возможности экспериментального получения с помощью созданной установки «образов» диагностируемого испытуемого в различающихся состояниях – нормальное и в период заболевания бронхитом (таблица 1).

Таблица 1 – Значения показателей массива полиселективных электродов у испытуемого до и в период заболевания бронхитом

| Исследуемые состояния организма | Интегральные значения ЭДС полиселективных электродных систем в конденсате выдыхаемого воздуха с основным определяемым ионом (n = 4) | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $H^+ \ldots x_1$ | $Na^+ \ldots x_2$ | $K^+ \ldots x_3$ | $Ca^{++} \ldots x_4$ | $F^- \ldots x_5$ | $NO_3^- \ldots x_6$ | $Cl^- \ldots x_7$ |
| нормальное | -24,9<br>+3,4 | 36,6<br>+1,3 | 74,1<br>+3,4 | 69,3<br>+10,2 | 258,5<br>+28,9 | 315,8<br>+5,4 | 198,8<br>+7,2 |
| в период бронхита | -34,8<br>+6,1<br>+28 % | 72,1<br>+13,3<br>+97 % | 105,3<br>+16,9<br>+42 % | 44,1<br>+5,1<br>-36 % | 301,7<br>+6,6<br>+17% | 282,6<br>+10,6<br>-10 % | 157,1<br>+11,8<br>-21 % |

Из приведенных данных (табл. 1) видно, что «образ» нормального состояния (в виде композиции ЭДС от 7 электродных систем) отличается от «образа» в период бронхита, что подтверждено статистически значимыми различиями показаний всех использованных электродных систем в исследованных состояниях человека.

## МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА В1 В ПЕЧЕНИ И КРОВИ МЫШЕЙ ПРИ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

***Т.В. Клюка, Т.А. Лучко, Е.А. Макар, И.М. Русина, А.Ф. Макарчиков***

Гродненский государственный аграрный университет, Гродно, Беларусь

Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Гродно, Беларусь

Тканевая гипоксия характеризуется развитием комплекса метаболических и функциональных нарушений, являющихся следствием недостатка энергии. Возникающие при этом адаптационные реакции направлены на устранение энергетического дефицита, главным образом, за счет усиленного синтеза АТФ в процессе гликолиза. Хорошо известно, что в регуляции энергетического обмена клетки ключевую роль играют ТДФ-зависимые ферментные системы митохондрий – пируват- и

оксоглутарат-дегидрогеназные комплексы; сравнительно недавно были также получены данные, указывающие на связь метаболизма тиаминтрифосфата (ТТФ) и глюкозы [1]. Исходя из этого, есть основания предполагать, что производные тиамина могут участвовать в молекулярных механизмах краткосрочной адаптации при гипоксии. Наряду с ТДФ и ТТФ в клетках млекопитающих образуются тиаминмонофосфат (ТМФ), аденилированные ТДФ и ТТФ, функции которых в настоящее время неизвестны; все эти соединения вместе с ферментами их биосинтеза и деградации составляют систему метаболизма витамина $B_1$. Цель настоящей работы заключалась в изучении действия гиперкапнической гипоксии на метаболизм витамина $B_1$ в печени мышей; в этой же модели нами исследовано содержание тиамина и его фосфорилированных производных в крови.

Эксперимент проводили на белых мышах массой 24-25 г (две группы по 6 животных). Для моделирования гипоксии животные опытной группы сажались на 60-70 мин. в плотно закрытые стеклянные банки объемом 0,45 л. Концентрацию лактата в крови определяли ферментативным методом с помощью лактатдегидрогеназы [2], содержание тиамина и его фосфорилированных производных в печени и крови – методом обращенно-фазовой ион-парной ВЭЖХ [3]. Активность растворимой ТТФазы печени регистрировали при pH 9,0 по скорости образования ТДФ, ТДФазная и ТМФазная активности измерялись, соответственно, при pH 9,0 и 6,5 по образованию неорганического фосфата, количество которого определяли методом Сапру с соавт. [4].

О развитии гипоксии судили по внешнему виду животных и уровню лактата в крови. У контрольных мышей концентрация лактата составляла 2,04 ± 0,12 мкмоль/л. У животных опытной группы к концу эксперимента наблюдались признаки умеренной гипоксии: малоподвижность, вялость, глубокое дыхание; концентрация молочной кислоты в их крови выросла до 3,14 ± 0,20 мкмоль/л ($P < 0,001$).

Результаты исследований показали, что между контрольной и опытной группами нет достоверных различий по содержанию (нмоль/г влажной ткани) в печени тиамина (К = 0,71 ± 0,13, О =

0,99 ± 0,17 ), ТМФ (К = 4,24 ± 0,73, О = 3,61 ± 0,83), ТДФ (К = 23,65 ± 4,49, О = 26,99 ± 5,69) и ТТФ (К = 0,008 ± 0,002, О = 0,010 ± 0,005). Точно так же не наблюдалось существенных различий в активности ферментов печени, участвующих в метаболизме тиаминфосфатов – растворимой ТТФазы и мембранно-ассоциированных ТДФазы и ТМФазы.

В то же время, в цельной крови мышей с гипоксией выявлен достоверный подъем уровней тиамина (с 153,4±9,2 до 197,0±13,5 нмоль/л, P<0,05) и ТМФ (с 222,2±13,8 до 487,0±113,3 нмоль/л, P<0,05); концентрация ТДФ при этом оставалась неизменной (833,7±46,2 нмоль/л у контрольных животных, 821,1±54,2 нмоль/л – в опытной группе). Общее содержание витамина В1 (тиамин + ТМФ + ТДФ) в крови мышей опытной группы достоверно увеличилось на 24,5% (с 1,209±0,065 до 1,505±0,141 мкмоль/л, P<0,05).

Поскольку тиамин и ТМФ являются транспортными формами витамина $B_1$ в сыворотке крови, повышение их концентраций на фоне неизменного количества ТДФ, находящегося исключительно в форменных элементах, указывает на мобилизацию витамина $B_1$ из других органов и тканей. В таком случае физиологическое значение выброса ТМФ и тиамина в кровь может состоять в перераспределении витамина $B_1$ в организме в ответ на развитие общей гипоксии, т.е. вполне вероятным кажется участие системы метаболизма витамина $B_1$ в первой стадии стресс-реакции, когда имеет место мобилизация ресурсов в пользу срочной адаптации.

Полученные результаты, на наш взгляд, открывают новые перспективы исследований роли витамина $B_1$ в координации и регуляции функций различных органов и систем организма. Кроме того, применение тиамина может оказаться полезным для коррекции гипоксических состояний.

**Литература:**

1. Макарчиков А.Ф. Тиаминтрифосфат: новый взгляд на некоферментную функцию витамина $B_1$. – Минск: Белорусская наука. – 2008. – 433 с.
2. Практикум по биохимии: учеб. пособие. Под ред.

С.Е. Северина, Г.А. Соловьевой. – М.: Изд-во МГУ.– 1989. – 509 с.
3. Bettendorff L. et al. Determination of thiamin and its phosphate esters in cultured neurons and astrocytes using an ion-pair reversed-phase high-performance liquid chromatographic method // Anal. Biochem. – 1991. – Vol. 198. – P. 52–59.
4. Sapru M.K., Geetha H., Taranath S.K. A single reagent method of phosphate estimation in phosphatase(s) assay // Ind. J. Biochem. Biophys. – 1987. – Vol. 24. – P. 340–343.

## ПОТЕНЦИРОВАНИЕ КОРОНАРОРАСШИРЯЮЩЕГО ОТВЕТА НА БРАДИКИНИН ПОД ВЛИЯНИЕМ КСАНТИНОКСИДАЗНОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ИЗОЛИРОВАННОМ СЕРДЦЕ МОРСКОЙ СВИНКИ

***В.И. Козловский***
Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Известно, что активные формы кислорода (АФК), в частности, супероксид анион, инактивируют монооксид азота (NO) и способствуют, тем самым, нарушению фукционирования эндотелиальной L-аргинин-NO системы [2]. В то же время недостаточно изучено влияние острых эпизодов окислительного стресса, которые могут иметь место, например, при ишемии-реперфузии, на эндотелий-зависимую вазодилатацию. Для моделирования острого окислительного стресса была использована широко известная модель взаимодействия ксантина и ксантиноксидазы (КО), результатом которого является генерация супероксид аниона [1]. Целью исследования явилось изучение влияния ксантиноксидазного окислительного стресса на эндотелий-зависимую коронарную вазодилатацию в изолированном сердце морской свинки.

Исследования выполнены на изолированном сердце морской свинки, перфузируемом ретроградно через аорту раствором Кребса-Хензелайта под постоянным давлением

60 мм рт. ст. по методу Лангендорфа [3]. Окислительный стресс моделировался инфузией КО (0,01 ЕД/мин, 30 мин.) в сердце, перфузируемое раствором Кребса, содержашим ксантин (5·10-4 М). Эндотелий-зависимая коронарная вазодилатация оценивалась по коронарорасширяющим ответам на ацетилхолин и брадикинин. Указанные соединения, а также эндотелий-независимый вазодилататор S-нитрозопеницилламин (SNAP) вводились болюсно до и после инфузии ксантиноксидазы.

Установлено, что инфузия КО способствовала потенцированию коронарной вазодилатации, вызванной брадикинином, и в то же время уменьшала коронарорасширяющий ответ на ацетилхолин (табл.1).

Таблица 1 – Влияние инфузии КО (0,01 ЕД/мин, 30 мин.) в перфузионный раствор Кребса, содержащий ксантин (5·10-4 М) на коронарорасширяющие ответы в изолированном сердце морской свинки – M±S или Me (25%; 75%)

| Соединение | Доза (М) | Прирост коронарного потока (мл/мин) | |
|---|---|---|---|
| | | до инфузии КО | после инфузии КО |
| брадикинин | 3·10-13 (n=10) | 0,71 (0,62;1,22) | 3,03 (1,97;3,60); p=0,0051* |
| | 10-12 (n=9) | 3,82±1,79 | 7,82±2,85; p=0,0077* |
| | 3·10-12 (n=7) | 8,01±3,65 | 10,95±4,13; p=0,0180* |
| ацетилхолин | 10-10 (n=8) | 5,01±1,53 | 4,19±1,44; p=0,0117* |
| | 3·10-10 (n=7) | 9,05±2,86 | 6,51±2,00; p=0,0180* |
| SNAP | 10-10 (n=5) | 4,47 (2,50;5,89) | 2,68 (2,23;4,97); p=0,0796 |

Примечание: p – вероятность нулевой гипотезы при сравнении данных, полученных до и после инфузии КО (критерий Вилкоксона), * – статистически достоверное различие между группами (p<0,05)

В условиях ингибирования NO-синтазы метиловым эфиром L-NG-нитроаргинина (L-NAME, 10-4 М) и циклооксигеназы индометацином (5 · 10-6 М) также отмечалось потенцирование коронарной вазодилатации, вызванной брадикинином, причём степень потенцирования была выше в сравнении с экспериментами без ингибиторов (табл. 2). Это свидетельствует о

том, что данный феномен обусловлен активацией NO- и простациклин-независимого компонента коронарорасширяющего ответа на брадикинин.

Добавление в перфузионный раствор энзимов, инактивирующих АФК – супероксид дисмутазы (100 ЕД/мл) и каталазы (3000 ЕД/мл) – уменьшало степень потенцирования коронарорасширяющего ответа на брадикинин после инфузии КО. Это подтверждает роль АФК в механизме развития данного феномена.

Таблица 2 – Влияние инфузии КО в перфузионный раствор Кребса, содержаший ксантин, на коронарорасширяющие реакции, вызванные брадикинином и ацетилхолином в присутствии L-NAME и индометацина в изолированном сердце морской свинки – Me (25%; 75%)

| Соединение | Доза (М) | Прирост коронарного потока (мл/мин) | |
|---|---|---|---|
| | | до инфузии ксантиноксидазы | после инфузии ксантиноксидазы |
| брадикинин (n=6) | 3·10-13 | 0,22 (0,15;0,57) | 2,07 (1,09;3,73); p=0,0277* |
| | 10-12 | 1,56 (1,35;1,88) | 6,95 (5,24;8,66); p=0,0277* |
| | 3·10-12 | 2,99 (1,97;3,73) | 9,80 (7,24;11,83); p=0,0277* |
| ацетилхолин (n=5) | 10-10 | 3,50 (3,36;3,72) | 4,12 (3,77;5,12); p=0,3452 |
| | 3·10-10 | 5,21 (4,25;5,36) | 8,90 (6,91;9,74); p=0,0431* |

Примечание: p – вероятность нулевой гипотезы при сравнении данных, полученных до и после инфузии КО (критерий Вилкоксона), * – статистически достоверное различие между группами (p<0,05)

Таким образом, окислительный стресс, вызванный взаимодействием ксантина и ксантиноксидазы, потенцирует эндотелий-зависимый коронарорасширяющий ответ на брадикинин. Данный феномен связан с активацией NO- и простациклин-независимых механизмов.

## Литература:

1. Bullough, D.A., Potter S., Fox M.H., et al. Acadesine prevents oxidant-induced damage in the isolated guinea pig heart // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1993. – Vol. 266, № 2. – P. 666-672.
2. Gryglewski R.J., Palmer R.M., Moncada S. Superoxide anion is

involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor // Nature. – 1986. – Vol. 320. – P. 454-456.
3. Kozlovski V.I., Chlopicki S., Gryglewski R.J. Effects of two beta-3 agonists, CGP 12177A and BRL 37344, on coronary flow and contractility in isolated guinea pig heart // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2003. – Vol. 41, № 5. – P. 706 – 713.

## ВЛИЯНИЕ ГОМОЦИСТЕИНА НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ «ПОЛ-АОЗ» ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ У ДЕТЕЙ

***Е.А. Конюх***
Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

В патогенезе развития гломерулонефрита важную роль играет нарушение состояния биологических мембран и процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) (Капелько В.И., 2003; Аронов Д.Н., 2004). Одним из факторов, способствующих усилению ПОЛ, является гомоцистеин (ГЦ) (Tyagi N., 2006). Основное патогенное действие свободных радикалов кислорода в митохондиях заключается в окислении и модификации оснований и ферментов, участвующих в репарации. Как оказалось, в этом же заключается и одно из основных повреждающих действий ГЦ (Hegde M.L., 2010; Duthie S.J., 2010).

Цель: определить влияние гомоцистеина на состояние системы «ПОЛ-АОЗ» у детей с острым и хроническим гломерулонефритом.

Обследованы 23 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет с острыми и хроническими гломерулонефритами, находившихся в соматическом отделении УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница». Пациенты были разделены на 2 группы: I группа (n=12) – дети с острым гломерулонефритом (ОГН), II группа (n=11) – с хроническим гломерулонефритом (ХГН). Группу сравнения составили 10 практически здоровых детей.

Об интенсивности процессов ПОЛ судили по уровню первичных (диеновых коньюгатов (ДК)) и вторичных

(малонового диальдегида (МДА)) продуктов в плазме крови и в эритроцитах. Содержание компонентов АОЗ оценивали по содержанию α-токоферола и активности каталазы. Уровень ГЦ в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов непараметрической статистики.

Уровень ДК в эритроцитах пациентов с ОГН составил 8,52 (8,16-18,24) Ед/мл, с ХГН – 7,44 (3,6-21,96) Ед/мл, что значительно выше, чем в группе сравнения, где он был на уровне 2,4 (1,8-3,6) Ед/мл (p=0,0006 и p=0,017, соответственно). При сравнительном анализе отмечалось отсутствие достоверной разницы в содержании ДК эритроцитов у больных I и II групп (p=0,53). Анализ уровня ДК в плазме крови показал, что их содержание в I группе было 1,42 (0,94-2,24) Ед/мл, что достоверно не отличалось от этого показателя у практически здоровых детей (p>0,05), где он составил 1,3 (1,1-1,45) Ед/мл. Уровень первичных продуктов ПОЛ во II группе был значительно выше, чем в группе сравнения (p=0,017) и составил 1,76 (1,24–2,42) Ед/мл. Содержание ДК в плазме пациентов с ОГН и ХГН достоверно не различалось (p=0,37).

Содержание МДА в эритроцитах у пациентов I группы составило 11,31 (7,63–23,69) мкмоль/л, II группы – 11,84 (7,63-18,94) мкмоль/л, группы сравнения – 9,35 (7,75-10,26) мкмоль/л. Отмечается тенденция к повышению уровня МДА эритроцитов у пациентов с ХГН (p=0,037) по сравнению со здоровыми детьми, достоверной разницы при сравнении между I и II группами выявлено не было (p=0,84). Содержание МДА в плазме у детей I группы составляло 1,73 (1,24-4,2) мкмоль/л, что значительно выше, чем в группе сравнения (1,27 (0,99-1,39) мкмоль/л, p=0,038). Во II группе МДА в плазме не отличался от аналогичного показателя у детей группы сравнения (1,48 (0,92-1,76) мкмоль/л, p=0,31).

Уровень витамина Е в эритроцитах при ОГН составлял 0,53 (0,28-0,99) мкмоль/л, что ниже, чем в группе сравнения, где он был 1,02 (0,92-1,27) мкмоль/л (p=0,047). При ХГН его уровень был 1,21 (0,73-1,48) мкмоль/л, что достоверно выше, чем при

ОГН (U=29,0, p=0,023) и статистически не отличался от аналогичного показателя у детей группы сравнения (p=0,48). Был определен уровень витамина Е в плазме крови у детей с ОГН и ХГН. В I группе концентрация витамина Е была 6,11 (1,48-10,13) мкмоль/л, во II группе – 9,36 (1,88-10,04) мкмоль/л (U=39,0, p=0,48), в группе сравнения – 9,96 (9,02-10,96) мкмоль/л. При сравнительном анализе содержания витамина Е у практически здоровых детей и пациентов I и II групп выявлено значительное снижение его уровня при остром течении заболевания (p=0,028) и отсутствие достоверных различий при хроническом процессе (p=0,18).

Активность каталазы эритроцитов при ОГН составила 24,75 (21,33-29,79) моль $H_2O_2$/мин/г Hb, что достоверно не отличается от ее активности при ХГН – 25,02 (23,28-27,18) ммоль $H_2O_2$/мин/г Hb (p=0,67). Уровень каталазы при ОГН и ХГН статистически не отличался от аналогичного показателя у детей группы сравнения, где он был 27,77 (24,3-29,16) ммоль $H_2O_2$/мин/г Hb (p=0,32 и p=0,31, соответственно).

Был определен уровень ГЦ в группах детей. В зависимости от уровня ГЦ пациенты в группах были разделены следующим образом: содержание ГЦ до 10 мкмоль/л и более 10 мкмоль/л. При остром течении процесса при уровне ГЦ <10 мкмоль/л содержание МДА в эритроцитах составляло 23,69 (10,78-27,09) мкмоль/л, при концентрации ГЦ >10 мкмоль/л – достоверно снижалось и составляло 6,84 (6,05-8,42) мкмоль/л (p=0,018). Статистически значимых изменений уровня других показателей системы ПОЛ выявлено не было. При ХГН при повышении уровня ГЦ выше 10 мкмоль/л отмечалось некоторое увеличение концентрации ДК и МДА в эритроцитах, однако статистически достоверной разницы мы не выявили (p=0,20 и p=0,20, соответственно). Уровень этих показателей в плазме практически не изменился (p=1,0 и p=0,86, соответственно).

Проведена оценка состояния системы АОЗ при разном уровне гомоцистеинемии. Данные содержания витамина Е в эритроцитах и плазме крови, а также активность каталазы указывали на отсутствие значительных различий в I и II группах (p>0,05).

Таким образом, течение ОГН сопровождается активацией процессов ПОЛ и снижением АОЗ. При ХГН выявлено увеличение концентрации ДК в плазме и эритроцитах крови. Содержание витамина Е и каталазы не отличалось от группы сравнения. При остром гломерулонефрите отмечается снижение МДА в эритроцитах по мере повышения содержания гомоцистеина плазмы крови. Влияния уровня ГЦ на содержание других компонентов системы «ПОЛ-АОЗ» при ОГН и ХГН выявлено не было.

## МЕТОДЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ГОЛОВНОГО МОЗГА

***П.М. Королёв***

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

В научной литературе выдвинута гипотеза о патогенетической роли окислительного стресса (ОС) в повреждении клеток головного мозга и развитии многих заболеваний центральной нервной системы, таких как нейродегенеративные заболевания (болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона, Вильсона–Коновалова и др.), ишемические и реперфузионные повреждения мозга, атеросклероз, а также процессы адаптации и старения. В этой связи разработка новых моделей, более точно имитирущих свободнорадикальные патологии мозга, является актуальной проблемой и дает возможность исследователям всесторонне изучать последствия ОС, а также разрабатывать методы профилактики и коррекции последствий указанного патологического состояния.

Цель исследования: дать краткий обзор источников научной информации, содержащих описание методов моделирования ОС головного мозга, широко использущихся в экспериментальной практике в настоящее время.

В результате проведенного исследования установлено, что для изучения механизмов ОС головного мозга in vivo

используются модели различной сложности, в которых ОС вызывают с помощью радикал-продуцирующих агентов и нейротоксинов, ингибиторов дыхательной цепи митохондрий, продуктов перекисного окисления липидов и тяжелых металлов, подавления тканевой системы антиоксидантной защиты, ишемии/реперфузии головного мозга. В последние годы для достижения указанной цели все чаще используются животные с направленно модифицированным генотипом (трансгенные животные). Применение указанных моделей обеспечило понимание молекулярных основ ОС в центральной нервной системе [5].

Разработана оригинальная модель пренатальной гипергомоцистеинемии, позволяющая оценить влияние окислительного стресса на формирование мозга и обучаемость животных. Показано, что внесенный в пищевой рацион беременных крыс метионин (1 г/кг массы тела) вызывает гипергомоцистеинемию и приводит к формированию стойкого ОС в мозгу их потомства. Рожденные животные характеризуются меньшей массой тела, дефицитом супероксиддисмутазы в мозгу, повышенной склонностью нейронов к гибели и десенситизацией NMDA-рецепторов. Эти факторы сочетаются с ухудшением когнитивных способностей, оцениваемых в тесте Морриса [2].

Имеется большое количество экспериментальных моделей ишемии головного мозга, которые различаются как видами животных, так и методами нарушения кровотока. Наиболее часто для изучения ОС ишемизированного мозга используются крысы и монгольские песчанки, у которых нарушение кровоснабжения мозга вызывают 2-, 3- или 4-сосудистой окклюзией, что сопровождается стойкими окислительными повреждениями нейронов, подавлением тканевой системы антиоксидантной защиты и развитием выраженного неврологического дефицита [4].

Разработана экспериментальная модель окислительного стресса, сочетающая влияние последствий 3-сосудистой ишемии головного мозга крыс и повышенного уровня гомоцистеина в кровяном русле [1].

Известны экспериментальные модели ОС мозга,

создаваемые комбинацией ишемического (гипоксического) повреждения и действия нейротоксина – 3-нитропропионовой кислоты, которая вызывает нарушения энергетического обмена в мозге крыс. По ряду параметров такие комбинированные модели ОС в большей степени приближены к ситуациям, возникающим при нейродегенеративных заболеваниях человека, что позволяет выявить и сопоставить как неврологические, так и биохимические нарушения у животных [3].

На основании изложенного материала можно сделать вывод о том, что в настоящее время в экспериментальной практике наиболее часто применяются комбинированные модели ОС головного мозга.

Приведенная в работе информация будет полезна для специалистов, изучающих заболевания, ассоциированные с присутствием свободных радикалов.

**Литература:**


1. Добротворская И.С., Федорова Т.Н., Доброта Д., Березов Т.Т. Характеристика окислительного стресса в условиях экспериментальной ишемии мозга крыс, отягощенной гипергомоцистеинемией // Нейрохимия. – 2011. – Т. 28, № 1. – С. 49-54.
2. Махро А.В., Машкина А.П., Соленая О.А., Трунова О.А., Козина Л.С, Арутюнян А.В., Булыгина Е.Р. Пренатальная гипергомоцистеинемия как модель окислительного стресса мозга // Бюл. эксп. биол. мед. – 2008. – Т. 146, № 7. – С. 37-39.
3. Степанова М.С. Коррекция окислительного стресса мозга с помощью природных и синтетических антиоксидантов: автореф. дисс. канд. биол. наук: 03.00.04. – М., 2009. – 26 с.
4. Федорова Т.Н. Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемического повреждения: дис. д-ра биол. наук: 03.00.04. – М., 2004. – 298 с.
5. Lehtinen M.K., Bonni A. Modeling oxidative stress in the central nervous system // Curr. Mol. Med. – 2006. – Vol. 6, № 8. – P. 871-881.

# РЕГУЛЯЦИЯ ХИНОНАМИ КИСЛОРОДАКТИВИРУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ КЛЕТОК ГЛИОМЫ

***Н.Г. Крылова, Т.А. Кулагова, Г.Н. Семенкова***
Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

Повышенный уровень внеклеточных активных форм кислорода (АФК) является одним из факторов прогрессии, метастазирования и инфильтрирования опухоли в окружающие ткани. Показано, что АФК, продуцируемые как макрофагами и нейтрофилами крови, так и опухолевыми клетками, способствуют накоплению генетических нарушений в клетках; в качестве сигнальных интермедиаторов участвуют в проведении митогенных сигналов; усиливают клеточную подвижность и модифицируют микроокружение опухоли, индуцируя инвазивный рост и ангиогенез. Среди механизмов действия химиотерапевтических препаратов, содержащих в своей структуре хиноидное ядро, выделяют индуцирование внутриклеточной генерации АФК, что приводит к запуску процессов клеточной гибели. Однако при этом может повышаться и внеклеточный уровень АФК, что будет способствовать прогрессии опухоли. В работе [1] было показано, что клетки глиомы крысы линии С6 способны продуцировать внеклеточные супероксидные анион-радикалы ($O_2^{\bullet-}$) при действии менадиона – нафтохинона, обладающего противоопухолевой активностью. Поэтому актуальным является поиск препаратов, которые, наряду с противоопухолевой активностью, будут способствовать снижению внеклеточной генерации АФК. Целью данной работы было изучить влияние длительного воздействия хинонов на способность клеток глиомы к менадиониндуцированной генерации супероксидных анион радикалов.

Менадиониндуцированную генерацию внеклеточных $O_2^{\bullet-}$ клетками глиомы крысы линии С6, культивируемыми с хинонами (менадион, юглон, коэнзимы $Q_0$ и $Q_{10}$) в течение 20 ч, изучали с помощью люцигенин-опосредованного хемилюминесцентного анализа. Внутриклеточная генерация пероксида водорода при

действии хинонов регистрировалась методом флуоресцентного анализа с использованием дихлородигидрофлуоресцеина.

Установлено, что кислородактивирующая способность клеток линии С6 зависит от концентрации и типа действующего хинона. Показано, что коэнзим $Q_0$ ($1\cdot10^{-6}$ и $1\cdot10^{-5}$ моль/л) стимулирует менадиониндуцированную продукцию $O_2^{\bullet-}$ на (70±30)% при действии в течение 20 ч. В то же время, воздействие $1\cdot10^{-6}$–$1\cdot10^{-5}$ моль/л менадиона и юглона, наоборот, приводит к снижению кислородактивирующей способности клеток на (10±6)% и (50±21)%, соответственно. Коэнзим $Q_{10}$ не оказывал влияния на менадиониндуцированную продукцию $O_2^{\bullet-}$. Выявлено, что добавление менадиона, юглона и коэнзима $Q_0$, но не коэнзима $Q_{10}$, к клеткам линии С6 приводит к дозозависимой генерации внутриклеточных АФК. В концентрации $1\cdot10^{-4}$ моль/л наибольший выход АФК наблюдается для менадиона (принят за 100%). Выход АФК при действии $1\cdot10^{-4}$ моль/л юглона и коэнзима $Q_0$ составляет (44±11)% и (61±10)%, соответственно. При этом установлено, что $1\cdot10^{-5}$–$1\cdot10^{-4}$ моль/л менадиона, коэнзима $Q_0$ и юглона оказывают цитотоксический эффект при действии на клетки глиомы в течение 20 ч. При действии хинонов в концентрации $1\cdot10^{-6}$ моль/л в течение 20 ч менадион не оказывал влияния на клеточную пролиферацию, а коэнзим $Q_0$ и юглон незначительно, на (15±7)%, снижали пролиферативную активность клеток без изменения их жизнеспособности.

Помимо участия в редокс-цикле с молекулярным кислородом, хиноны вступают в реакции арилирования. Результатом реакций арилирования может быть модификация функциональной активности ряда белков и истощение пула восстановленного глутатиона в клетке, что значительно изменяет клеточное редокс-состояние. Среди исследуемых хинонов юглон наиболее эффективно участвует в реакциях арилирования, значительно слабее способность к арилированию у менадиона, в то время как коэнзим $Q_0$ преимущественно рассматривается как неарилирующий хинон. С целью выявления роли реакций арилирования в хинониндуцированной модификации кислородактивирующей способности клеток глиомы, смоделировано состояние с низким "истощенным" уровнем

глутатиона с использованием DL-бутионин-(S,R)-сульфоксимина (BSO), ингибитора глутатион-синтазы. Клетки глиомы линии С6 культивировали совместно с $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л BSO и исследуемыми хинонами ($1 \cdot 10^{-6}$ моль/л) в течение 20 ч. Выявлено, что при изменении внутриклеточного пула глутатиона менадиониндуцированная продукция внеклеточных АФК в контрольных образцах и в клетках, инкубированных с менадионом, снижается на (15±7)%. Для клеток, инкубированных с юглоном, добавление ингибитора GSH-синтазы не оказывало влияния на выход супероксидных анион радикалов. В то же время, продукция АФК клетками, инкубированными с коэнзимом $Q_0$, при действии BSO значительно снижается и составляет (63±20)% от контрольного уровня.

Таким образом, хиноны будут проявлять стимулирующее действие на кислородактивирующую способность клеток глиомы при условии развития хинониндуцированного окислительного стресса и нормальном пуле глутатиона, в то время как истощение пула глутатиона будет приводить к подавлению кислородактивирующей способности клеток.

**Литература:**

1. Кулагова Т.А., Семенкова Г.Н., Квачева З.Б., Михаденок М.Н., Корень С.В., Черенкевич С.Н. Индуцированная менадионом генерация активных форм кислорода перевиваемыми клетками С6 глиомы крысы // Доклады НАН Беларуси. – 2007. – Т. 51, № 1. – С. 75-78.

## ВЛИЯНИЕ АДАПТАЦИИ К ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

***В.И. Кузнецов, А.А. Солкин, Н.Н. Белявский***

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь

Разработка новых эффективных методов лечения, реабилитации и профилактики сосудистых заболеваний

головного мозга остается одной из актуальных задач практического здравоохранения. Одним из таких методов, при применении которого происходят благоприятные изменения центральной гемодинамики, развитие устойчивости головного мозга к гипоксии, улучшение кровотока в артериях головного мозга, можно считать интервальную нормобарическую гипокситерапию [1,2].

Цель работы: изучить динамику изменений субъективных клинических симптомов у пациентов с ишемическим инсультом в восстановительном периоде под влиянием интервальной нормобарической гипокситерапии.

Интервальная нормобарическая гипокситерапия (ИНГ) была применена в комплексном лечении наряду с медикаментозной патогенетической терапией (дезагреганты, нейропротекторы, сосудорегулирующие препараты) у 16 пациентов в возрасте от 51,5 до 60,5 лет с ишемическим инсультом в восстановительном периоде (от 3 месяцев до 1 года). Контрольную группу составили 32 пациента в возрасте от 49,0 до 56,5 лет с ишемическим инсультом в восстановительном периоде, получавшие только медикаментозную терапию. Ведущим патогенетическим вариантом ишемического инсульта у всех наблюдаемых пациентов была артериальная гипертензия. Сама процедура ИНГ осуществлялась следующим образом: в положении сидя в течение 5 минут через кислородную маску пациенты вдыхали гипоксическую газовую смесь, содержащую 10-12% кислорода в азоте при нормальном атмосферном давлении. Затем следовал 5-минутный интервал, во время которого пациенты дышали атмосферным воздухом (содержание кислорода 20,9%). Один сеанс ИНГ включал 6 таких циклов дыхания гипоксической газовой смесью. Общее время гипоксического воздействия – 30 минут. Курс лечения состоял из 12-15 сеансов, которые проводили ежедневно. Получение нормобарической гипоксической газовой смеси с регулируемой концентрацией кислорода осуществлялось на мембранной газоразделительной установке волоконного типа фирмы «Био-Нова-204» (г. Москва).

Для количественной оценки выраженности субъективной клинической симптоматики и контроля эффективности лечения,

помимо клинических методов исследования, применялась визуальная аналоговая шкала (ВАШ) (с градацией от 0 до 10 баллов). Нормальность распределения данных проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Данные, имеющие распределение, отличное от нормального, представляли в виде медианы и перцентилей. Сравнение данных до и после лечения проводили с помощью теста Вилкоксона. За уровень статистической значимости принимали $p<0,05$. Статистический анализ выполняли с помощью программы STATISTICA 6.0.

Использование визуальной аналоговой шкалы для оценки субъективных нарушений позволило констатировать достоверное уменьшение выраженности головных болей, головокружения, шаткости при ходьбе, утомляемости у пациентов обеих групп, но наиболее выраженной была положительная динамика у пациентов в группе с ИНГ. Так, в группе пациентов, получавших курс ИНГ, «чувство тяжести в голове» достоверно уменьшалось ($p=0,001$), а в контрольной группе изменений не наблюдалось ($p=0,14$). Отмечено также значительное достоверное уменьшение «ослабления памяти и внимания» в группе пациентов, получавших курс ИНГ ($p=0,03$), в то время как в группе сравнения этот показатель достоверно не улучшался ($p=0,06$). Статистически достоверной динамики изменений оценки нарушений ночного сна у пациентов обеих групп выявлено не было.

Какие-либо побочные реакции у пациентов при проведении курса ги-покситерапии отсутствовали.

Таким образом, использование ИНГ в комплексе с медикаментозными препаратами приводит к более быстрому и существенному регрессу субъективных клинических симптомов у пациентов с ишемическим инсультом в восстановительном периоде.

**Литература:**

1. Кузнецов В.И., Белявский Н.Н. Механизмы терапевтического действия интервальной гипоксической тренировки у больных с транзиторными ишемическими атаками на фоне артериальной гипертензии и церебрального атеросклероза // Прерывистая

нормобарическая гипокситерапия: доклады Международной академии проблем гипоксии: сб. науч. ст.; под ред. Р.Б. Стрелкова. – М.: «Бумажная галерея», 2005. – Т. IV. – С. 48–54.
2. Скворцова В.И. Нейропротективная стратегия ишемического инсульта // Врач. – 2004. – № 6. – С. 26–32.

## ОЦЕНКА КИСЛОРОДАКТИВИРУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

***Т.А. Кулагова, Т.П. Кузьменцова, С.В. Марченко[1], Ю.Г. Шанько[2]***

Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь
[1] Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Минск, Беларусь
[2] РНПЦ неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

Ишемический инсульт (ИИ) является одной из наиболее тяжелых форм цереброваскулярных расстройств мозгового кровообращения. При ИИ воспалительный ответ, помимо ЦНС, наблюдается и на системном уровне в организме. В сыворотке крови пациентов с инсультом зарегистрировано достоверное повышение цитокинов [1]. Активированные цитокинами и другими факторами воспаления фагоциты являются источником активных форм кислорода и хлора (АФКХ), и протеолитических ферментов. В литературе описаны изменения активности фагоцитов у пациентов с ИИ: увеличение адгезивности и интенсивное накопление нейтрофилов в области церебрального инфаркта, увеличение или уменьшение продукции АФКХ в крови [2]. Поскольку степень участия фагоцитов крови в ходе патологического процесса детально не установлена, нами оценена способность нейтрофилов у пациентов с ИИ в динамике острого периода (1-2, 5-7, 14-15 день терапии) генерировать АФКХ при стимуляции адгезией и хемотаксическим пептидом fMLP, а также проведено сравнение параметров, характеризующих кислородактивирующую способность нейтрофилов у больных и здоровых людей.

Нейтрофилы выделяли из периферической крови по стандартной методике. АФКХ регистрировали методом хемилюминесценции (ХЛ) с применением биохемилюминометра БХЛ-1 (Минск, Беларусь). Образование супероксидных анион-радикалов регистрировали методом люцигенинопосредованной ХЛ (ЛюцХЛ). Суммарное количество АФКХ оценивали с помощью люминолопосредованной ХЛ (ЛюмХЛ). Секреторную дегрануляцию определяли по высвобождению МПО из нейтрофилов после их стимуляции адгезией. Активность МПО регистрировали методом ХЛ в присутствии люминола и H2O2.

Установлено, что у пациентов в 1-2 день после ИИ интегральная интенсивность ЛюцХЛ и ЛюмХЛ нейтрофилов, стимулированных адгезией к стеклу и хемотаксическим пептидом fMLP, превышает значения, зарегистрированные в клетках здоровых людей. Увеличение интегральной интенсивности ЛюцХЛ нейтрофилов у пациентов с ИИ свидетельствует о повышенной активности НАДФН-оксидазы – супероксид-генерирующего фермента фагоцитов. Продуцируемые нейтрофилами супероксидные анион-радикалы преобразуются в пероксид водорода, который является субстратом миелопероксидазы (МПО), генерирующей HOCl/OCl–. Зарегистрированное повышение выхода ЛюмХЛ свидетельствует об увеличении вклада МПО в ХЛ нейтрофилов пациентов по сравнению с клетками здоровых людей. Это возможно за счет изменения активности или количества МПО в нейтрофилах. Было показано, что у пациентов в 1–2 день после ИИ выход МПО из клеток происходит более интенсивно, чем у здоровых людей.

В работе проанализирована кислородактивирующая способность нейтрофилов у пациентов с ИИ в остром периоде (1-2, 5-7, 14-15 день) в ходе терапии. Выявлено, что при лечении пациентов средние значения интегральной интенсивности ЛюцХЛ нейтрофилов оставались на постоянном уровне, однако были выше, чем у здоровых людей. Параметры интенсивности ЛюмХЛ, стимулированных адгезией к стеклу нейтрофилов, у пациентов уменьшались на 5-7 день терапии, а к 14-15 дню достигали значений, характерных для здоровых людей. При

стимуляции нейтрофилов хемотаксическим пептидом fMLP также наблюдалось снижение выхода АФКХ при терапии. В ходе лечения пациентов количество секретируемой из клеток МПО уменьшалось, и у большинства пациентов к 14-15 дню достигало контрольных значений. В то же время активность внутриклеточной МПО нейтрофилов у этих больных оставалась повышенной по сравнению с нормой. Поскольку интегральная интенсивность ЛюмХЛ и секреторная дегрануляция снижаются при терапии, можно предположить, что вклад внутриклеточной и секретируемой МПО в генерацию АФКХ нейтрофилами больных изменяется.

Таким образом, можно заключить, что у пациентов с ишемическим инсультом кислородактивирующая способность нейтрофилов выше, чем у здоровых людей, что, вероятно, обусловлено повышенной активностью НАДФН-оксидазы и миелопероксидазы. При лечении пациентов в остром периоде (1-2, 5-7, 14-15 день) способность нейтрофилов генерировать активные формы кислорода и хлора снижается за счет изменения вклада миелопероксидазы в этот процесс.

**Литература:**

1. Бояджян А.С., Аракелова Э.А., Айвазян В.А., Манукян Л.А. Интерлейкины и хемокины при остром ишемическом инсульте, отягощенном и неотягощенном диабетом // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 1. – С.41–45.
2. Alexandrova M L., Bochev P.G., Marcova V.I., Bechev B.G., Popova M.A., Danovska M.P., Simeonova V.K. Changes in phagocyte activity in patients with ischaemic stroke // Luminescence. – 2001. – Vol. 16. – P. 357–365.

# ВЗАИМОСВЯЗЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ФОНДА СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ОСТРОМ ВВЕДЕНИИ ЭТАНОЛА

***М.Н. Курбат, С.Я. Шалесная, Е.М. Дорошенко***
Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Проблема свободнорадикальной патологии, важнейшей характеристикой которой является накопление токсических продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), имеет исключительно важное научное и практическое значение [6]. Процессы свободнорадикального окисления, лежащие в основе метаболизма всех клеток и определяющие адаптивную самостоятельность организма к действию повреждающих факторов, являются не только необходимым звеном жизнедеятельности клетки, но и выступают как универсальный неспецифический механизм развития многих патологических состояний [1,5], в том числе и алкогольной зависимости [8].

При абсолютной этиологической ясности отдельные звенья свободнорадикальной патологии и алкоголизма остаются не раскрытыми, что способствует поддержанию постоянного научного интереса к этой социально важной проблеме.

Для изучения активности процессов окисления липидов в плазме крови при воздействии на организм этанола и уровня серосодержащих аминокислот и их метаболитов (играющих потенциальную роль в качестве компонентов антиоксидантной защиты [7]), путем однократного внутрибрюшинного введения раствора этилового спирта в дозе 1 г/кг и 5 г/кг на белых половозрелых крысах самцах (n=40) была смоделирована модель острой алкогольной интоксикации. Кровь для определения продуктов ПОЛ и аминокислот забиралась через 1 час и 6 часов после инъекции.

Активность свободнорадикальных процессов оценивали по содержанию первичных (диеновые конъюгаты, ДК) и промежуточных (малоновый диальдегид, МДА) продуктов ПОЛ. Уровень ДК определяли на спектрофотометре «СФ-46» по интенсивности УФ-поглощения в области 232-234 нм,

характерного для конъюгированных диеновых структур гидроперекисей липидов [2]. Содержание МДА измеряли спектрофотометрически по насыщенности окраски триметинового комплекса розового цвета на «Solar» PV1251C при длине волны 535 нм [6].

Количественная и качественная идентификация серосодержащих аминокислот и их дериватов проводилась обращенно-фазной хроматографией с предколоночной дериватизацией и детектированием по флуоресценции [3]. Статистическую обработку проводили с помощью методов параметрической статистики для независимых выборок после проверки нормальности выборки и с учетом сравнения дисперсий.

Результаты эксперимента показали, что уровень ДК при острой алкогольной интоксикации снижается ($p<0,05$) только спустя 6 часов после алкоголизации. Причем, эти изменения наблюдаются как при введении этанола 1 г/кг, так и 5 г/кг. В то время как концентрация МДА остается неизменной во всех экспериментальных группах. Содержание аминокислот, имеющих в своем составе атом серы, и их производных отражено в таблице.

Таблица – Содержание серосодержащих аминокислот (мкмоль/л) в плазме крови крыс при острой алкогольной интоксикации (ОАИ)

| Пока-затель | Конт-роль | ОАИ 1 г/кг, 1 час | ОАИ 5 г/кг, 1 час | ОАИ 1 г/кг, 6 час | ОАИ 5 г/кг, 6 час |
|---|---|---|---|---|---|
| CA | 0,44±0,045 | 0,36±0,035 | 1,09±0,344 | 1,15±0,108* | 1,41±0,279* |
| CSA | 0,55±0,053 | 0,61±0,064 | 0,80±0,124 | 0,37±0,140 | 0,41±0,145 |
| Tau | 259,10±12,194 | 249,56±16,386 | 875,90±182,862* | 303,42±10,172* | 1031,17±356,213* |
| Met | 43,92±2,761 | 38,40±3,541 | 29,64±1,750* | 38,33±2,561 | 23,99±1,353* |
| Ctn | 3,22±0,406 | 3,24±0,403 | 2,79±0,316 | 2,72±0,414 | 2,90±0,409 |

Примечание: 1) * – $p<0,05$ по t критерию; 2) CA – цистеиновая кислота, CSA – цистеинсульфиновая кислота, Tau – таурин, Met – метионин, Ctn – цистатионин

Как видно из таблицы, повышение уровня цистеата и таурина, обладающих общепризнанными антиоксидантными свойствами [4] наблюдается в таких же экспериментальных условиях, что и снижение промежуточных (МДА) продуктов ПОЛ. Проведенный корреляционный анализ Пирсона обнаружил тесную прямую взаимосвязь между парами МДА – СА и МДА – Tau при острой интоксикации этанолом в дозе 1 г/кг длительностью 6 часов (r = 0,82 и 0,84, соответственно) и в паре Ctn – MDA (r = 0,97) через 6 часов после однократного поступления алкоголя в дозе 5 г/кг.

Обнаруженные нами метаболические сдвиги и взаимосвязи между различными стадиями ПОЛ и серосодержащими антиоксидантами при однократном поступление этанола в организм как в малых (1 г/кг), так и высоких дозах (5 г/кг), отражает участие вышеуказанных метаболитов в реализации патогенетических звеньев алкоголизма, что подтверждает обоснованность применения соединений, контролирующих свободнорадикальные процессы в комплексной терапии лиц, страдающих различными вариантами алкогольной патологии.

**Литература:**


1. Болдырев А.А. Окислительный стресс и мозг // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т. 7, № 4. – С. 21-28.
2. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33-36.
3. Дорошенко Е.М. и др. Содержание свободных аминокислот в тромбоцитах: взаимоотношения с аминокислотным пулом плазмы крови // Здравоохранение Беларуси, 1994. – № 12. – С. 20-23.
4. Нефедов Л.И. Таурин (биохимия, фармакология, медицинское применение). – Гродно, 1999. – 140 с.
5. Трегубова И.А., Косолапов В.А., Спасов А.А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы // Успехи физиологических наук. – 2012. – Т. 43, № 1. – С. 75-94.
6. Bartosz G. Druga twarz tlenu. – Warszawa: Wydawnictwo naukowe PWN. – 2003. – 447 p.

7. Brosnan J.T., Brosnan M.E. The sulfur-containing amino acids: an overview // J. Nutr. – 2006. – Vol. 136. – P. 1636S-1640S.
8. Das S.K., Vasudevan D.M. Alcohol-induced oxidative stress // Life Sci. – 2007. – Vol. 81, № 3. – P. 177-187.

## ИЗМЕНЕНИЯ В ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЕ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ II СТЕПЕНИ ПОД ВЛИЯНИЕМ КУРСА ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ

***Т.Г. Лакотко, В.И. Шишко, И.Э. Гуляй***
Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

По мнению многих исследователей [1], нарушение в соотношении компонентов прооксидантно-антиоксидантного равновесия является одним из важнейших патогенетических механизмов развития артериальной гипертензии (АГ). Доказано наличие повышенной активации свободнорадикальных процессов окисления липидов и снижения показателей антирадикальной защиты у пациентов с данной патологией [2].

В настоящее время предметом интереса ряда исследователей остается оценка состояния перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3] и влияние на него различных методов лечения. Актуальным представляется использование в лечении АГ немедикаментозных методов лечения, способных положительно влиять на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы. К числу последних относится использование сеансов гипербарической оксигенации (ГБО) в комплексной антигипертензивной терапии АГ.

Цель исследования – изучение состояния прооксидантно-антиоксидантной системы под влиянием гипербарической оксигенации (ГБО) у пациентов с АГ I–II степени.

Исследование выполнялось на базе терапевтического отделения УЗ «ГКБ № 2» г. Гродно. В обследование были включены 48 пациентов с АГ II степени трудоспособного

возраста (от 25 до 55 лет, средний возраст – 42+8 лет), из них женщин было 12 (25%), мужчин – 36 (75%). Части пациентов, наряду с медикаментозной терапией, назначался курс ГБО, состоявший из 6 сеансов по 45 мин. каждый при экспозиции кислорода 1,5 ата. Было выделено 2 группы: 1-я – пациенты с медикаментозной терапией (n=28), 2-я – пациенты, получавшие в комплексной терапии сеансы ГБО (n=22).

Диагноз АГ выставлялся согласно рекомендациям Белорусского научного общества кардиологов 2010 г. и Европейским рекомендациям по изучению АГ 2007 г. Исследования показателей ПОЛ (диеновые конъюгаты (ДК) и малоновый диальдегид (МДА)) и факторов антиоксидантной защиты в плазме крови (витамин Е) и эритроцитарной массе (активность каталазы) выполнялись в лаборатории ЦНИЛ УО «ГрГМУ» до, после, и через 2 месяца курса ГБО. Первичные продукты ПОЛ (ДК) измеряли спектрофотометрически по интенсивности УФ-поглощения после экстракции липидов смесью гептана в изопропиловом спирте в области 232–234 нм [4]. Концентрацию промежуточных продуктов (МДА) оценивали с помощью 2’-тиобарбитуровой кислоты по интенсивности развивающейся окраски на «Solar» PV1251C при длине волны 535 нм. [4]. Содержание витамина Е определяли в верхнем гексановом слое на спектрофлуориметре «Hitachi» F-4010 при λвозб =295 нм и λисп=326 нм. Активность каталазы оценивали спектрофотометрически по количеству H2O2, израсходованной в реакции с молибденовокислым аммонием, при длине волны 410 нм. Обработка материалов осуществлялась с использованием непараметрических методов анализа пакета программ Statistica 6.0. Для сравнения количественных показателей, наблюдаемых в разные моменты времени в одной группе объектов исследования, применяли критерий знаков. Данные в работе представлены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей (Me (25%; 75%)).

При анализе показателей прооксидантно-антиоксидантного равновесия до, после, и через 2 месяца проведенного лечения в группе пациентов с АГ II степени без применения ГБО были получены следующие данные. Под влиянием проводимой медикаментозной терапии спустя 2 месяца наблюдалось

снижение концентрации МДА в плазме крови относительно исходного уровня 1,55 (1,06; 1,76) и 2,04 (1,19; 2,61) мкмоль/л, соответственно ($p<0,05$).

В группе пациентов с АГ II степени, получавших комплексную терапию в сочетании с сеансами ГБО, получены следующие результаты. Спустя 2 месяца после проведенного лечения наблюдалось достоверное снижение уровня МДА в плазме крови относительно исходного уровня 1,48 (1,27; 2,14) и 2,26 (1,69; 3,42) мкмоль/л, соответственно ($p<0,05$), и увеличение активности каталазы в эритроцитах относительно исходного уровня 19,73 (13,41; 22,09) и 18,02 (14,60; 21,96) ммоль H2O2/мин/гHb, соответственно ($p<0,05$).

Применение ГБО в комплексной терапии у пациентов с АГ II степени оказывает положительное влияние на состояние прооксидантно-антиаксидантной системы, заключающееся не только в снижении продуктов ПОЛ, но и в активации антирадикальной защиты.

**Литература:**


1. Нестеров Ю.И., Тепляков А.Т. Возможности коррекции перекисного окисления липидов комбинированной антигипертензивной терапией у больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия [Электронный ресурс]. – 2004. – № 3. – Режим доступа: http://www.consilium-medicum.com/artgyper/article/ 11228/.
2. Ярема Н.И., Рудык Б.И. Липопротеиды и перекисное окисление липидов при гипертонической болезни и проведении гипотензивной терапии // Терапевтический архив. – 1991. – № 8. – С. 144-146.
3. Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Возможности применения бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами у больных артериальной гипертонией // Системные гипертензии [Электронный ресурс]. – 2004. – Т. 6, № 2. – Режим доступа : http://www.consilium-medicum.com/gypertens/ article/10305/.
4. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. – 2-е изд. – Мн.: Беларусь, 2002. – Т. 1. – 465 с.

# ВЗАИМОСВЯЗЬ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ И ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО РАВНОВЕСИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ I–II СТЕПЕНИ

***Т.Г. Лакотко, В.И. Шишко, В.В. Зинчук***
Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Доказано, что у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы наблюдается дисбаланс состояния кислородтранспортной функции (КТФ) крови и кислотно-основного равновесия в сторону метаболического ацидоза [1]. Кроме того, в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии (АГ) важное значение имеет активация продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови [2] и недостаточность антиоксидантной активности.

Цель исследования: установить корреляцию между показателями КТФ крови и прооксидантно-антиоксидантного состояния у пациентов с АГ I–II степени.

На базе терапевтического и кардиологического отделений УЗ «ГКБ № 2» г. Гродно в период с 2009 по 2011 годы были обследованы 109 пациентов с АГ I–II степени (от 26 до 60 лет, средний возраст – 42 + 9 лет), из них женщин – 30 чел. (27,5%), мужчин – 79 чел. (72,5%). Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я – пациенты с АГ I степени (n=61), 2-я – с АГ II степени (n=48).

У всех пациентов в плазме крови исследовали содержание первичных продуктов ПОЛ – диеновых коньюгатов (ДК) и промежуточных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и в эритроцитарной массе, состояние факторов антиоксидантной защиты – в плазме по уровню содержания витамина Е и эритроцитарной массе – по каталазе [3].

Определение КТФ крови выполнялось на микрогазоанализаторе «Syntesis-15» (Instrumentation Laboratory) в ЦНИЛ УО «Гродненский государственный медицинский университет». Определялись следующие показатели КТФ крови:

напряжение кислорода в венозной крови ($pVO_2$), степень оксигенации ($SO_2$), содержание кислорода ($CVO_2$), кислородная емкость (КЕ), концентрация гемоглобина (Hb), а также показатели кислотно-основного состояния: напряжение углекислого газа в венозной крови ($pCO_2$), концентрация водородных ионов (pH), стандартный бикарбонат (SBC), реальный/стандартный недостаток (избыток) буферных оснований (ABE/SBE), концентрация гидробикарбоната ($HCO^{3-}$) и $CO_2$ плазмы крови ($TCO_2$) Сродство гемоглобина к кислороду определяли по показателю p50станд и p50реал [4].

Обработка результатов осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Применялись непараметрические методы статистики: для анализа количественных данных – U-критерий Манна-Уитни, для определения корреляционных связей – коэффициент корреляции Спирмена. Данные в работе представлены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей (Me (25%; 75%)).

При анализе показателей КТФ крови получены следующие данные. У пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й достоверно ниже показатели p50 реал. 26,55 (24,80; 28,35) и 28,9 (27,4; 30,9) мм рт.ст., соответственно ($p<0,005$), ниже pCO2 44,70 (40,05; 47,95) и 51,70 (47,80; 55,60) мм рт.ст., соответственно ($p<0,005$), что свидетельствует о повышенном сродстве гемоглобина к кислороду; ниже концентрация гидрокарбонат-ионов 26,3 (22,4; 29,9) и 28,6 (27,1; 30,6) ммоль/л, соответственно ($p<0,05$), ниже избыток оснований 0,65 (-2,65; 2,75) и 3,10 (1,30; 4,60) ммоль/л, соответственно ($p<0,01$), и концентрация стандартного бикарбоната 24,80 (22,75; 25,80) и 26 (25,20; 27) ммоль/л, соответственно ($p<0,01$), что свидетельствует о тенденции к развитию метаболического ацидоза у данной категории пациентов.

Показатели ПОЛ и антиоксидантной защиты распределились в исследуемых группах следующим образом. У пациентов 2-й группы в сравнении с 1-й достоверно выше значения ДК в плазме крови 16,64 (10,56; 20,64) и 9,48 (5,76; 16,2) Ед/мл, соответственно ($p<0,01$).

Рассчитан коэффициент корреляции Спирмена между

показателями КТФ крови и прооксидантно-антиоксидантного состояния в каждой из групп. У пациентов с АГ I степени была обнаружена положительная умеренной силы связь между показателями p50 станд. и МДА в плазме крови (r=0,39). У пациентов с АГ II степени выявлена положительная умеренной силы связь между показателями p50 реал. и ДК в плазме крови (r=0,44) и МДА эритроцитов (r=0,36), между показателями p50 станд и МДА (r=0,36) и ДК в плазме крови (r=0,39); отрицательная умеренной силы корреляция между показателями Hb и МДА в плазме крови (r=-0,38), между показателями CvO2 и МДА в плазме крови (r=-0,36).

Выводы:

1. Прогрессирование АГ связано со сдвигами в состоянии системы транспорта кислорода и прооксидантно-антиоксидантного равновесия. Это проявляется изменением сродства гемоглобина к кислороду, тенденцией к развитию метаболического ацидоза, увеличением концентрации диеновых коньюгатов в плазме крови.

2. Показатели сродства гемоглобина к кислороду положительно коррелируют с содержанием первичных и вторичных продуктов ПОЛ, показатели количества и насыщения гемоглобина находятся в отрицательной взаимосвязи с концентрацией малонового диальдегида и зависят от степени АГ.

**Литература:**

1. Гацура С.В., Гацура В.В. Проблемы регуляции кислородтранспортной функции крови в кардиологии. – М.: Компания Спутник+, 2005. – 144 с.
2. Нестеров Ю.И., Тепляков А.Т. Возможности коррекции перекисного окисления липидов комбинированной антигипертензивной терапией у больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. – 2004. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.consilium-medicum.com/artgyper/article/ 11228/. – Дата доступа: 14.04.2009.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. – 2-е изд. – Мн.: Беларусь,

2002. – Т. 1. – 465 с.
4. Зинчук В.В., Борисюк М.В., Максимович А.Н. Функциональная система транспорта кислорода: фундаментальные и клинические аспекты. – Гродно, 2003. – 236 с.

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИВИТАМИНОВ, РЫБЬЕГО ЖИРА И ЭНАЛАПРИЛА В КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

***Н.А. Максимович***
Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Установлено, что традиционное лечение вегетативных расстройств, развившихся на фоне высокой отягощенности факторами риска артериальной гипертензии, не восстанавливает зависимую от оксида азота дисфункцию эндотелия у детей [1]. Ранее нами показано, что дисфункция эндотелия у данной категории детей сопровождается снижением в крови уровня α-токоферола, ретинола и стабильных метаболитов оксида азота [NOx] [2].

Цель исследования: определить патогенетическую роль использования поливитаминов, рыбьего жира и эналаприла в коррекции дисфункции эндотелия у детей с вегетативными расстройствами.

Обследовано 220 детей обоего пола в возрасте от 8 до 17 лет. В опытную группу вошли 38 детей с вегетативной и эндотелиальной дисфункцией, находившихся на лечении в соматическом отделении УЗ «Детская областная клиническая больница» г. Гродно. В течение 2-х недель пациенты с вегетативной и эндотелиальной дисфункцией 1-й подгруппы (n=14) на фоне традиционного лечения получали поливитаминный препарат ундевит, 2-й подгруппы (n=10) – препарат рыбьего жира азелликапс, а пациенты 3-й подгруппы с кризовым течением вегетативной дисфункции (n=14) – низкие дозы эналаприла. Контрольную группу составили 182 здоровых

ребенка без признаков дисфункции эндотелия. С целью диагностики дисфункции эндотелия у детей исследовали максимальный прирост пульсового кровотока (ΔПКмакс.) в предплечье в условиях выполнения теста с реактивной гиперемией на реоанализаторе (Реоанализатор 5А-05, Украина) [1,4]. Исследуемые группы и подгруппы детей не отличались по половым, возрастным и массо-ростовым показателям (p>0,05). Ундевит назначали по 1 драже в сутки, азелликапс – по 1 капсуле (0,5 грамма) на 10 кг массы тела в сутки (не более 4-х капсул в день), а эналаприл – в дозе 0,05 мг/кг массы тела в сутки. В плазме крови пациентов изучены уровень продукции оксида азота ([NOx]), содержание естественных антиоксидантов (α-токоферола и ретинола ацетата), а также степень агрегации тромбоцитов с АДФ по общепринятым методикам [1,2]. Полученные результаты обработаны методами непараметрической статистики и представлены в виде медианы показателя (Me) и интерквартильного размаха показателя (25-75).

Установлено, что к концу 2-й недели наступало увеличение ΔПКмакс. в предплечье при включении в схему традиционного лечения вегетативной дисфункции ундевита с 9 (8-11)% до 17 (16-19)% (1-я подгруппа, p<0,001), рыбьего жира – с 8 (7-9)% до 17 (15-18)% (2-я подгруппа, p<0,001) и эналаприла – с 8 (7-10)% до 15 (14-16)% (3-я подгруппа, p<0,001), хотя его уровень не достигал значений, наблюдаемых в группе здоровых детей – 19 (16-22)% (p<0,001). Это сопровождалось повышением в плазме крови содержания NOx у детей 1–3 групп при включении в схему ундевита (p<0,01), рыбьего жира (p<0,001) и эналаприла (p<0,001), достигнув значений у здоровых детей (p>0,05) (таблица). Содержание в плазме крови α-токоферола и ретинола у данной категории пациентов при включении в схему традиционного лечения вегетативной дисфункции ундевита (p<0,01) и рыбьего жира увеличилось (p<0,05), а при приеме эналаприла – не изменилось (p>0,05). Однако только при включении в протокол лечения рыбьего жира степень агрегации тромбоцитов с АДФ у пациентов с вегетативной дисфункцией достигла уровня, который наблюдался в группе здоровых детей (p>0,05). Применение низких доз ингибитора АПФ эналаприла

приводило к восстановлению вазодилататорных свойств эндотелиоцитов и снижению агрегационных свойств тромбоцитов.

Кроме того, показано, что включение в схемы традиционного лечения ундевита, рыбьего жира и эналаприла приводит к снижению частоты цефалгий, кардиалгий, а также уровня систолического и диастолического (за исключением ундевита) АД.

Таблица – Концентрация в плазме NOx, ретинола, α-токоферола и степень агрегации тромбоцитов у пациентов при включении в схему традиционного лечения вегетативной дисфункции ундевита, рыбьего жира и эналаприла

| Группы и подгруппы | | Показатели | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | NOx (μM) | Ретинол (μM) | α-токоферол (μM) | САТ (%) |
| Контрольная группа | | 27,6 (24,1–32,3) | 1,8 (1,5–2,1) | 22,8 (18,5–22,3) | 45 (40–48) |
| 1-я подгруппа (ТЛ+Унд) | до лечения | 12,3 (8,3–14,5)*** | 1,4 (1,3–1,5)*** | 15,1 (13,3–19,8)*** | 66 (63–68)*** |
| | после лечения | 27,7 (18,2–31,4)## | 1,9 (1,6–2,3)## | 22,2 (21–24,8)## | 51 (45–56)*## |
| 2-я подгруппа (ТЛ+РЖ) | до лечения | 12,9 (9,1–14)*** | 1,4 (1,1–1,5)*** | 16,9 (15,6–18,2)*** | 67 (63–72)*** |
| | после лечения | 24,9 (22,8–31,1)## | 1,7 (1,4–1,8)*## | 18,7 (17,2–21,3)*# | 44 (40–51)## |
| 3-я подгруппа (ТЛ+Эн) | до лечения | 11,1 (8,5–15,8)*** | 1,4 (1,1–1,7)** | 16,2 (14,8–18,6)*** | 65 (59–72)*** |
| | после лечения | 28 (22–32)### | 1,6 (1,2–1,7)* | 16,8 (15,2–20,8)*** | 54 (51–58)***## |

Примечания:

1. *,**,*** – различия показателей в опытных подгруппах с контрольной группой для критерия Манна–Уитни с $p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$, соответственно.

2. #, # #, # # # – различия показателей до и после лечения для критерия Вилкоксона с $p<0,05$; $p<0,01$; $p<0,001$, соответственно.

Таким образом, установлено, что восстановление эндотелий-зависимой дилатации сосудов у пациентов с

вегетативной дисфункцией, получавших низкие дозы эналаприла, наблюдалось вследствие повышения продукции NO эндотелием, в то время как применение поливитаминных препаратов с антиоксидантным действием (ундевита), а также препаратов, содержащих ω-3-полиненасыщенные жирные кислоты (рыбий жир), обеспечивало улучшение функциональных свойств эндотелиоцитов благодаря увеличению содержания в плазме крови естественных антиоксидантов – α-токоферола и ретинола, повышению продукции NO и снижению агрегационных свойств тромбоцитов. Следовательно, данные препараты обладают выраженным клиническим эффектом по нормализации системного кровообращения у детей с вегетативными расстройствами, так как повышают продукцию NO эндотелиоцитами, устраняют дисфункцию эндотелия и снижают уровень систолического и диастолического АД.

**Литература:**


1. Максимович Н.А. Диагностика, коррекция и профилактика дисфункции эндотелия у детей с расстройствами вегетативной нервной системы. – Гродно: УО «ГрГМУ». – 2010. – 212 с.
2. Максимович Н.А., Зинчук В.В., Максимович Н.Е. Морфо-функциональные свойства эндотелия, агрегация тромбоцитов и активность окислительных процессов у детей и подростков с вегето-сосудистой дистонией и факторами риска // Новости медико-биологических наук. – 2009. – № 3. – С. 34–37.
3. Максимович Н.А., Беляева Л.М., Вильчук К.У., Снежицкий В.А., Зинчук В.В. Методы диагностики, коррекции и профилактики дисфункции эндотелия сосудов и вегетативных расстройств сердечно-сосудистой системы у детей. Инструкция по применению: утв. Министерством здравоохранения Республики Беларусь 29.12.10 // Регистрационный № 089–0710. – Гродно: ГрГМУ. – 2011. – 19 с.
4. Celermajer D.S. Childhood risk factors for adult cardiovascular disease and primary prevention in childhood // Heart. – 2006. – Vol. 92. – P.1701–1706.

# ДЫХАТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ МИТОХОНДРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С ИШЕМИЕЙ-РЕПЕРФУЗИЕЙ И КОРРЕКЦИЕЙ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНОМ

***Н.Е. Максимович [1], И.К. Дремза [1,2], Э.И. Троян [1]***

[1] Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

[2] Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Гродно, Беларусь

Терапевтические мероприятия при ишемии головного мозга направлены на восстановление кровотока для восполнения энергетического дефицита. Однако реперфузия головного мозга после ишемии не приводит к его устранению, что требует разработки патогенетической коррекции. В этом направлении предполагается целесообразным проведение исследований по изучению эффектов, оказываемых дигидрокверцетином (ДКв), который, как представитель группы полифенолов, наряду с выраженными антиоксидантными свойствами, выполняет роль интермедиатов переноса электронов в электронтранспортной цепи митохондрий [2].

Цель работы – изучить динамику изменений дыхательной функции митохондрий, головного мозга у крыс в условиях ишемии-реперфузии и коррекции ДКв.

Проведены исследования состояния дыхания митохондрий головного мозга крыс при моделировании его ишемии/реперфузии (ИР). Эксперименты выполнены на 30 белых лабораторных крысах массой 200-250 г, которые находились на стандартном рационе вивария.

Проведены три группы исследований. Первая группа (n=10) контроль, которую составили интактные ложнооперированные животные. Вторую группу составили животные опытной группы (ишемия/реперфузия), n=12. Ишемию-реперфузию головного мозга моделировали путем наложения и последующего снятия сосудистых зажимов на общие сонные артерии в условиях наркоза (в/в тиопентал натрия, 50-60 мг/кг массы тела). Исследования проведены через 1 час (ранний

постреперфузионный период). Третью группу составили животные с ИР, которым вводили ДКв (65 мг/кг), n=8.

Выделение митохондрий из головного мозга крыс осуществляли согласно модифицированному классическому методу Lai и Clark [3]. Скорость митохондриального дыхания регистрировали полярографически, используя электрод Кларка, при 26,5-35ºС [1]. Рассчитывали скорость дыхания митохондрий в различных метаболических состояниях: V1 – скорость эндогенного (базального) дыхания, V2 – скорость субстрат-зависимого дыхания, V3 – скорость дыхания, сопряженного с фосфорилированием (после внесения ADP), V4 – скорость дыхания после расходования внесенного ADP, коэффициент акцепторного контроля (АК=V3/V2), коэффициент дыхательного контроля (ДК=V3/V4) и коэффициент фосфорилирования ADP/O.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistica 6,0». Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Изучение дыхательной функции митохондрий выявило наибольшую респираторную активность митохондрий, выделенных из головного мозга контрольных животных. В этой группе крыс наблюдалась наиболее высокая скорость АДФ-стимулированного дыхания, высокий коэффициент дыхательного контроля (по Ларди-Уилсону) и высокая сопряженность процессов окисления и фосфорилирования по сравнению с другими группами. В группе животных, подвергнутых 1-часовой ишемии и последующей 1-часовой реперфузии, параметры дыхания митохондрий значительно снижались относительно группы ложнооперированных крыс. Скорость АДФ-стимулированного дыхания, коэффициента дыхательного контроля (по Ларди–Уилсону) – на 27,3% ($p<0,01$), коэффициента фосфорилирования (на 27,6%) существенно уменьшилась у крыс с ИР относительно группы ложнооперированных животных.

Исследование митохондриотропных эффектов ДКв у животных с ИР головного мозга выявило менее выраженное снижение параметров дыхания митохондрий относительно группы крыс с ИР без их введения (скорость АДФ-стимулированного дыхания – на 15,3%, коэффициента

дыхательного контроля – на 16,2%, коэффициента фосфорилирования – на 19,1%).

Полученные результаты свидетельствуют о значительном угнетении аэробной респираторной активности головного мозга крыс и разобщении процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях при одночасовой его ИР. В течение реперфузионного периода развивается повреждение как ферментов цикла Кребса, так и комплексов электронтранспортной цепи митохондрий, проявляющееся в уменьшении активности кислородзависимых механизмов энергообразования.

Исследование митохондриотропных эффектов ДКв у животных с ИР головного мозга выявило менее выраженное снижение параметров дыхания митохондрий после его введения, что может быть использовано с целью коррекции энергетического обмена при ИР головного мозга.

**Литература:**

1. Коваленко Е.А., Березовский В.А., Эпштейн И.М. Полярографическое определение кислорода в организме. – М.: Медицина. – 1975. – 232 с.
2. Круглова О.Г. и др. Влияние дигидрокверцетина на продукты перекисного окисления липидов при холодовом воздействии // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С.90–92.
3. Lai J. C.K., Clark J.B. Preparation of synaptic and nonsynaptic mitochondria from mammalian brain // Methods in Enzymology. – 1974. – Vol. 60. – P. 51–64.

# ОСОБЕННОСТИ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

***А.И. Матвейчик***
Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

В настоящее время имеются данные, указывающие на рост количества больных с сочетанной кардиальной и бронхолегочной патологией (3). Как известно, при бронхиальной астме ухудшается состояние основных звеньев функциональной системы дыхания, кислородного режима организма, уменьшается скорость транспорта кислорода артериальной кровью и его потребление, что приводит к наличию тканевой гипоксии при бронхиальной астме средней степени тяжести (1). Однако в доступной нам литературе отсутствуют сведения об изучении кислородтранспортной функции крови у пациентов, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой. Нарушение кислородтранспортной функции крови, в свою очередь, может играть роль в патогенезе АГ (4).

Целью исследования было выявление особенностей кислородтранспортной функции крови у пациентов, страдающих артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой.

Были обследованы 22 пациента с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой (основная группа), 33 пациента с бронхиальной астмой (1-я группа сравнения), 25 пациентов с артериальной гипертензией I–II степени (2-я группа сравнения) и 30 практически здоровых людей (группа контроля). Средний возраст основной группы пациентов составил 49 лет (44;54), из них мужчин – 6 (27,28%), женщин – 16 (72,72%); среди которых бронхиальная астма легкой интермиттирующей степени была у 3-х пациентов (13,64%), легкой персистирующей – 5 (22,73%), среднетяжелой – 14 (63,64%). Артериальная гипертензия I степени регистрировалась у 12 (54,55%) пациентов данной группы, II степени – у 10 (45,45%). Средний возраст пациентов 1-й группы сравнения

составил 33 года (24;44), из них было мужчин – 16 (48,49%), женщин – 17 (51,51%); среди которых бронхиальная астма легкой интермиттирующей степени наблюдалось у 6 пациентов (18,18%), легкой персистирующей – 12 (36,36%), среднетяжелой – 15 (45,45%). Средний возраст пациентов 2-й группы сравнения составил 41 год (36;52), из них было мужчин – 13 (52%), женщин – 12 (48%); артериальная гипертензия I степени была у 14 (56%) пациентов, II степени – у 11 (44%). Средний возраст группы практически здоровых составил 34,5 лет (22;40), из них мужчин – 8 (36,36%), женщин 22 (73,33%).

Определение кислородтранспортной функции крови выполнялось на микрогазоанализаторе «Syntesis-15» (Laboratory USA) в газотранспортной лаборатории ЦНИЛ УО «Гродненский государственный медицинский университет». Определялись следующие показатели кислородтранспортной функции крови: напряжение кислорода в венозной крови ($pVO_2$), степень оксигенации ($SO_2$), содержание кислорода ($CVO_2$), кислородная емкость (КЕ), количество гемоглобина в исследуемой пробе (Hb), а также показатели кислотно-основного состояния: напряжение углекислого газа в венозной крови ($pCO_2$), показатель pH, стандартный бикарбонат (SBC), реальный/стандартный недостаток (избыток) буферных оснований (ABE/SBE), гидробикарбонат ($HCO^{3-}$) и общий $CO_2$ плазмы крови ($TCO_2$). Сродство гемоглобина к кислороду определяли по показателям p50станд и p50реал (2).

Обработка результатов осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Применялись непараметрические методы статистики: для анализа количественных данных – U-критерий Манна–Уитни. Данные в работе представлены в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей (Me (25%; 75%).

У пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой наблюдалось достоверное повышение сродства гемоглобина к кислороду, о чем свидетельствует снижение показателей p50реал и p50станд по сравнению с группами практически здоровых людей и 1-й группой сравнения. Так, показатель p50реал в основной группе составил 26,65 (25,15;29,15) мм рт.ст., а p50станд – 25,55 (25,35;28,15) мм рт.ст. в

группе контроля и 1-й группе сравнения, соответственно: p50реал 29,35 (27,2;31,1) мм рт.ст., 26,85 (25;28,5) мм рт.ст. ($p<0.05$), p50станд 29,2 (27;30,8) мм рт.ст. и 26,85 (24,7;28) мм рт.ст. ($p<0.05$). У пациентов основной группы также наблюдалось достоверное повышение pH в крови по сравнению с практически здоровыми людьми и составило, соответственно: 7,39 (7,37;7,42) и 7,37 (7,38;7,42) ($p<0.05$).

У пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с бронхиальной астмой наблюдается значимое повышение как сродства гемоглобина к кислороду, так и показателя pH.

**Литература:**


1. Борукаева И.Х. Патофизиологическое обоснование применения интервальной гипоксической тренировки и энтеральной оксигенотерипии при бронхиальной астме / Автореф. дисс. к-та мед. наук. Владикавказ, 2011. – С. 5.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. – 2-е изд. – Мн.: Беларусь, 2002. – Т. 1. – С. 465.
3. Федосеев Г.Б., Ровкина Е.И., Рудинский К.А., Филлипов А.А. Коррекция повышенного артериального давления антагонистами кальция у пациентов с бронхиальной астмой и хроническим бронхитом // Новые Санкт-Петербургские ведомости. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 35-37.
4. Zinchuk V.V., Pronko T.P., Lis M.A. Blood oxygen transport and endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension // Clin. Physiol. Funct. Imaging. –2004. – № 24. – P. 205 -211.

# СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ И ВЫРАЖЕННОСТЬ МОРФОСТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

***Т.В. Мацюк***

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Хронические воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта остаются одной из актуальных проблем современной педиатрии. Отмечается их неуклонный рост, проградиентное течение и высокая частота хронизации, несмотря на большое количество исследований, посвященных данной проблеме. Очевидно, это связано со сложностью и многогранностью патогенетических механизмов повреждения слизистой оболочки желудка (СОЖ) и двенадцатиперстной кишки (ДПК) при данной патологии. С позиций клинической гастроэнтерологии, главная роль в системе защитного барьера СОЖ и ДПК принадлежит микроциркуляторному руслу, так как адекватная гастроцитопротекция возможна только в условиях нормального кровоснабжения. При воздействии на эндотелий сосудов различных повреждающих факторов (токсины, инфекция и др.) развивается дисбаланс между констрикторными и дилатирующими факторами (дисфункция эндотелия). В ее развитии главным является снижение выработки оксида азота (NO). Он принимает участие в регуляции всех функций эндотелия и, в первую очередь, в регуляции сосудистого тонуса, кроме того, является фактором, наиболее чувствительным к повреждению. Независимо от причины, вызвавшей дисфункцию эндотелия (ДЭ), прослеживается определенная «унификация» микроциркуляторных нарушений, однонаправленность изменений функциональных свойств микрососудов, отмечающаяся не только в пораженном органе, но и системно, на уровне всего микроциркуляторного русла в целом. В результате изменения системного кровотока и, следовательно, нарушения

микроциркуляции страдает способность слизистой гастродуоденальной зоны противостоять воздействию на нее факторов агрессии и способность ее к регенерации, что, вероятно, и приводит к хронизации воспалительного процесса в слизистой желудка и ДПК. Наряду с изучением стабильных метаболитов оксида азота в плазме или моче наиболее простым способом оценки состояния эндотелия in vivo является исследование эндотелий- зависимой вазодилатации с использованием пробы с реактивной гиперемией. Анализируя данные литературы, мы не встретили сведений, касающихся оценки системного кровотока у детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК в зависимости от выраженности морфоструктурных изменений слизистой гастродуоденальной зоны.

Цель исследования: оценить состояние эндотелий-зависимой вазодилатации у детей с хронической гастродуоденальной патологией в зависимости от выраженности морфоструктурных изменений в слизистой гастродуоденальной зоны.

Обследовано 97 детей с ХГДП, поступивших в гастроэнтерологическое отделение УЗ «ГОДКБ» в связи с обострением основного заболевания. Возраст обследованных варьировал от 7 до 15 лет. Средний возраст составил 12,1±0,13 года. Для верификации диагноза всем пациентам, наряду с общеклиническими исследованиями, проводилась фиброгастродуоденоскопия с прицельной биопсией из тела, антрального отдела желудка и луковицы ДПК. Для оценки состояния NO-обусловленной эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) и диагностики ДЭ была использована проба с реактивной гиперемией. Всем детям было осуществлено реографическое исследование пульсового кровотока (ПК) в предплечье до, и в первые 30-90 сек. после 5-минутной окклюзии артериального кровотока в плечевой артерии. Адекватным считали прирост ПК предплечья в первые 2 минуты после окклюзии на 10% и более от исходного уровня. Для обработки полученных данных использовали пакет статистических программ Statistica 6,0.

В зависимости от нозологической формы заболевания

обследованные распределились следующим образом: хронический гастродуоденит выявлен у 87 (89,7%) пациентов, изолированное поражение желудка (хронический гастрит) – у 10 (10,3%) детей ($p<0,01$).

Проанализировано состояние ЭЗВД у обследованных пациентов в зависимости от результатов морфологического исследования слизистой оболочки фундального, антрального отделов желудка и луковицы ДПК (оценивались полуколичественно выраженность и активность воспалительной реакции). Установлено, что степень прироста ПК у детей основной группы достоверно снижалась с повышением выраженности воспаления в слизистой фундального ($p<0,05$), антрального ($p<0,001$) отделов желудка и луковице ДПК ($p<0,005$). Выявлена обратная корреляционная зависимость между этими показателями: фундальный отдел ($r=-0,50$, $p=0,002$), антральный отдел ($r=-0,63$, $p<0,001$), луковица ДПК ($r=-0,47$, $p=0,002$). Оценено состояние NO-обусловленной ЭЗВД периферических сосудов у обследованных детей в зависимости от активности воспалительного процесса в слизистой гастродуоденальной зоны. Установлено, что в случае активного воспаления в слизистой антрального отдела желудка показатели прироста ПК у детей с ХГДП были достоверно ниже, чем в отсутствии активности воспаления ($p<0,02$). Причем у пациентов с активным антральным гастритом выявлено значимое снижение ЭЗВД и формирование ДЭ. Получена обратная корреляционная зависимость между приростом ПК и степенью активности воспаления в СОЖ (антральный отдел) у детей с ХГДП ($r=-0,46$, $p=0,0003$).

Таким образом, выявленная взаимосвязь между выраженностью структурных изменений в СОЖ и ДПК по результатам морфологического исследования биопсийного материала у детей с ХГДП и состоянием NO-обусловленной ЭЗВД свидетельствует о том, что микроциркуляторные нарушения играют важную роль в формировании и поддержании хронического воспалительного процесса в слизистой гастродуоденальной зоны, и еще раз подчеркивает правильность утверждения о том, что адекватная гастроцитопротекция

возможна только в условиях нормального кровоснабжения [Баранов А.А., 2001].

## КИСЛОРОДТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ И ПРО-АНТИОКСИДАНТНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА В УСЛОВИЯХ ЛАЗЕРНОЙ ГЕМОТЕРАПИИ

***Н.И. Нечипуренко[1], Ю.И. Степанова[2], И.Д. Пашковская[1]***

[1] Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

[2] Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

При хронической ишемии мозга (ХИМ) возникает несоответствие между его метаболическими потребностями и возможностью адекватного кровоснабжения церебральных структур, что сопровождается изменением кислородтранспортной функции крови (КТФК) и нарушением про-, антиоксидантного равновесия. Учитывая антигипоксический и антиоксидантный эффекты внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК), выявленные рядом исследователей [1,3,4], можно предположить его позитивное влияние на КТФК и свободнорадикальные процессы в организме при ХИМ.

Цель исследования – изучить показатели КТФК, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активность некоторых ферментов антиоксидантной системы (АОС) у больных с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) при использовании в комплексном лечении лазерной гемотерапии.

Для достижения поставленной цели обследованы 42 пациента с ДЭ, разделенные на основную (n=25) и контрольную (n=17) группы. Пациенты контрольной группы получали базисную терапию: антиагреганты, антиоксиданты, нейропротекторы; симптоматическую терапию. Больные основной группы дополнительно получали ВЛОК, которое осуществляли полупроводниковым лазером «Люзар МП» с

длиной волны 0,67 мкм и выходной мощностью 3 мВт. Курс лечения составлял 7-8 20-минутных процедур. Нормальные биохимические показатели изучены у 24 практически здоровых лиц.

Изучены показатели КТФК, включающие парциальное давление $O_2$ ($pO_2$) и сатурацию гемоглобина ($svO_2$) в венозной крови, показатель p50, отражающий сродство гемоглобина к кислороду (СГК), и положение кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО). Уровень процессов ПОЛ в плазме крови измеряли по содержанию продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П), по методике, модифицированной В.А.Костюком. Активность каталазы в плазме крови определяли по методу М.А.Королюка, активность СОД – по реакции супероксидзависимого окисления кверцетина в цельной крови. Использовали параметрические и непараметрические методы статистической обработки данных.

Контрольная и основная группы на начальном этапе исследования до лечения достоверно не различались между собой по состоянию показателей КТФК: уровень pO2 был ниже нормы и составил 67,4±4,2 и 65,1±3,6 мм рт.ст. ($p<0,01$), соответственно; значения svO2 были достоверно ниже таковых у здоровых людей и достигали 93,5±1,7 и 93,0±1,4% ($p<0,01$), соответственно; p50реал увеличилось до 30,2±1,1 мм рт.ст. в контрольной, и 29,8±1,5 мм рт.ст. в основной группах ($p<0,05$). На момент госпитализации у пациентов контрольной и основной групп установлены: повышение содержания ТБК-П до 3,2 (2,8-4,1) мкмоль/л ($p<0,05$) и 3,2 (2,6-3,5) мкмоль/л ($p<0,05$), соответственно, по сравнению с нормой – 2,1 (1,5-2,6) мкмоль/л; тенденция к снижению активности СОД до 72,3 (55,2-88,6) и 76,4 (54,2-92,8) Е/мл относительно нормального уровня, составившего 85,8 (65,9-101,2) Е/мл на фоне увеличения каталазной активности на 47% ($p<0,05$) и 32%, соответственно.

Курс базисной терапии не привел к существенным изменениям параметров КТФК у больных контрольной группы, в то время как в основной группе эти показатели были близки к норме. Так, $pO_2$ составило 83,5±2,0 мм рт.ст., что выше контрольного уровня на 10,7% ($p<0,05$). Реальное p50 снизилось

относительно контрольного значения на 14% и составило 25,3±1,3 мм рт.ст. ($p<0,05$), что объясняется более активным смещением pH в щелочную сторону, снижением лактатемии и ослаблением влияния эффекта Бора на аффинитет гемоглобина к кислороду у больных, получавших ВЛОК. КДО пациентов основной группы существенно сдвинулась влево и практически приблизилась к нормальному положению.

После курса комплексной терапии с ВЛОК у пациентов основной группы уровень ТБК-П снизился до 2,5 (1,9-3,0) мкмоль/л ($p<0,05$) по сравнению с исходными данными, в отличие от контрольной группы, где содержание ТБК-П составило 3,0 (2,7-3,5) мкмоль/л, превышая нормальные значения ($p<0,05$). В основной группе активность СОД возросла и не отличалась от значений у здоровых лиц на фоне снижения активности каталазы относительно исходного уровня. В контрольной группе наблюдали тенденцию к уменьшению ферментативного дисбаланса.

Нормализация p50реал и увеличение СГК характеризовались сдвигом КДО влево и способствовали повышению $pO_2$ и $sO_2$ артерио-капиллярной крови. Это вызывает улучшение насыщения артериальной крови кислородом в легочной системе кровообращения и повышение артерио-венозной разницы по кислороду, что ведет к увеличению биодоступности кислорода для обеспечения метаболических потребностей тканей организма. Модификация СГК, как фактора, задающего условия диффузии $O_2$ в ткани [2], с помощью ВЛОК позволяет ограничивать свободнорадикальные процессы, и тем самым оказывать саногенетическое влияние на состояние ишемизированных тканей.

Таким образом, лазерная гемотерапия оказывает позитивное влияние на процессы транспорта кислорода и динамику показателей ПОЛ-АОС с уменьшением выраженности окислительного стресса у больных ДЭ, что раскрывает механизм её терапевтического действия при ХИМ.

**Литература:**

1. Бриль Г.Е., Гаспарян Л.В. Адаптогенные эффекты низкоинтенсивного лазерного облучения // Современные достижения лазерной медицины и их применение в практическом здравоохранении: матер. научн.-практ. конф. – М., 2006. – С. 166.
2. Зинчук В.В. Участие сродства гемоглобина к кислороду в поддержании прооксидантно-антиоксидантного состояния организма // Мед. новости. – 2002. – № 9. – С. 20–25.
3. Москвин С.В., Буйлин В.А. Основы лазерной терапии: монография. – Тверь, 2006. – 256 с.
4. Нечипуренко Н.И. Лазерная гемотерапия при ишемических цереброваскулярных заболеваниях (экспериментальные и клинические аспекты): монография. – Под ред. Нечипуренко Н.И. – Минск, 2010. – 192 с.

## СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

***О.А. Овчинникова, И.А. Тихомирова***

ЯГПУ им. К.Д.Ушинского, Ярославль, Россия

Известно, что сердечно-сосудистая и дыхательная системы являются веду-щими звеньями при адаптации к условиям окружающей среды и в формировании реакции организма на воздействие различных факторов. Исходя из представлений о функциональной системе транспорта кислорода, как динамической саморегулирующейся совокупности органов и тканей, деятельность элементов которой направлена на обеспечение адекватности процессов диффузии кислорода в соответствии с потребностями организма в нем, потребность организма в кислороде можно рассматривать как системообразующий фактор для всех компонентов системы транспорта кислорода [1].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется хроническим ограничением скорости воздушного потока и разнообразными патологическими изменениями в легких. Появление артериальной гипоксемии как

одного из важнейших звеньев патогенеза ХОБЛ обусловлено целым рядом причин, важнейшей из которых является перестройка капиллярного звена. На стойкие, сохраняющиеся после терапии нарушения в системе микрогемоциркуляции при среднетяжелом течении ХОБЛ указывают данные клинических исследований [2].

В исследование включены 28 условно здоровых мужчин и 39 мужчин с диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) II-III степени тяжести. Состояние микроциркуляции исследовали методом ЛДФ с помощью анализатора ЛАКК-02 исполнение 4 (НПП «Лазма», Москва). Оценивали характеристики показателя микроциркуляции ПМ: среднее арифметическое значение (M), среднеквадратичное отклонение (σ), коэффициент вариации (Kv); среднее относительное насыщение кислородом микроциркуляторного русла биоткани (SO2) и фракционное объемное кровенаполнение ткани (Vr). Амплитудно-частотный спектр колебаний рассчитывали с помощью вейвлет-преобразования и оценивали вклад эндотелиальных, нейрогенных и миогенных компонентов тонуса микрососудов, а также дыхательных и сердечных ритмов. Рассчитывали показатели миогенного (МТ), нейрогенного тонуса (НТ) микрососудов, показатель шунтирования (ПШ), индекс перфузионной сатурации кислорода в крови (Sm), параметр удельного потребления кислорода тканями (U) [3].

В результате проведенного исследования у пациентов с ХОБЛ выявлены достоверно более низкие значения показателей микроциркуляции (на 18,2%, $p<0,05$) в стандартной точке на предплечье, что указывает на снижение тканевой перфузии. Величина объемного кровенаполнения (Vr), пропорциональная числу эритроцитов в зондируемом объеме ткани, при ХОБЛ оказалась на 20% ($p<0,05$) выше, чем в группе здорового контроля, которая позволяет предположить, что снижение показателя микроциркуляции при болезни лёгких обусловлено снижением линейной скорости эритроцитов, т.е. замедлением микрокровотока.

Анализ механизмов регуляции сосудистого тонуса в системе микрогемоциркуляции выявил значительный рост как

нейрогенного (на 23%, $p<0,001$), так и миогенного тонуса (на 82%, $p<0,001$) в группе лиц с нарушениями дыхания. Повышение мышечного тонуса прекапилляров, регулирующих приток крови в нутритивном русле, свидетельствует о снижении объема крови, поступающего в обменное звено [5]. На это указывает и возросший (на 30%, $p<0,05$) показатель шунтирования у лиц с нарушениями дыхания.

В группе лиц с ХОБЛ зафиксирована активация эндотелиального компонента регуляции сосудистого тонуса и рост амплитуды осцилляций эндотелиального происхождения (на 31%, $p<0,05$), что может свидетельствовать о компенсаторной реакции системы микрогемоциркуляции на сосудистый спазм при среднетяжелом течении этого заболевания. В группе пациентов амплитуды колебаний дыхательных и сердечных колебаний ритмов микрокровотока были ниже на 18% и 25% ($p<0,05$), соответственно, по сравнению со здоровым контролем. Снижение амплитуды дыхательной волны указывает на повышение микроциркуляторного давления [4].

О снижении кислородтранспортной функции крови говорит более низкий показатель относительного содержания оксигемоглобина в крови ($SO_2$) на 13% ($p<0,05$) у лиц с ХОБЛ. Ухудшение кислородного питания тканей в этой группе диагностировалось также по достоверному снижению (на 67%, $p<0,001$) индекса удельного потребления кислорода тканями (U).

Таким образом, при нарушениях дыхания в показателях микрогемодинамики отмечается существенное снижение уровня перфузии, повышение миогенного и нейрогенного тонуса микрососудов, что указывает на выраженную активацию симпатических вазомоторных волокон; возрастает сброс крови через артериоло-венулярные анастомозы в обход нутритивного кровотока. Выявленные неблагоприятные изменения кислородтранспортной функции крови указывают на снижение эффективности микроциркуляции при нарушениях функции дыхания.

Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг.

**Литература:**

1. Зинчук В.В., Максимович Н.А., Борисюк М.В. Функциональная система транспорта кислорода: фундаментальные и клинические аспекты / под ред. Зинчука В.В. – Гродно. – 2003. – 236 с.
2. Даниленко С.А., Ландышев Ю.С. Микроциркуляторные нарушения в слизистой оболочке бронхов при ХОБЛ // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 38-41.
3. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: руководство для врачей.– М.: Медицина. – 2005. – 256 с.
4. Федорович А.А., Рогоза А.Н., Бойцов С.А. Взаимосвязь функции артериолярного и венулярного отделов сосудистого русла с дилататорным резервом и параметрами центральной гемодинамики // Функциональная диагностика: рецензируемый научно-практический журнал. – 2009. – № 1 . – С. 14-23.
5. Humeau A., Haussy B., Fizanne F. Laser Doppler flowmetry in healthy rats: impact of isoflurane anesthetic on signal complexity. – 16th Mediterranean Conference, France. – 2008. – P. 1330-1334.

## КИСЛОРОДТРАНСПОРТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КРОВИ В НОРМЕ И ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

***А.О. Ослякова, И.А. Тихомирова***

Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского, Ярославль, Россия

Кровь выполняет буферную функцию во всей системе газового гомеостаза организма, являясь той универсальной средой, из которой все клетки организма черпают необходимый им кислород и куда они отдают конечный продукт окислительного метаболизма – углекислый газ. Важность исследования реологических свойств крови объясняется той ролью, которую они играют в системе микроциркуляции,

определяя транспорт кислорода в микрососудах. Патологические процессы, происходящие в организме человека, вызывают различные изменения кровотока, отражающие нарушения гомеостаза [1]. Капиллярный кровоток значительно страдает даже при минимальном повышении вязкости крови, что приводит к существенному снижению оксигенации тканей в условиях патологии.

Цель работы – изучение гемореологического статуса и кислородтранспортной функции крови здоровых лиц и пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Исследование выполнено на образцах венозной крови добровольцев (лиц обоего пола): практически здоровых доноров (n=80) и пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I-IV ФК по NYHA (n=44). После отделения эритроцитов от плазмы центрифугированием и трехкратной отмывки в изотоническом растворе NaCl клетки крови ресуспендировали в аутоплазме при фиксированном значении гематокрита (Hct=40%) (для измерения вязкости и степени агрегации эритроцитов) и в неагрегирующей среде (для оценки деформируемости клеток). Кажущуюся вязкость цельной крови, плазмы и суспензий эритроцитов с Hct=40% в разных средах (плазме, физиологическом растворе) измеряли с помощью полуавтоматического капиллярного вискозиметра при напряжениях сдвига от 1,06 до 0,21Па. Агрегируемость эритроцитов изучали методом оптической микроскопии с последующей видеорегистрацией и компьютерным анализом изображения. Рассчитывали степень агрегации и средний размер агрегата. Деформируемость красных клеток крови оценивали по индексам элонгации эритроцитов в проточной микрокамере. В качестве косвенной оценки деформируемости красных клеток крови использовали показатели вязкости суспензии эритроцитов с Hct=40% в неагрегирующей среде (физиологическом растворе). Оценивали эффективность доставки кислорода к тканям как отношение величины гематокрита к вязкости крови.

Изменения реологических свойств крови неизбежно приводят к нарушениям кровотока и снижению эффективности кислородтранспортной функции крови, что является одним из

патогенетических механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Интегральной характеристикой цельной крови является ее вязкость, величина которой зависит от значения гематокрита (объемной концентрации форменных элементов крови), вязкости плазмы и микрореологических свойств эритроцитов – их способности к агрегации и деформации. При хронической сердечной недостаточности была отмечена повышенная вязкость цельной крови как при высоком напряжении сдвига, так и при низкосдвиговом течении (на 22 и 32%, $p<0,001$, соответственно), что обусловлено как более высоким (на 5%, $p<0,01$) значением показателя гематокрита, так и статистически значимым приростом вязкости плазмы (на 6%, $p<0,01$) в сравнении со здоровым контролем.

Кроме того, анализ клеточных свойств эритроцитов выявил негативный характер изменения агрегируемости и деформируемости красных клеток крови пациентов с ХСН, что выразилось в существенно более высоких значениях степени агрегации и среднего размера агрегатов эритроцитов (на 36% и 8%, $p<0,01$, соответственно) и сниженных показателях деформируемости (на 5%, $p<0,05$). Наблюдаемое в патологических условиях большое количество крупных агрегатов представляет серьезную проблему для кровотока на уровне микроциркуляции (поскольку диаметр просвета капилляров значительно меньше даже размеров единичных эритроцитов), способствует замедлению микрокровотока и снижению уровня тканевой перфузии. Кроме того, агрегация эритроцитов вносит значительный вклад в снижение оксигенации тканей, способствуя неравномерному распределению кровотока в системе микрососудов, что и ухудшает доставку кислорода в тканевые микрорайоны [3].

Ухудшение деформируемости красных клеток крови также играет значительную роль в изменении вязкости цельной крови и нарушении кровотока, для которого жесткие эритроциты являются препятствием, прежде всего на уровне микроциркуляции, что влечет за собой снижение оксигенации тканевых микрорайонов [4]. Результатом выявленных

неблагоприятных реологических сдвигов при ХСН можно считать наблюдаемую более низкую, чем у здоровых лиц, эффективность доставки кислорода в ткани (на 18%, $p<0,001$).

Таким образом, сочетание высокой вязкости плазмы и агрегируемости эритроцитов с их низкой деформируемостью у лиц с хронической сердечной недостаточностью привело к повышенной вязкости крови и существенному снижению кислородтранспортной функции крови.

Работа выполнена в рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг.

**Литература:**

1. Поленов С.А. Основы микроциркуляции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т. 7. – № 1 (25). – С. 5-19.
2. Банин В.В. Механизмы обмена внутренней среды. – М.: Медицина, 1980. – 90 с.
3. Maeda N., Cicha I., Tateishi N., Suzuki Y. Triglyceride in plasma: Prospective effects on microcirculatory functions // Clin. Hemorheol. and Microcirc. – 2006. – Vol. 34, № 1–2. – P. 341–346.
4. Зинчук В.В., Максимович Н.А., Борисюк М.В. Функциональная система транспорта кислорода: фундаментальные и клинические аспекты // Под ред. Зинчука В.В. – Гродно, 2003. – 236 с.

## ПРИМЕНЕНИЕ ЭМОКСИПИНА В ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ

***О.Л. Палковский***

Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Россия

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) по своему медико-социальному значению является актуальной проблемой современной медицины. Частота встречаемости ЧМТ в

Республике Беларусь в среднем составляет 3-4 на 1000 населения, в структуре инвалидности при неврологических заболеваниях ЧМТ составляют 12-14%. [2,4]. Внебольничные пневмонии (ВП) относятся к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний. Распространенность внебольничных пневмоний в Республике Беларусь в последние годы составляет в среднем 4 на 1000 населения [3]. В клинической практике довольно широко распространены лекарственные средства, регулирующие процессы окисления и пероксидации, в частности, эмоксипин [4].

Цель работы – определение эффективности применения эмоксипина в комплексной терапии черепно-мозговой травмы на фоне внебольничной пневмонии.

В зависимости от применения препаратов с антиоксидантными свойствами была выделена исследуемая группа А, в которую вошли пациенты с ЧМТ средней степени тяжести и ВП с оценкой степени тяжести состояния при поступлении по шкале APACHE II 12-14 (n=26), не получавшие эмоксипин. Исследуемую группу Б составили пациенты с ЧМТ средней степени тяжести и ВП с оценкой степени тяжести состояния при поступлении по шкале APACHE II 12-14 (n=22), получавшие внутривенно эмоксипин в дозе 300 мг/сут. Группу сравнения составили пациенты с ЧМТ средней степени тяжести с оценкой степени тяжести состояния при поступлении по шкале APACHE II 10-12 баллов (n=24). Пациенты в группах получали стандартную терапию. Группы пациентов были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела ($p>0,05$).

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета STATISTICA 6.0. Для определения нормальности распределения использовался тест Колмогорова – Смирнова (при $p\leq0,05$ распределение считалось нормальным и расчеты проводились с использованием t-критерия Стьюдента). Для сравнения групп по качественному признаку использовался точный критерий Фишера.

Для определения клинической эффективности терапии с применением эмоксипина состояние пациентов оценивалось с использованием интегральной шкалы оценки тяжести состояния

и прогноза исхода заболевания APACHE-II, шкалы диагностики и оценки тяжести пневмонии (шкалы ДОП), шкалы ком Глазго [1]. При обработке результатов оценки состояния пациентов с помощью теста Холмогорова-Смирнова выявлено нормальное распределение. К концу 3-х суток после начала терапии наблюдается положительная динамика в группах: сумма баллов в группе А – 7,27±1,31, в группе Б – 5,77±1,23 (t= – 4,05, p<0,001, разница статистически значима). Оценка неврологического статуса с применением шкалы ком Глазго не выявила значимых различий в состоянии пациентов. На момент поступления неврологический статус пациентов обеих групп не различался, что наблюдалось и на 3-и сутки: группа А – 13,35±0,98 баллов, группа Б – 13,86±0,99 (t=1,82, p=0,076, разница статистически незначима). Данную ситуацию можно объяснить объективно более медленным восстановлением неврологических симптомов по сравнению с общим состоянием и динамикой разрешения пневмонии. Тяжесть течения пневмонии оценивалась с помощью шкалы ДОП, с учетом температуры тела пациента, формулы крови, респираторного индекса (PaO2/FiO2), бронхиальной секреции и рентгенографии легких. При поступлении сумма баллов в среднем составляла: для пациентов группы А – 6,77±0,65 балла, группы Б – 6,77±0,6 (отсутствие статистически значимых различий t=0,019, p=0,98). На 3-и сутки у пациентов группы А в среднем определялось 3,58±0,76 балла, в группе Б – 2,82±0,66 (t=-3,65, p<0,001, разница статистически значима). Для сравнения частот появления отклонений клинико-лабораторных показателей использовался точный двухсторонний критерий Фишера. При сравнении частот клинико-лабораторных изменений в исследуемых группах выявлены статистически значимые различия между группами (p=0,005). Самые частые изменения в обеих группах – повышение концентрации трансаминаз и общего билирубина в крови. Гипоальбуминемия также значительно чаще (31% от числа пациентов) отмечалась в группе А, чем в группе Б (18%). Частота развития гипотензивного состояния более чем в 2 раза чаще фиксировалась в группе А. Снижение показателей свертывающей системы крови отмечалось в группе А почти в 3 раза чаще, чем в группе пациентов,

получавших эмоксипин.

Сравнение частоты появления нежелательных клинико-лабораторных изменений в исследуемых группах выявило статистически значимые различия между группами А и Б. У пациентов, не получавших эмоксипин, существенно выше частота нежелательных явлений.

Полученные данные говорят о повышении эффективности комплексной терапии с использованием эмоксипина. Интегральные показатели тяжести состояния пациентов, выраженные в сумме баллов по шкалам APACHE-II и ДОП, показывают более значимую динамику в группе пациентов, получавших эмоксипин (средние значения меньше на 20,6% и 21,3%, соответственно), по сравнению с пациентами, эмоксипин не получавшими.

**Литература:**


1. Анестезиология и интенсивная терапия / под. общ. ред. Б.Р. Гельфанда. – М. – 2006. – 575 с.
2. Дюмаев К.М., Воронина Т.А. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. – М. – 1995. – 272 с.
3. Никитин А.В. Антибиотики как регуляторы механизмов воспалительных реакций организма при инфекционном процессе // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – № 9. – С. 3–9.
4. Bergeron M. Hypoxia-ischemia, but not hypoxia alone, induces the expression of heme oxygenase-1(HSP32) in new born rat brain // Cerebral blood flow and metabolism. – 1997. – Vol.17, № 36. – P. 647–658.


## ГИПОХЛОРИТ, КАК ПРЕДШЕСТВЕННИК СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ В ЖИВЫХ СИСТЕМАХ


***О.М. Панасенко***

НИИ физико-химической медицины ФМБА России, Москва, Россия


Свободный радикал (СР) – это вид молекулы или атома, имеющий на внешней электронной оболочке неспаренный

электрон, а потому, как правило, обладающий высокой реакционной способностью. Эндогенные СР, образующиеся в живом организме, принято делить на первичные и вторичные. Первые из них (семихиноны, $^{\bullet}O_2^{-}$, $^{\bullet}NO$) образуются в ферментативных реакциях (цепи переноса электронов, ферменты клеток крови и сосудов) и являются необходимыми компонентами для нормального функционирования живых клеток. Вторичные СР ($^{\bullet}OH$, липидные радикалы и др.) возникают, как правило, в неферментативных реакциях с участием молекулярных предшественников, таких как $H_2O_2$, гидропероксиды липидов и др. Вторичные СР, в отличие от первичных, обладают цитотоксическим действием. Именно образование вторичных СР, реагирующих с многими биологически важными молекулами, приводит к развитию различных социально-значимых заболеваний.

Одним из наиболее важных молекулярных предшественников СР в организме является хлорноватистая кислота/гипохлорит ($HOCl/OCl^{-}$), которая образуется по реакции: $H_2O_2 + Cl^{-} + H^{+} \rightarrow HOCl + H_2O$, катализируемой миелопероксидазой. Этот фермент локализован главным образом в азурофильных гранулах нейтрофилов и секретируется во внеклеточное пространство в очагах воспаления при активации и дегрануляции этих клеток [4].

Все свободнорадикальные реакции с участием HOCl условно можно разбить на 2 группы: реакции с низкомолекулярными неорганическими соединениями и с функциональными группами липидов, белков и других биополимеров. Среди первых наиболее важными являются реакции, в которых образуется $^{\bullet}OH$ радикал:

$$HOCl + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + {}^{\bullet}OH + Cl^{-} \text{ и}$$

$$HOCl + {}^{\bullet}O_2^{-} \rightarrow {}^{\bullet}OH + O_2 + Cl^{-} \text{ [1,6].}$$

Сюда же можно отнести реакции с участием HOCl, которые не ведут к образованию СР, но при этом образуются молекулы, распадающиеся на СР или же вступающие в дальнейшие реакции с образованием СР. Прежде всего, это реакция с нитритом, которая протекает с образованием в качестве интермедиата хлористого нитрила, распадающегося на свободные радикалы:

$Cl\text{-}NO_2 \rightarrow Cl^{\bullet} + {}^{\bullet}NO_2$ [7]. Второй такой реакцией является реакция с $H_2O_2$: $HOCl + H_2O_2 \rightarrow {}^1O_2 + Cl^- + H^+ + H_2O$, в которой образуется синглетный кислород – известный инициатор пероксидации липидов (ПОЛ) [1, 2].

Известно, что HOCl инициирует ПОЛ [1,6]. Мы установили, что роль стадии инициирования HOCl-индуцированного ПОЛ может играть реакция с гидропероксидами липидов (ROOH), в ходе которой образуются радикалы $ROO^{\bullet}/RO^{\bullet}$. Данный результат был подтвержден на трех модельных системах: при смешивании растворов HOCl и ROOH, при добавлении ROOH к функционирующей миелопероксидазе и к активированным нейтрофилам [5].

Важной радикал-образующей реакцией в модификации $NH_2$-содержащих биологически важных молекул (аминокислоты, белки, фосфолипиды, углеводы, нуклеотиды и др.) является реакция хлорирования амина до хлорамина с последующим гомолитическим разрывом N–Cl связи:

$$R\text{-}CH_2\text{-}NH_2 \xrightarrow{+HOCl} R\text{-}CH_2\text{-}HN\text{-}Cl \rightarrow R\text{-}CH_2\text{-}HN^{\bullet} + {}^{\bullet}Cl$$

Было доказано, что сначала образуется N-центрированный радикал, который со временем трансформируется в C-центрированный радикал, в аэробных условиях быстро превращающийся в пероксильный радикал. Последний может присоединять протон с образованием гидропероксида, который в присутствии ионов металлов переменной валентности трансформируется в алкоксильный радикал:

$$R\text{-}CH_2\text{-}HN^{\bullet} \rightarrow R\text{-}C^{\bullet}H\text{-}NH_2 \xrightarrow{+O_2} R\text{-}HC(OO^{\bullet})\text{-}NH_2 \xrightarrow{+H}$$

$$R\text{-}HC(OOH)\text{-}NH_2 \xrightarrow{+Fe^{2+}} R\text{-}HC(O^{\bullet})\text{-}NH_2.$$

Похожие реакции с $NH_2$-группами нуклеиновых кислот и полисахаридов также протекают через стадию радикалообразования, что влечет за собой деградацию биополимеров [3,4]. HOCl реагирует и с амидными группами Gln и Asn, а также с пептидной связью. В этих случаях образование СР может приводить к деструкции полипептидной цепи [4].

Таким образом, HOCl является предшественником

разнообразных СР, взаимодействие которых с биологически важными молекулами способствует возникновению и прогрессированию различных заболеваний, так или иначе связанных с проявлением воспалительной реакции организма (сердечно-сосудистые, онкологические, нейродегенеративные и др.) [3,4]. Работа поддержана РФФИ (гранты 11-04-01262; 12-04-90003).

**Литература:**

1. Панасенко О.М., Арнхольд Ю., Сергиенко В.И. Повреждение липидов мембран гипохлоритом // Биол. мембраны. – 2002. – Т. 19. – С. 403–434.
2. Панасенко О.М., Арнхольд Ю., Шиллер Ю. Гипохлорит взаимодействует с органическим гидропероксидом с образованием свободных радикалов, но не синглетного кислорода, инициируя перекисное окисление липидов // Биохимия. – 1997. – Т. 62. – С. 1111–1121.
3. Панасенко О.М., Горудко И.В., Ковалева А.М., Гусев С.А., Сергиенко В.И., Матишов Д.Г. Продукция и реакционные свойства активных форм галогенов в механизмах канцерогенеза // Вестник Южного научного центра РАН. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 73-90.
4. Панасенко О.М., Сергиенко В.И. Галогенирующий стресс и его биомаркеры // Вестник Российской АМН. – 2010. – № 1. – С. 27–39.
5. Панасенко О.М., Чеканов А.В., Арнхольд Ю., Сергиенко В.И., Осипов А.Н., Владимиров Ю.А. Образование свободных радикалов при распаде гидропероксида в присутствии миелопероксидазы или активированных нейтрофилов // Биохимия. – 2005. – Т. 70. – С. 1209–1217.
6. Panasenko O.M. The mechanism of the hypochlorite-induced lipid peroxidation // BioFactors. – 1997. – Vol. 6. – P. 181–190.
7. Panasenko O.M., Briviba K., Klotz L.-O., Sies H. Oxidative modification and nitration of human low-density lipoproteins by the reaction of hypochlorous acid with nitrite // Arch. Biochem. and Biophys. – 1997. – Vol. 343. – P. 254–259.

# РОЛЬ ВОССТАНОВЛЕННОГО ГЛУТАТИОНА В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ИНФЕКЦИОННО-ТОКСИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ ПРИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗЕ У ДЕТЕЙ

***И.В. Парфенчик***
Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Развитие при сальмонеллезе осложнений со стороны почек, вплоть до развития острой почечной недостаточности (ОПН), обусловлены гиповолемией, снижением объема циркулирующей крови, что приводит к ишемии коркового слоя почки и снижению скорости клубочковой фильтрации. Ишемическое поражение часто усугубляется одновременным токсическим повреждением, вызванным эндотоксинами сальмонелл [5]. В эксперименте доказано, что уже через 3 часа после введения сальмонеллезного эндотоксина кроликам отмечалось нарушение деятельности почек по типу клубочко-фильтрационной недостаточности. [4]. К настоящему времени накопились данные об активации процессов свободнорадикального окисления липидов у больных острыми кишечными инфекциями. В норме клетки защищены от оксидантного повреждения внутриклеточной защитой (глутатионпероксидаза, каталаза, супероксиддисмутаза) и внеклеточными утилизаторами свободных радикалов [2,3]. Ранее установлено, что кролики с генетически повышенным уровнем восстановленного глутатиона (GSH) были устойчивы к развитию нефротоксичности гентамицина [1].

Цель исследования – изучить частоту и характер инфекционно-токсической нефропатии при сальмонеллезной инфекции у детей и установить роль восстановленного глутатиона (GSH) в качестве прогностического критерия.

Под наблюдением в отделении № 2 УЗ «ГОИКБ» находились 35 детей с диагнозом сальмонеллез. У всех больных при поступлении в стационар забиралась кровь для гематологических, биохимических и специальных исследований: определение восстановленного глутатиона (GSH), показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновых коньюгатов

(ДК) и малонового диальдегида (МДА), а также проводилось УЗИ почек. Наличие нефропатии оценивали по следующим клинико-лабораторным показателям: в крови – по содержанию мочевины, креатинина и GSH, в моче – по количеству эритроцитов, белка и цилиндров. В качестве контрольной группы были 12 детей, больных острыми респираторными инфекциями. Статистическая обработка результатов проводилась на основе общепринятых критериев с использованием программы Statistica 5.5

Все дети были разделены на группы в зависимости от степени выраженности нефропатии: 1 группа (n=20;57,1%) – отсутствие проявлений нефропатии; 2 группа (n=10; 28,6%) – транзиторные проявления нефропатии (кратковременные, в течение 1-х суток, патологические изменения в анализах крови и (или) мочи); 3 группа (n=5; 14,3%) – тяжелые проявления нефропатии (наличие ОПН). Показатели крови у больных сальмонеллезом представлены в таблице.

Таблица – Показатели крови у детей, больных сальмонеллезом (средние величины)

| Группы | Мочевина (ммоль/л) M ± m | Креатинин (мкмоль/л) M ± m | ДК (ед/мл) M ± m | МДА (мкмоль/л M ± m | GSH (мкмоль/гHb) M ± m |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 группа | 4,45±0,256 | 55,3±3,526 | 1,55 ±1,02 | 4,49±1,52 | 0,07±0,005 |
| 2 группа | 7,67±0,30 | 78,2±3,58 | 1,31±0,27 | 2,45±0,26 | 0,041±0,002* |
| 3 группа | 9,3*±1,04 | 102,0*±8,59 | 0,65±0,33 | 2,09±0,72 | 0,034±0,008* |
| Контроль | 4,35±0,23 | 58,85±3,16 | 1,72±0,721 | 2,721±0,363 | 0,102±0,008 |

Примечание: * – достоверные различия с контрольной группой (p<0,05)

Из таблицы видно, что самые высокие показатели уровня мочевины и креатинина выявлены в плазме у детей с наличием тяжелых осложнений (ОПН). В этой же группе отмечено самое низкое содержание GSH в крови (p<0,05 при сравнении с контрольной группой). Различия показателей ДК и МДА у

больных сальмонеллезом и контролем были не достоверны.

Таким образом, показатели ДК и МДА у детей с ОПН оказались низко информативными, несмотря на наличие тяжелых проявлений нефропатии. С другой стороны, показатель GSH проявил себя как высокоинформативный арбитражный тест, позволяющий не только диагностировать нефропатию, но и оценить ее тяжесть.

В острую фазу сальмонеллеза у детей в 14,3% случаев развивается инфекционно-токсическая нефропатия тяжелой степени, что может свидетельствовать об участии в его развитии бактериальных эндотоксинов. Показатель GSH может быть использован для диагностики и оценки тяжести нефропатии при сальмонеллезе у детей.

**Литература:**


1. Бушма К.М. Роль систем перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты почек в предрасположенности кроликов к нефротоксичности гентамицина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006.– Т. 69, № 1. – С. 33-37.
2. Жаворонок Т.В., Носарева О.Л., Помогаева А.П. и др. Механизмы антиперекисной защиты и система глутатиона при острой иерсиниозной инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – С. 28-31.
3. Зверев Д.В. ГУС как ведущая причина острой почечной недостаточности у детей раннего возраста // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 317-321.
4. Пак С.Г., Турьянов М.Х., Пальцев М.А. Сальмонеллез // М., Медицина. – 1998. – С.110-118.
5. Покровский В.И., Килессо В.А., Ющук Н.Д. и др. Сальмонеллезы. – Ташкент, Медицина. – 1989. – С.171-176.

# ЭФФЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕНОМЕТИОНИНА ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

***Н.Э. Петушок, Т.А. Пеховская, И.Н. Катковская, А.А. Шевалье***
[1] Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь
[2] Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

В настоящее время общепризнанно, что глутатионпероксидаза (ГПО) играет ключевую роль в защите ЖКТ от негативного воздействия активных форм кислорода. В частности, показано, что система ГПО/восстановленный глутатион является важным фактором модуляции симптомов при хроническом воспалении кишечника. Биосинтез же ГПО зависит от наличия селена в организме [5]. Для коррекции селенодефицитных состояний и увеличения потенциала антиоксидантной системы организма до настоящего времени используются препараты неорганического селена, однако эти вещества обладают достаточно высокой токсичностью, что ограничивает их применение. В последние годы по этой причине был осуществлен синтез органических производных селена с низкой токсичностью и предполагаемой высокой биологической активностью.

Цель данного исследования состояла в изучении протекторной активности органической субстанций селена – селенометионина – при его использовании для предупреждения окислительного стресса, возникающего при острой алкогольной интоксикации.

В эксперименте использовался селенометионин (УП “Лигур”, г. Минск). Опыты проводились на крысах-самках линии Wistar CRL:(WI)WUBR. Экспериментальные животные были разделены на 4 группы. Животным 3-й и 4-й групп в течение 10 суток в/ж вводили раствор селенометионина (50 мкг селена/кг массы тела в день). Крысы 1-й и 2-й групп получали дистиллированную воду. На 11-е сутки крысам 2-й и 4-й групп ввели 25% раствор этанола в дозе 5 г/кг массы тела. Декапитация животных произведена через 2 часа после введения этанола.

Активность глутатионпероксидаз измеряли с использованием субстратов: перекиси водорода – H2O2 [1] и терт-бутилгидропероксида – t-BOOH [2]. Содержание восстановленного глутатиона определяли по методу [4]. Интенсивность перекисного окисления липидов оценивалась по накоплению тиобарбитуратреагирующих продуктов (ТБ-РП) [3].

Курсовое введение животным селенометонина, не оказав существенного влияния на активность глутатионпероксидазы с H2O2 в качестве субстрата, в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, привело к повышению активности фермента в энтероцитах прямой кишки. В свою очередь, с t-BOOH как субстратом, энзим активировался практически во всех исследованных отделах, за исключением тонкого кишечника. Одновременно в плазме крови и эритроцитах возросла активность глутатионпероксидазы с обоими субстратами.

Развитие окислительного стресса у животных в результате острой алкогольной интоксикации подтвердилось достоверным повышением уровня ТБК-РП в плазме крови. Параллельно при этом произошло снижение содержания восстановленного глутатиона в плазме крови (на 16%), в эритроцитах (на 19%), слизистой оболочке двенадцатиперстной (на 24,4%) и тонкой (на 14%) кишок. Кроме того, алкогольная интоксикация привела к ингибированию активности глутатионпероксидазы с H2O2 в качестве субстрата, особенно значительному в слизистой оболочке желудка (на 53%), а также энтероцитах двенадцатиперстной кишки (на 35%). Активность фермента с t-BOOH как субстратом снизилась в слизистой тонкой кишки (на 41%), но при этом возросла в энтероцитах двенадцатиперстной кишки.

У животных, получивших этанол на фоне предварительной селенизации, столь выраженных нарушений не наблюдалось. В частности, содержание ТБК-РП в плазме крови не увеличивалось, а концентрация восстановленного глутатиона в крови остается на уровне контроля, в слизистой же желудка снижение этого показателя не такое значительное.

Таким образом, нами установлено положительное модулирующее влияние предварительного насыщения организма

селенометионином в отношении системы глутатиона и глутатионпероксидазной активности при острой алкогольной интоксикации. Изменения показателей, полученных в результате селенизации организма и последующем окислительном стрессе, свидетельствуют об устойчивом механизме поддержания достаточно высокого антиоксидантного потенциала организма. Следует отметить, что регуляция активности ферментов семейства селеноцистеиносодержащих глутатионпероксидаз осуществляется на уровне экспрессии, которую в высокой степени стимулирует избыток селена. Кроме того, ранее проведенные нами исследования позволили установить, что в случае применения селенометионина в организме животных происходит аккумулирование этого микроэлемента [11].

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант Б05М – 195).

**Литература:**

1. Кругликова, А.А. Глутатионпероксидазная и глутатионредуктазная активность печени крыс после введения селенита натрия / А.А.Кругликова, Ц.М. Штутман // Укр. биохим. журнал. – 1976.- Т. 48, № 2. – С. 227–233.
2. Моин В.М. Простой и специфический метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах // Лаб. дело. 1986. – № 12. – С. 724–727.
3. Стальная И.Д. Современные методы в биохимии / И.Д.Стальная, Т.Г.Гаришвили // Под ред. В.Н. Ореховича. – Москва, 1977. – С. 66 – 68.
4. Akerboom T. Assay of glutathione, glutathione disulfide and glutathione mixed disulfides in biological samples // Methods in Enzymol. – 1981. – Vol. 77. – P. 373–382.
5. Arteel G.E. The biochemistry of selenium and the glutathione system // Environmental Toxicology and Pharmacology. – 2001. – Vol. 10. – P153-158.

# ОБРАЗОВАНИЕ ОКСИДА АЗОТА И ПЕРЕКИСИ ВОДОРОДА В РАСТВОРАХ ГЛУТАТИОНА В УЛЬТРАЗВУКОВОМ ПОЛЕ

***А.А. Рогачевский***

Гродненский государственный аграрный университет, Гродно, Беларусь

Оксид азота (NO) является уникальной молекулой, обладающей, несмотря на крайнюю простоту строения, большим набором функций в организме, что послужило причиной его детального изучения в последнее время. NO функционирует как ключевой элемент в сердечно-сосудистой системе, обеспечивая расширение сосудов и регуляцию артериального давления, тормозит агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках кровеносных сосудов [1], участвует в передаче сигналов в центральной и периферической нервной системе.

Действие NO носит прямой или косвенный характер. Прямое действие обусловлено реакциями самого NO с мишенями, например, стимуляция гуанилатциклазы, образование нитрозильных комплексов с металлами (часто в результате этого ферменты, содержащие ионы этих металлов, инактивируются) и др. Непрямые эффекты NO определяются как химические реакции, опосредованные активными формами оксида азота, которые образуются при взаимодействии с супероксидом ($O_2^-$) или кислородом ($O_2$).

В медицинской практике широко используется ультразвуковая диагностическая аппаратура.

При воздействии на воду ультразвуком в ней образуются активные формы азота, такие как нитрозоний ($NO^+$), нитроксил ($NO^-$), нитрит ($NO_2^-$), нитрат ($NO_3^-$), а также перекись водорода ($H_2O_2$). Поэтому, помимо механического и теплового воздействия, ультразвук способен вызывать и химические реакции. Химические эффекты ультразвука обусловлены процессами ионизации и диссоциации молекул $H_2O$, $N_2$, и $O_2$, происходящими в кавитационных полостях.

Целью данной работы была оценка влияния глюкозы (10-

2М) на образование оксида азота, его редокс-форм и перекиси водорода в водных растворах восстановленного GSH (10-3М) и окисленного GS-SG (10-3М) глутатиона.

Водные растворы подвергались воздействию ультразвука (УЗ) частотой 880 кГц и интенсивностью до 2 Вт/см2 в течение 5, 10, 15 минут.

Как следует из результатов, представленных в таблице, генерация исследуемых продуктов сонолиза воды и растворенных в ней веществ нарастает во всех случаях.

Таблица – Содержание продуктов сонолиза в растворе и атмосфере при воздействии ультразвука на растворы глутатина

| t, мин. (GSH) | GSNO, $10^{-4}$(М) | $NO_2^-$, $10^{-4}$ (ост)(М) | $H_2O_2$, $10^{-5}$(М) (ост.) | $NO_2^-$, $10^{-6}$(М) (в атм.) |
|---|---|---|---|---|
| 10 | 1,67 | 0,97 | 4,35 | 1,21 |
| 15 | 1,74 | 1,44 | 5,07 | 1,28 |
| 20 | 1,79 | 1,85 | 5,16 | 1,4 |
| t, мин. (GS-SG) | GSNO, $10^{-4}$ (М) | $NO_2^-$, $10^{-4}$ (ост)(М) | $H_2O_2$, $10^{-5}$(М)(ост.) | $NO_2^-$, $10^{-6}$(М) (в атм.) |
| 10 | 1,56 | 0,942 | 7,51 | 0,792 |
| 15 | 1,63 | 1,62 | 9,64 | 1,27 |
| 20 | 1,68 | 2,08 | 12,8 | 1,73 |
| t, мин. (GSH + Gl) | GSNO, $10^{-4}$(М) | $NO_2^-$, $10^{-4}$ (ост)(М) | $H_2O_2$, $10^{-5}$(М) (ост.) | $NO_2^-$, $10^{-6}$(М) (в атм.) |
| 10 | 1,74 | 0,511 | 5,3 | 3,87 |
| 15 | 1,79 | 0,6 | 6,54 | 5,58 |
| 20 | 1,86 | 0,615 | 7,21 | 8,77 |

Однако наименьшее количество образующегося нитрита ($NO_2^-$) наблюдалась в растворе GSH в присутствие глюкозы. При этом одновременно фиксировалась наибольшая интенсивность образования нитрозоглутатиона, что можно объяснить из следующих соображений.

Основным путем образования S – нитрозотиолов в водных растворах является взаимодействие их сульфгидрильных групп с ионами нитрозония, образующихся в кавитационных пузырьках в УЗ-ом поле:

$$RSH + NO^+ \rightarrow RSNO + H^+. (1)$$

Образование же нитрита вызвано следующей реакцией:

$$NO^+ + OH^- \rightarrow NO_2^- + H^+, (2)$$

поэтому снижение содержания в растворах нитрита, очевидно, связано с перехватом ионов нитрозония SH-группами глутатиона.

Кроме того, ион нитрозония при взаимодействии с пероксидом водорода образует пероксинитрит:

$$NO^+ + H_2O_2 \rightarrow HOONO + H^+, (3)$$

в кислой среде трансформирующийся в нитрат [1]:

$$HOONO \rightarrow NO_3^- + H^+, (4)$$

присутствие которого в растворе также фиксируется фотометрически после восстановления металлическим кадмием.

Уменьшение количества ионов нитрозония в растворе влечет за собой увеличение фиксируемой в растворе перекиси водорода (реакция (3).

Сравнительный анализ выхода GSNO и $NO_2^-$ в растворах GSH и GS-SG также позволяет утверждать, что некоторое увеличение фиксируемого в растворах окисленного глутатиона (по сравнению с GSH) нитрита соответствует снижению содержания в них нитрозоглутатиона.

Полученные результаты позволяют расценивать низкомолекулярные тиолы и, в частности, GSH в качестве своего рода ловушек по отношению к окиси азота.

**Литература:**

1. Степуро И.И. Механизмы биологического действия ультразвука // Ультразвук в биологии и медицине: материалы симпозиума. – 2003. – С. 10-21.

# ВЛИЯНИЕ L-ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОДУКТОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ У КРЫС

***Н.О. Салыга***

Институт биологии животных НААН, Львов, Украина

Известно, что глутаминовая кислота обладает выраженной антиоксидантной, мембраностабилизирующей и антигипоксической активностью корригирует кислотно-основное состояние за счет нормализации щелочного запаса крови, оказывает антиоксидантное и мембраностабилизирующее действие благодаря угнетению перекисного окисления липидов, а также стабилизирует мембраны гепатоцитов за счет снижения активности цитолитических ферментов [1,2,3]. Антиоксидантная система защиты организма контролирует и тормозит все этапы свободно-радикальных реакций, начиная от их инициации и заканчивая образованием гидроперекисей и МДА. Основной механизм контроля этих реакций связан с цепью оборотных окислительно-восстановительных реакций ионов металлов, глутатиона, аскорбата, токоферола и других веществ, значение которых особенно важно для сохранения долго живущих макромолекул нуклеиновых кислот и белков, некоторых составных мембран [4,5].

Метаболические процессы, происходящие в организме животных и человека при стрессах и заболеваниях, приводят к использованию большого количества глутаминовой кислоты [3,6]. Исследования обмена глутаминовой кислоты важны для выяснения его роли в метаболических процессах, детоксикации излишков аммиака, представляет значительный интерес для решения многих фундаментальных и практических проблем, связанных с белковым обменом.

В связи с вышесказанным, целью данного исследования является выяснение влияния L-глутаминовой кислоты на содержание продуктов перекисного окисления у крыс.

Исследования проводились на белых крысах-самцах линии Вистар массой 200-220 г, которые были разделены на 3 группы по 10 животных в группе (две опытные и одна контрольная).

Продолжительность исследовательского периода 1 месяц. Животным опытных групп вводился водный раствор глутаминовой кислоты в дозе 285 мг/кг и 715 мг/кг, соответственно (1 раз в сутки, перорально). Крысам контрольной группы в течение 30-ти дней перорально вводили соответствующее количество дистиллированной воды. Животным скармливали стандартный комбикорм для лабораторных крыс. Материалом для исследований служила кровь лабораторных крыс после забоя. В плазме крови определяли содержание ТБК-активных продуктов (Коробейникова С.Н. 1989) и гидроперекисей липидов (Мирончик В.В. 1984).

Результаты исследований показали (см. табл.), что применение глутаминовой кислоты в дозе 715 мг/кг способствует повышению содержания гидроперекисей липидов у животных первой и второй опытных групп и росту содержания ТБК-активных продуктов у животных второй опытной группы по сравнению с контролем.

Таблица – Содержание продуктов ПОЛ в плазме крови крыс при действии глутаминовой кислоты, M±m, n=5)

| Группа животных | Показатели | |
|---|---|---|
| | ГПЛ,ОЕ/мл | ТБК-активные продукты, нМоль/мл |
| Д1 | 0,28 ± 0,008** | 4,20±0,27 |
| Д2 | 0,30 ± 0,019* | 3,18±0,14** |
| К | 0,36 ±0,014 | 4,61±0,31 |

Примечание: * – достоверность различий в значениях показателей между контрольной и опытными группами животных (* – *** – p<0,05 – p <0,001)

## Литература:

1. Косицын Н.С., Сапецкий А.О., Мошарова И.В. Общие физиологические механизмы воздействия глутамата на центральную нервную систему // Успехи физиологических наук. – 2004. – № 1. – С.20-42.

2. Hansen A.M., Caspi R.R. Glutamate joins the ranks of immunomodulators // Nat. Med. – 2010. – Vol. 16, № 8. – P. 856-858.
3. Newsholme P., Procopio J., Lima M.M., Pithon-Curi T.C., Curi R. Glutamine and glutamate: their centra lrole in cell metabolism and function // Cell Biochem Funct. – 2003. – Vol. 21. – P.1-9.
4. Newsholme P., Lima M.M., Procopio J., e tal. Glutamine and glutamate as vital metabolites // Braz J MedBiolRes. – 2003. – Vol. 36. – P.153-163.
5. Platt S.R. The role of glutamate in central nervous system health and disease // Vet. J. – 2007. – Vol.173, № 2 – P. 278-286.
6. Roth E. Nonnutritive effects of glutamine // J. Nutr. – 2008. – Vol. 138. – P. 2025S-31S.

## ВЛИЯНИЕ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ СУКЦИНАТА И ГЛУТАМАТА НА АНТИОКИСЛИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ СЕЛЕЗЕНКИ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ИОНИЗИРУЮЩЕМ ИЗЛУЧЕНИИ В ДОЗАХ 0.5 И 1 ГР

***В.Т. Свергун, А.И. Грицук***
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

В настоящее время радиоактивное загрязнение окружающей среды стало естественным экологическим спутником человека. Поэтому важен вопрос о возможных последствиях, вероятных при быстрых и глобальных изменениях радиационной компоненты, окружающей биосферы. Основным механизмом поражающего действия ИИ (ионизирующее излучение) на живые организмы является инициация пероксидных процессов, контролируемых системой антиоксидантной защиты (АОЗ). Исследование системы АОЗ позволяет оценить состояние защитных сил организма и степень повреждающего действия ИИ на организм. Способы коррекции метаболических нарушений, вызванных ИИ, направлены, прежде всего, на нормализацию состояния АОА [1]. Имеются указания на то, что естественные

метаболиты митохондриального окисления – сукцинат и глутамат – обладают выраженным антиоксидантным эффектом [2,3], однако их роль при внешних радиационных воздействиях изучена недостаточно.

Цель исследования – изучение влияния однократного γ-облучения в дозах 0,5 и 1 Гр на состояние АОА селезенки белых крыс и возможности ее коррекции янтарной и глутаминовой кислотами.

Животных забивали на 3, 10, 30, 60 и 90 сутки после однократного γ-облучения. В гомогенатах селезенки определяли интенсивность анти/прооксидантной активности по методу Т.В.Сирота [4]. В основе метода реакция автоокисления. адреналина, интенсивность которой изменяется при добавлении биологического материала, обладающего про- или антиоксидантной активностью. Сукцинат и глутамат вводились на протяжении 3,10, 30, 40 и 60 дней перорально в дозе-5 мг/ кг веса, сразу после облучения. Статобработка полученных данных проводилась с использованием непараметрического критерия U, а также применением прикладной программы «Graf Pad Prism Demo».

На 3-и сутки после однократного γ-облучения в гомогенатах селезенки животных наблюдается достоверное снижение скорости автоокисления адреналина. При дозе 0.5 Гр интенсивность автоокисления адреналина в гомогенатах селезенки была на 37% ниже по сравнению с контролем ($p<0.05$) и на 59% ниже контроля при дозе 1 Гр ($p<0.01$). На 10-е сутки после воздействия интенсивность окисления имела аналогичный характер. Возможно, на 3 и 10 сутки после ИИ ресурс суммарной АОС селезенки был достаточно высоким для контроля окислительных процессов. На 30 и 60 сутки после ИИ интенсивность окисления носила фазовый характер и была недостоверна. На 90 сутки при дозе 0.5 Гр интенсивность окисления находилась на уровне контроля и снижалась до 63% при дозе 1,0 Гр ($p <0.05$). Селезенка является важным кроветворным органом, играющим ведущую роль в формировании и развитии гемопоэтической ткани, оказывая влияние на морфологию костного мозга, вилочковой железы,

периферических лимфоузлов и крови. Селезенка – одно из необходимых звеньев в формировании иммунокомпетентных клеток, для нее характерны высокая реактивность и чувствительность системы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. Чувствительность селезенки к действию ИИ различной степени интенсивности, возможно, связана с высоким содержанием ненасыщенных фосфолипидов в структуре митохондриальных мембран, окисление которых изменяет их агрегатное состояние. Эффективность митохондриального окисления в селезенке определяет состояние иммунитета. Увеличение окислительной активности спленоцитов на 20%, по отношению к контролю ($p < 0.05$), в конце 3-го месяца после воздействия однократного ИИ, являлось, по-видимому, результатом истощения ресурсов АОС. Введение глутамата (Глу) и сукцината, как пищевой добавки животным, облученным в дозе 0,5 и 1 Гр, поддерживало АОА статус гомогенатов селезенки на 3 сутки, при отсутствии достоверных изменений со стороны системы окисления. Антиоксидантное действие комплекса глутамат – сукцинат сохранялось на 10-е сутки после воздействия ИИ.

В естественных белках глутамат составляет 20% от содержания всех аминокислот. Являясь центральным субстратом в реакциях трансаминирования, дезаминирования, эта заменимая аминокислота принимает участие во многих важных метаболических процессах. От глутамата зависит образование аспартата, аланина и глутамина. Пероральное введение небольшого количества глутамата сразу приводит к окислению большей части аминокислот во внутренних органах. Глутамат, как и синтезируемый из него сукцинат, являются антигипоксантами, которые активно потребляются электронно-транспортными цепями митохондрий. Глутамат – это компонент клеточного антиоксиданта – глутатиона, восстановленная форма которого является ведущей в системе АОЗ клеток.

На 3-и сутки после воздействия однократного ИИ спленоциты были более радиорезистентными по сравнению с другими сроками облучения. На это указывало увеличение суммарной АОА, снижение массы органа, свидетельствующее об

элиминации более радиочувствительных клеток. Введение комплекса сукцината – глутамата перорально достоверно подавляло интенсивность окислительных реакций в гомогенатах селезенки на 3 и 10 сутки после воздействия ИИ. Данные, полученные с глутаматом и сукцинатом, открывают перспективу их использования для коррекции функциональной активности, многочисленных, в том числе и иммунных, функций этого органа, особенно в условиях радиационных нагрузок.

**Литература:**


1. Ковтун В.Ю., Толкачев В.Н., Парфенов Я.А. Синтез и изучение биологически активных комплексов глутаминовой кислоты и ацетилцистеина с биометаллами, и подобных соединений // Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии. Российская научн. конф. – СПб 19-20 мая 2011г. – СПб: Фолиант. – 2011. – С.231.
2. Грицук А.И., Свергун В.Т., Сергеенко С.М., Жадейко Р.Р. Состояние окислительного статуса печени крыс при гамма-облучении и коррекции сукцинатом и глутаматом // Медико-биологические проблемы токсикологии и радиологии: тезисы докл. Росс. науч. конф СПб 29-30 мая 2008. – Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2008. – № 3, прил. – С. 210- 211.
3. Свергун В.Т., Грицук А.И., Еременко В.Ф. Окислительная активность тканей крыс при внешнем облучении // Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: тезисы докл. Российская науч. конф. с международным. Участием. – СПб, 19-20 мая 2011г. – СПб: ФОЛИАНТ. – 2011. – С. 140.
4. Сирота Т.В. Патент РФ № 2144674. – 2000.

# МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СЕПСИСЕ

***В.В. Спас, В.А. Предко, И.О. Максимчик, В.Г. Мармыш, П.А. Герасимчик***

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Последние годы во всем мире заметно возрос интерес к проблеме сепсиса, которая давно стала междисциплинарной проблемой. Несмотря на получение и применение новейших видов антибиотиков и внедрение новых медикаментозных методов лечения, частота случаев сепсиса и его осложнений не снижается. По последним сведениям ежегодно в мире регистрируется 18 миллионов новых случаев тяжелого сепсиса, или 3 случая на 1000 человек. Частота случаев заболеваемости сепсисом учащается за счет следующего: общее старение населения (т.к. с возрастом риск заболеть сепсисом увеличивается), большое число пациентов с угнетенным иммунитетом, расширение спектра устойчивости бактерий к антибиотикам, рост количества инфицированных ВИЧ [2,3].

При сепсисе нарушается обмен веществ. В результате патологического процесса происходит накопление в аномальных количествах продуктов нормального метаболизма. Одним из важных регуляторов гомеостаза в организме является оксид азота [1].

Оксид азота отвечает за вазодилататорный эффект релаксирующего фактора, выделяемого эндотелием. Полагают, что вазодилататорное действие NO направлено против вазоконстрикторного эффекта эндотелинов. Он синтезируется не только лейкоцитами, но и эндотелием сосудов. Малые размеры этой частицы, отсутствие электрического заряда и липофильность позволяет ей легко проникать через мембраны, принимать участие во многих реакциях, изменять функциональные свойства некоторых белковых молекул. Оптимальный уровень NO в крови необходим для поддержания нормального венозного тонуса и проницаемости сосудистой стенки, адекватной перфузии тканей и защитных клеток от повреждения. NO защищает эндотелий сосудов от

повреждающего действия эндотоксинов и TNF, сдерживает чрезмерную активацию макрофагов, расслабляет мышечные клетки в стенках сосудов, участвует в регуляции сосудистого тонуса и проницаемости сосудистой стенки, релаксации сфинктеров, уничтожении бактерий [1].

Чрезмерная продукция NO под влиянием цитокинов оказывает повреждающее действие на ткани, так как способствует снижению венозного тонуса и периферического сопротивления, развитию гипотензии, депонированию крови, развитию отека, септическому шоку, возникновению полиорганной дисфункции, заканчивающейся часто необратимой полиорганной недостаточностью. В связи с этим действие NO как фактора может быть как повреждающим, так и защитным по отношению к тканям [3].

Проведено рандомизированное исследование. Пациентов с диагнозом сепсис при поступлении разделили на 2 группы с помощью программы генератора случайных чисел. Все больные получали традиционное лечение: антибиотики, инфузионная терапия, парентеральная и иммунокорригирующая терапия, респираторная и инотропная поддержка (при необходимости). В группе 1 проводилось терапия без использования экстракорпоральных методов детоксикации. В группе 2 49-ти пациентам проводилась гемосорбция через антипротеиназный биоспецифический сорбент «Овосорб» (Беларусь) с помощью роликового насоса BP-742 («Fresenius», Германия). В течение процедуры кровь проходила через колонку с сорбентом, после чего возвращалась в предварительно катетеризированную периферическую вену. Скорость перфузии крови по магистрали – 90–100 мл/мин. Количество процедур составило 5±2,1, каждая из которых продолжалась 60 минут. Концентрацию нитрат/нитритов в плазме крови пациентов с сепсисом определяли спектрофотометрически с помощью реактива Грисса.

При проведении консервативной терапии в группе 1 содержание нитрат/нитритов в плазме 28 пациентов с сепсисом статистически значимо не изменилось и составило: при поступлении – 40 (37; 42) ммоль/л, на вторые сутки – 37 (32; 40) ммоль/л (p=0,2), а при окончании терапии в ОАРИТ – 36 (29;

39) ммоль/л (p=0,1).

В результате применения гемосорбции в группе 2 через антипротеиназный биоспецифический гемосорбент «Овосорб» происходит статистически значимое снижение конечных продуктов метаболизма оксида азота – нитрат/нитритов. После первой гемоперфузии через «Овосорб» произошло уменьшение их содержания с 47 (43;79) ммоль/л до 44 (33;48) ммоль/л (p=0,05). После третьей процедуры отмечено статистически значимое снижение нитрат/нитритов относительно начального этапа исследования до 36 (30;44) ммоль/л (p=0,03). Эффект от проводимой экстракорпоральной терапии сохраняется и после последующих процедур. При переводе пациентов из отделения реанимации, в сравнении с концентрацией при поступлении, в группе 2 происходило достоверное снижение концентрации нитрат/нитритов до 29 (21;35) ммоль/л (p=0,02).

Уровень продуктов метаболизма оксида азота у пациентов с сепсисом повышен. При проведении консервативной терапии достоверного снижения нитратов/нитритов не наблюдалось. Проведение гемоперфузии через антипротеиназный биоспецифический гемосорбент «Овосорб» позволяет стабилизировать и снизить наработку нитрат/нитритов.

**Литература:**

1. Братусь В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатичесих реакций организма // Укр. ревматол. журн. – 2003. – № 4. – С. 3–11.
2. Марини Дж. Терапия сепсиса. Медицина критических состояний: пер. с английского. – М.: Медицина. – 2002. – 620 с.
3. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико–диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика. Практическое руководство. – М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2004. – 130 с.

# ВОЗМОЖНОСТЬ МОДИФИКАЦИИ СРОДСТВА ГЕМОГЛОБИНА К КИСЛОРОДУ IN VITRO

***Т.Л. Степуро***
Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Исследование механизмов регуляции сродства гемоглобина к кислороду сохраняет свою актуальность в связи с недостаточно удовлетворенными потребностями клиники в коррекции состояний кислородной недостаточности и проблемами, возникающими при хранении и переливании крови [2, 4].

В системе транспорта кислорода гемоглобину принадлежит стратегическая, интегральная роль. Помимо того, что красный пигмент крови выполняет функцию сенсора – носителя специфической информации о потреблении кислорода тканями – он является также эффекторным звеном, посредством воздействия на которое возможно адаптивное изменение кислородсвязывающих свойств крови (КССК) в достаточно широком диапазоне. Известно, что сродство гемоглобина к кислороду изменяется под влиянием факторов как прямого, так и косвенного действия. Сформировано представление об автономной метаболической системе регуляции сродства гемоглобина к кислороду (СГК), в которой ведущую роль играет взаимодействие гемоглобина с 2,3-ДФГ [1]. Однако более тщательного изучения требуют механизмы и процессы взаимодействия внутриэритроцитарных компонентов регуляции СГК с системами, участвующими в оксидазной и оксигеназной утилизации кислорода, например, с L-аргинин-NO системой [3].

Для оценки возможности модификации СГК оксидом азота (NO) и его производным – пероксинитритом ($ONOO^-$) – были проведены исследования in vitro. Образцы смешанной венозной крови кроликов инкубировали 30 мин. при $37^0$С в герметичных условиях с донорами NO (нитрозоцистеин, SNAP, DEANO, нитрозоальбумин) или $ONOO^-$. В других сериях доноры NO или $ONOO^-$ добавляли в сатуратор, где происходило насыщение крови оксигенирующей смесью, состоящей из 94,5% $O_2$ и 5,5% $CO_2$, или дезоксигенирующей следующего состава: 94,5% $N_2$ и

5,5% $CO_2$. В экспериментах с пероксинитритом изучали также влияние напряжения углекислого газа в крови, для чего пробы насыщали «гипокапнической» (4.2% $CO_2$, 5.3% $O_2$, 90.5% $N_2$) или «гиперкапнической» смесями (9.5% $CO_2$, 3.5% $O_2$, 87.0% $N_2$). Во всех экспериментах концентрационные соотношения гемоглобина (тетрамера) и $ONOO^-$ составляли 100:1 и 10:1, или 1:1 и 2:1 в экспериментах с донорами NO. СГК оценивали методом смешивания по следующим показателям: p50 реальное, измеренное при реальных значениях pH, $pCO_2$, температуры, и стандартное, рассчитанное для pH = 7,4, $pCO_2$ = 40 мм рт. ст. и температуры 37$^o$C. Пероксинитрит получали известным методом из пероксида водорода и нитрита натрия [6].

Воздействие доноров оксида азота на гемоглобин происходило при различных напряжениях кислорода в крови. При полной дезоксигенации крови различий в положении кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО) контрольного и опытного образцов зафиксировано не было. Однако с увеличением степени насыщения гемоглобина кислородом (в экспериментах с венозной кровью без насыщения или с насыщением оксигенирующей смесью) наблюдался левосторонний сдвиг КДО и разница между $p50_{станд.}$ в контроле и опыте достигала статистически значимого уровня. Коэффициент корреляции между показателями $SO_2$ (степени насыщения гемоглобина кислородом) и delta $p50_{станд.}$ (разница между $p50_{станд.}$ в контроле и опыте) был равен 0,85, что отражает выраженную зависимость этих параметров.

Модифицирующее действие пероксинитрита на СГК in vitro проявлялось только при $SO_2$ гемоглобина в диапазоне от 43,3 до 65,9%, тогда как в условиях полного насыщения кислородом или, наоборот, полной дезоксигенации гемоглобина, эффект пероксинитрита заметен не был. В данном диапазоне $SO_2$ КДО под действием пероксинитрита смещалась как вправо, так и влево относительно контрольной пробы. Оказалось, что решающее значение в эффекте пероксинитрита принадлежит напряжению углекислого газа в крови. При напряжении углекислого газа ($pCO_2$), приближающемся к 32 мм рт. ст., $p50_{станд.}$ в опытном образце превосходило контрольное значение, тогда как при

напряжении углекислого газа, равном 53–56 мм рт. ст., $p50_{станд.}$, наоборот, снижалось. Дальнейшее увеличение $pCO_2$ в крови (около 75 мм рт. ст.) нивелировало действие пероксинитрита при соотношении Hb: $ONOO^-$ 100:1. Однако увеличение концентрации $ONOO^-$ в крови (Hb: $ONOO^-$ 10:1) также приводило к увеличению СГК.

Результаты проведенных исследований показывают, что эффекты доноров NO и пероксинитрита в отношении СГК определяются газовыми характеристиками крови. Для воздействия доноров NO определяющее значение имела степень насыщения гемоглобина кислородом: чем больше $SO_2$, тем большим был сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево. Данное явление связано с тем, что оксид азота при взаимодействии с окси- или дезоксигемоглобином образует различные модификации белка, одни из которых вызывают увеличение сродства гемоглобина к кислороду, а другие – его снижение. Отсутствие эффекта NO на СГК при дезоксигенации может быть связано с наработкой нитрозилгемоглобина, оказывающего компенсирующее действие мет- и S-нитрозогемоглобину, которые, общеизвестно, повышают сродство гемоглобина к кислороду.

Процесс взаимодействия $ONOO^-$ с гемоглобином характеризуется наибольшей функциональной подвижностью в области средних значений напряжения кислорода и $SO_2$. При этом ведущую роль в направлении изменений, вызываемых пероксинитритом, играет углекислый газ. Ряд авторов рассматривают $CO_2$ в качестве триггера физиологических функций пероксинитрита, действие которого реализуется через ограничение диффузии $ONOO^-$, образование нитрующих агентов [7], увеличение скорости реакции взаимодействия $ONOO^-$ с гемоглобином за счет изменения конформации белка [5].

Проведенные исследования подтверждают возможность участия NO и его производного пероксинитрита в механизмах автономной регуляции СГК. На основании изложенных фактов могут быть разработаны методы коррекции кислородсвязывающих свойств крови, что может найти свое применение в трансфузиологии и лечении гипоксических

состояний различного генеза.

**Литература:**


1. Борисюк М.В. Системный анализ механизмов регуляции сродства крови к кислороду. 1. Внутриэритроцитарная регуляция сродства гемоглобина к кислороду// Успехи физиологических наук. – 1983. – Т. 14, № 1. – С. 89-101.
2. Гацура С.В., Гацура В.В. Проблемы регуляции кислородтранспортной функции крови в кардиологии. – М.: Компания Спутник +, 2005. – 144 с.
3. Зинчук В.В., Максимович Н.А., Борисюк М.В. Функциональная система транспорта кислорода: фундаментальные и клинические аспекты / под ред. Зинчука В.В. – Гродно, 2003. – 236 с.
4. Иванов К.П. Current views on oxygen transport from blood to tissues // Успехи физиологических наук. –2001. – Т. 32, № 4. – С. 3-22.
5. Blium I.B., Krasylenko I.A., Iemets' A.I. Tyrosine nitration as regulatory post-translational modification of proteins // Ukr. Biokhim. Zh. – 2009. – P. 5−15.
6. Koppenol W.H., Kissner R., Beckman J.S. Syntheses of peroxynitrite: to go with the flow or on solid grounds? // Methods Enzymol. – 1996. –Vol. 269. – P. 296−302.
7. Pietraforte D., Matarrese P., Straface E., Gambardella L., Metere A., Scorza G., Leto T.L., Malorni W., Minetti M. Two different pathways are involved in peroxynitrite-induced senescence and apoptosis of human erythrocytes // Free Rad. Biol. Med. – 2007. – Vol. 42, № 2. – P. 202−214.

# ОСОБЕННОСТИ ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЯМИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

***М.В. Сурин***

Сыктывкарский государственный университет, Сыктывкар, Россия

СОПЛ – синдром острого повреждения легких – это осложнение основного заболевания, которое может усугубить тяжесть состояния больного и влиять на сроки госпитализации пациента. Причины СОПЛ разнообразны [Гельфанд, 2006]. Среди наиболее частых – пневмония. Некоторые из пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии нуждаются в респираторной поддержке (РП). Возможность реаниматолога адекватно подбирать ее напрямую влияет на прогноз заболевания, длительность лечения и качество последующей жизни больного.

Для определения степени повреждения легочной ткани у больных рассчитывается респираторный индекс (РИ):

$$РИ = PaO_2/FiO_2,$$

где $PaO_2$ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (мм рт.ст.), $FiO_2$ – фракция кислорода во вдыхаемой смеси (%).

У врача-реаниматолога имеется несколько способов оказания необходимой РП. Один из них – подача увлажненного кислорода через носовые катетеры, при этом пациентам подается воздушная смесь с потоком 5 л/мин ($FiO_2$ = 32-34%). Однако при развитии СОПЛ такой уровень РП оказывается недостаточным и для увеличения доставки кислорода к альвеолам применяется искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Различные параметры и алгоритмы ИВЛ позволяют максимально насытить артериальную кровь кислородом и получить удовлетворительные показатели кислородного статуса пациента. Однако при этом не учитывается содержание кислорода в венозной крови, что немаловажно для оценки энергозатрат и других функциональных показателей [Иржак, 1975; Сурин, 2012].

В связи с этим целью нашей работы было исследование артерио-венозной разницы (АВР) содержания кислорода у

пациентов с СОПЛ.

Задачи работы: определить частоту использования ИВЛ у пациентов с СОПЛ при тяжелом течении пневмонии, установить содержание кислорода в артериальной и венозной крови пациентов.

Обследованы 15 человек (мужчины), возраст которых от 43 лет до 71 года. Пациенты находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии Коми республиканской больницы. При поступлении у пациентов диагностирована пневмония (на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных физикального и лабораторно-инструментального исследования). Учитывая РИ менее 300 мм рт.ст., было диагностировано осложнение основного заболевания – СОПЛ.

Пробы крови забирали шприцами PICO 70 из бедренной артерии и бедренной вены. Анализы проводили в лаборатории отделения реанимации и интенсивной терапии на аппарате «RADIOMETER ABL800» «FLEX» (Дания).

Из 15 пациентов 7 находились на самостоятельном дыхании с подачей увлажненного кислорода (группа 1). 8 человек по показаниям были переведены на ИВЛ (группа 2). Показатели представлены в таблице.

| | Группа 1 | Группа 2 |
|---|---|---|
| РИ | 208 (150/297) | 191 (96/287) |
| pO2 арт., mmHg | 72,7 (52/104) | 97,0 (58/164) |
| pO2 вен., mmHg | 34 (29/40) | 43,3 (28/69) |
| Sat O2 арт., % | 92,3 (89/98) | 95,1 (89/99) |
| Sat O2 вен., % | 60,1 (57/69) | 69,1 (42/89) |
| cO2 арт., мл/л | 136,4 (120/150) | 107,1 (90/145) |
| cO2 вен., мл/л | 89,0 (78/106) | 74,0 (49/131) |
| АВР по cO2 | 47,4 | 33,1 |
| Гемоглобин, г/л | 111,8 (103/117) | 90,3 (80/110) |

Примечание: В скобках указано минимальное и максимальное значение. pO2 – парциальное напряжение кислорода в крови, Sat O2 – сатурация; cO2 – общее содержание кислорода в крови (рассчитывается по формуле cO2 = HbxSatO2xpO2, без учета дериватов гемоглобина)

При сравнении результатов видно, что $pO_2$ в артериальной и венозной крови у пациентов из группы 2 примерно на 1/3 выше, чем у пациентов из группы 1. Это обусловлено применением ИВЛ с подачей обогащенной кислородом дыхательной смеси (FiO2 от 40% до 70%). В то же время, содержание кислорода в артериальной и венозной крови пациентов из группы 2 снижено. Поскольку $SatO_2$ поддерживается на достаточном уровне, низкое значение $CO_2$ может быть связано лишь с низким уровнем гемоглобина.

Таким образом, имея в своем арсенале техническую возможность подачи воздушной смеси с высоким значением FiO2, врач-реаниматолог может увеличить pO2 артериальной и венозной крови, что должно благоприятно сказываться на общем кислородном статусе пациента.

## РОЛЬ СИСТЕМНЫХ МЕХАНИЗМОВ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА В КОРРЕКЦИИ РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ

***М.Н. Ходосовский, В.В. Зинчук***

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Развитие реперфузионных повреждений в печени является патофизиологическим механизмом изменения функции органа после ишемии. Данная проблема чрезвычайно актуальна в хирургии, трансплантологии, при состояниях, связанных с падением артериального давления при последующем его восстановлении (шок). Реперфузия печени может сопровождаться воспалительной реакцией с миграцией лейкоцитов, расстройствами микроциркуляции, активацией апоптоза. Важную роль в развитии постишемической дисфункции органа играют нарушения прооксидантно-антиоксидантного состояния, приводящие к развитию окислительного стресса. Кислородзависимая природа генерации активных форм кислорода предполагает участие механизмов транспорта кислорода в развитии реоксигенационных повреждений печени.

Цель исследования – изучить изменение параметров кислородтранспортной функции (КТФ) крови у кроликов в условиях применения ишемического прекондиционирования (ИП).

Работа выполнена на взрослых кроликах-самцах весом 3,5–4,5 кг, предварительно выдержанных в стандартных условиях. Ишемию печени в течение 30 мин. вызывали маневром Прингла (Pringle maneuver). Реперфузионный период длился 120 мин. ИП печени проводили методом [Izuishi K. et al., 2006]. Оценивали показатели КТФ крови: p50, $pO_2$, $pCO_2$, pH, бикарбонат плазмы ($HCO_3^-$), общий $CO_2$ плазмы ($TCO_2$), действительный избыток оснований (ABE). Сродство гемоглобина к кислороду (СГК) определяли по показателю p50 ($pO_2$ крови, соответствующее 50% насыщению ее кислородом). На основании полученных значений p50 по уравнению Хилла высчитывали положение кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО). Все полученные результаты обработаны методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента при нормальном распределении выборок или U-теста при отсутствии нормального распределения.

Показано, что моделирование ишемии-реперфузии печени с помощью маневра Прингла приводило к глубоким нарушениям кислотно-основного состояния у кроликов. Развитие метаболического компонента смешанного ацидоза (судя по снижению показателей pH, $HCO_3$-, $TCO_2$, ABE, SBE и SBC) в реперфузионном периоде здесь сопровождалось отсутствием восстановления $pO_2$ печеночной венозной крови. Последнее могло быть следствием микроциркуляторных расстройств в печени из-за преобладания вазоконстрикторов над вазодилататорами после тяжелой ишемии. Высокие значения показателя $pCO_2$ после ишемии и в реперфузионном периоде у животных при моделировании ишемии-реперфузии печени указывают на наличие респираторного компонента ацидоза. Данные изменения могли быть следствием реперфузионного повреждения легких, что часто наблюдается при ишемии-реперфузии печени [Fernández L., et al., 2002]. Суммарно снижение pH и повышение $pCO_2$ существенно изменило СГК

крови в сторону уменьшения в реперфузионном периоде. Данные изменения СГК, по-видимому, способствуют увеличению отдачи кислорода в ткани печени после ишемии, что может быть фактором усиления дисбаланса между донорами и акцепторами электронов в дыхательной цепи и активации свободнорадикальных процессов перекисного окисления липидов, т.е. «кислородного парадокса» [Зинчук В.В. и др., 2006].

Применение ИП улучшало показатели КТФ крови у животных, что было особенно выражено в конце реперфузионного периода. Так, показатель $pO_2$ печеночной венозной крови на 120-й минуте реперфузии был существенно выше, чем у животных без ИП в соответствующий период. Кроме того, данный показатель здесь не отличался от его исходных значений, что могло быть следствием улучшения процессов микроциркуляции в печени в реперфузионном периоде под влиянием ИП [Heizmann O. et al., 2010]. Несмотря на небольшой рост показателя $pCO_2$ в смешанной венозной крови в конце ишемии, его значения оставались в пределах физиологической нормы, указывая на удовлетворительную функцию легких у кроликов с ИП. Более того, в конце реперфузионного периода этот показатель не отличался от исходных значений в исследуемой крови и был ниже, чем у животных без ИП. В конце реперфузионного периода у кроликов с ИП улучшались показатели pH, ABE, SBC печеночной венозной крови, свидетельствуя об улучшении метаболизма в печени по сравнению с животными контрольной группы. На 120-й минуте реперфузии ишемическое прекондиционирование приводило к смещению КДО влево по отношению к соответствующему периоду у животных без ИП.

Таким образом, реперфузия печени сопровождается развитием глубокого смешанного ацидоза с выраженным метаболическим компонентом (судя по показателям pH, $HCO_3$-, $TCO_2$, ABE, SBE и SBC), отсутствием восстановления $pO_2$ крови, оттекающей от печени, сопутствующим постишемическим повреждением функции легких (судя по $pCO_2$ смешанной венозной крови) и сдвигом КДО вправо. Применение ИП при ишемии-реперфузии печени у кроликов способствует улучшению

кислотно-основного состояния и устранению гиперкапнии и гипоксемии в обоих образцах венозной крови, сдвигу КДО влево, возможно, реализуемому при участии оксида азота. Повышение СГК крови в реперфузионном периоде может быть одним из механизмов протективного влияния ИП, ограничивающих образование свободных радикалов кислорода и развитие окислительных повреждений печени при ишемии-реперфузии.

## ВЛИЯНИЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА НА ФОРМИРОВАНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К НИТРОГЛИЦЕРИНУ

***Т.А. Чак, В.И. Козловский***

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь

Нитроглицерин (НГ) и другие органические нитраты используются в кардиологии уже более 130 лет и по-прежнему играют важную роль в лечении ИБС. Однако их применение ограничивается толерантностью, которая развивается при длительном назначении препаратов данной группы. Среди предполагаемых механизмов формирования толерантности к НГ отмечается истощение сульфгидрильных групп, необходимых для генерации монооксида азота (NO), ответственного за сосудорасширяющий эффект НГ [2]. Предполагается также, что избыточное поступление нитратов приводит к выработке в эндотелии супероксида и пероксинитрита, способных ингибировать гуанилатциклазу и нарушать продукцию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [4]. Предполагается, что толерантность к нитратам сопровождается усилением вазоконстрикторного влияния симпатической нервной системы [1], что также нивелирует благоприятные эффекты НГ.

Целью настоящего исследования явилось в эксперименте in vitro на изолированной аорте крысы сформировать толерантность к НГ, исследовать вазоконстрикторную реакцию на агонист альфа-адренорецепторов фенилэфрин (ФЭ) и определить способность N-ацетилцистеина, обладающего свойствами

донатора сульфгидрильных групп и антиоксиданта, предотвращать развитие феномена толерантности к НГ.

Эксперименты выполнены на изолированных кольцах грудного отдела аорты крыс [3]. Кольца подвешивались с помощью крючков к датчикам изометрического натяжения (“Harvard Apparatus”) в термостатируемые при температуре 37°С стеклянные сосуды, в которых находился раствор Кребса–Хензелайта, оксигенируемый смесью 95% $O_2$ и 5% $CO_2$. На кольцах аорты, которые были предварительно натянуты до 4 г, определяли вазоконстрикторный эффект ФЭ, добавляемого в сосуды в возрастающих концентрациях ($10^{-9}$–$10^{-6}$ М). После достижения максимального сокращения аорты добавляли НГ ($10^{-9}$–$10^{-6}$ М) с регистрацией сосудорасширяющего ответа. Эксперименты проводили на 3-х группах колец: 1) контрольной группе; 2) кольцах, которые в течение часа инкубировались с НГ ($2\cdot10^{-4}$ М) с последующим промыванием раствором Кребса–Хензелайта; 3) кольцах, к которым, наряду с НГ, добавляли ацетилцистеин ($10^{-4}$ М). В трех группах сравнивались ответы на ФЭ и на НГ.

Во всех экспериментальных группах отмечен вазоконстрикторный ответ на ФЭ, начиная с концентрации $10^{-8}$ М. Во 2-й группе отмечалось усиление вазоконстрикторного эффекта ФЭ (в 1,85 раза больше в сравнении с контрольными кольцами для концентрации $10^{-6}$ М, p=0,043). В 3-й группе не было отмечено существенного различия в сравнении с контрольной группой (таблица 1).

Сосудорасширяющий ответ на НГ во 2-й группе был значительно ниже в сравнении с контролем (в 2,02 раза для концентрации НГ $10^{-6}$ М, p=0,001). В 3-й группе вазодилатация, вызванная НГ, была более выражена по сравнению со 2-й группой (в 1,36 раза для концентрации НГ 10-6 М, p=0,039) (таблица 2).

Таблица 1 – Вазоконстрикторный ответ на фенилэфрин на изолированных кольцах аорты крысы – Me (25%; 75%)

| Концентрация ФЭ (-lg M) | Сокращение изолированных колец аорты крысы (мг) | | |
|---|---|---|---|
| | Контроль | НГ ($2\cdot10^{-4}$ M) | НГ ($2\cdot10^{-4}$ M) + NAЦ ($10^{-4}$ M) |
| 8 | 27,4 (0; 34,5) | 27,4 (0; 109,6) | 53,3 (13,7; 54,8) |
| 7,5 | 95,9 (55,2; 326,4) | 109,6 (82,2; 164,4) | 109,6 (80,0; 219,2) |
| 7 | 274,0 (151,8; 448,8) | 328,8 (246,6; 465,8) | 346,7 (219,2; 411,0) |
| 6,5 | 356,2 (220,8; 530,4) | 635,1 (424,7; 739,8) | 452,1 (301,4; 800,1) |
| 6 | 465,8 (276,0; 575,4) | 863,1 (520,6; 1229,2)* | 548,0 (465,8; 1280,2) |

Примечание: * – статистически достоверное отличие в сравнении с контролем ($p<0,05$).

Таблица 2 – Вазодилатация, вызванная нитроглицерином на изолированных кольцах аорты крысы – Me (25%; 75%)

| Концентрация НГ (-lg M) | Расслабление изолированных колец аорты крысы (процент от сокращения, вызванного фенилэфрином) | | |
|---|---|---|---|
| | Контроль | НГ ($2\cdot10^{-4}$ M) | НГ ($2\cdot10^{-4}$ M) + NAЦ ($10^{-4}$ M) |
| 8 | 5,9 (4,2; 6,7) | 0* | 4,0 (0; 5,9)^ |
| 7,5 | 17,6 (16,1; 37,8) | 4,0 (0; 5,6)* | 12,4 (6,1; 16,0)*^ |
| 7 | 32,3 (29,4; 66,7) | 17,6 (5,3; 23,8)* | 31,0 (23,5; 36,1) |
| 6,5 | 70,6 (58,1; 78,6) | 33,3 (17,5; 38,3)* | 49,0 (44,1; 58,4)*^ |
| 6 | 96,8 (91,1; 100,0) | 47,9 (35,1; 60,0)* | 65,0 (61,8; 70,6)*^ |

Примечание: * – статистически достоверное отличие от контроля ($p<0,05$),

^ - статистически достоверное отличие между 2-й и 3-й группами ($p<0,05$)

Полученные данные свидетельствуют о способности N-ацетилцистеина предотвращать развитие толерантности к НГ и повышение чувствительности к адренергической вазоконстрикции.

В условиях толерантности к нитроглицерину повышается чувствительность к вазоконстрикторному эффекту агониста альфа-адренорецепторов фенилэфрина. N-ацетилцистеин предотвращает развитие толерантности к нитроглицерину и, одновременно, препятствует усилению вазоконстрикции, вызванной фенилэфрином.

**Литература:**


1. Gori T., Floras J.S., Parker J.D. Effects of nitroglycerin treatment on baroreflex sensitivity and short-term heart rate variability in humans // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 2000-2005.
2. Kojda G., Meyer W., Noack E. Influence of endothelium and nitrovasodilators on free thiols and disulfides in porcine coronary smooth muscle // Eur. J. Pharmacol. – 1993. – Vol. 250. – P. 385-394.
3. Lorkowska B., Bartus M., Franczyk M. et al. Hypercholesterolemia does not alter endothelial function in spontaneously hypertensive rats // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2006. – Vol. 317. – P. 1019-1026.
4. Warnholtz A., Mollnau H., Heitzer T. et al. Adverse effects of nitroglycerin treatment on endothelial function, vascular nitrotyrosine levels and cGMP-dependent protein kinase activity in hyperlipidemic Watanabe rabbits // J. Am. Col.l Cardiol. – 2002. – Vol. 40. – P. 1356-1363.


## КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЕ ПРОЦЕССЫ В УСЛОВИЯХ КОРРЕКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА N1-МЕТИЛНИКОТИНАМИДОМ


***Е.В. Шульга, И.Э. Гуляй***

Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь


В системных механизмах адаптации к изменяющимся условиям внутренней и внешней среды важная роль принадлежит механизмам транспорта кислорода кровью, и, в частности, сродству гемоглобина к кислороду [Гацура С.В., Гацура В.В., 2005]. Процессы транспорта кислорода кровью играют ключевую

роль в поддержании прооксидантно-антиоксидантного баланса, что обеспечивает развитие адекватных системных физиологических реакций в условиях развития окислительного стресса [Зинчук В.В., Борисюк М.В., 1999]. Современные представления относительно механизмов коррекции данного состояния недостаточно полны, в связи с чем целесообразен поиск новых средств, оказывающих регуляторное действие на кислородтранспортную функцию крови в условиях окислительного стресса.

Выявлено, что широким спектром физиологических эффектов обладает $N^1$-метилникотинамид (МНА) – основной метаболит никотинамида, синтезируемого главным образом в печени. Установлены противовоспалительные свойства МНА, которые подтверждены в клинических исследованиях при лечении хронических дерматозов и ожогов кожи, реализуемые через его взаимодействия с гликозаминогликанами на поверхности эндотелия кровеносных сосудов [Gebicki J. Et al., 2003; Wozniacka A. et al. [2005]. Описано также противовоспалительное действие МНА при контактном дерматите, связанное с эндотелий/простациклин $I_2$-зависимым механизмом [Bryniarski K. et al., 2008]. Выявлено, что МНА уменьшает проявления окислительного стресса, снижая активность свободнорадикальных процессов, полностью предотвращает ухудшение эндотелий NO-зависимой вазодилатации в аорте [Watała C. et al., 2009]. В исследованиях in vitro установлено, что МНА стимулирует рост клеток и уменьшает спонтанную дифференцировку в эритролейкемической культуре, а также уменьшает уровень гемоглобина [Kuykendall JR. et al., 2007]. В то же время влияние МНА на механизмы транспорта кислорода в условиях окислительного стресса исследованы недостаточно, что предопределяет интерес к данной проблеме, и явилось целью данного исследования.

В нашей работе окислительный стресс моделировали путем внутривенного введения кроликам-самцам липополисахарида (ЛПС) *E. coli* («Sigma») в дозе 500 мкг/кг. За 5 минут до инъекции эндотоксина вводили МНА в дозе 50 мкг/кг. Интактной группе

животных вводился 0,9% раствор NaCl. Через 12 часов в условиях адекватного обезболивания (30 мг/кг тиопентала натрия внутривенно) производили забор смешанной венозной крови для оценки кислородтранспортной функции крови и измерения уровня нитрат/нитритов.

Через 12 часов после инъекции ЛПС наблюдаются статистически значимые изменения показателей кислородтранспортной функции крови. Отмечается снижение pH крови на 1,85% ($p<0,008$) (смещение в кислую сторону), а также $pCO_2$, $SO_2$, SBC, SBE, ABE, $TCO_2$ и $HCO_3^-$. Показатель $p50_{реал}$ через 12 часов после инъекции эндотоксина возрастает на 18,0% ($p<0,008$), что характеризуется смещением кривой диссоциации оксигемоглобина вправо при реальных значениях pH, $pCO_2$ и температуры. Суммарное содержание нитрат/нитритов увеличивается через 12 часов после введения ЛПС на 7,3 мкмоль/л ($p<0,008$).

Предварительное использование МНА уменьшает нарушения кислотно-основного состояния крови в сравнении с группой животных, которым вводили только ЛПС. Так, МНА способствует повышению pH на 0,76% ($p<0,05$), $pCO_2$ на 14,4% ($p<0,05$), $HCO_3^-$ на 29,7% ($p<0,05$), $TCO_2$ на 29,1% ($p<0,05$), ABE на 39,2% ($p<0,05$), SBE на 35,8% ($p<0,05$), SBC на 21,3% ($p<0,05$). Применение МНА перед инъекцией ЛПС также улучшает показатели газового состава крови. Так, отмечается увеличение $SO_2$ на 14,5% ($p<0,05$), $pO_2$ на 14,0% ($p<0,05$), снижение $p50_{реал}$ на 7,9% ($p<0,05$), повышение сродства гемоглобина к кислороду и, соответственно, отклонение кривой диссоциации оксигемоглобина при реальных значениях pH, $pCO_2$ и температуры влево. Использование МНА перед ЛПС снижает уровень нитрат/нитритов на 45,4% ($p<0,05$) в сравнении с группой кроликов, получавших лишь ЛПС.

Установлено, что длительное введение МНА в дозе 100 мг/кг предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции у крыс при сахарном диабете [Bartuś M. et al., 2008]. Предполагается, что его действие реализуются через NO-зависимый механизм [Bartuś M. et al., 2008]. В исследованиях in vivo и in vitro установлено, что МНА уменьшает проявления

окислительного стресса, повышая биодоступность NO и активность эндотелиальной изоформы NO-синтазы [Domagala T.B. et al., 2012]. Известно, что ЛПС усиливает экспрессию индуцибельной изоформы NO-синтазы, увеличивая продукцию NO [Gebska A., Olszanecki R.., 2007], в то время как в нашем исследовании МНА уменьшает выработку NO, судя по снижению суммарного содержания нитрат/нитритов.

В условиях окислительного стресса предварительное введение МНА сдвигает КДО влево, что может быть обусловлено меньшими нарушениями кислотно-основного равновесия крови. Повышение сродства гемоглобина к кислороду крови и снижение поступления $O_2$ к тканям в условиях окислительного стресса приводит в соответствие доставку кислорода в клетки с потребностью в нем и уменьшение роли кислорода в свободнорадикальных процессах.

Таким образом, МНА в условиях окислительного стресса улучшает кислородсвязывающие свойства крови: целенаправленное использование данного соединения оптимизирует поток кислорода к клеткам. Действие МНА может реализовываться через NO-зависимый механизм путем воздействия на продукцию NO в условиях окислительного стресса, что является важным для регуляции механизмов транспорта кислорода кровью.

# СОДЕРЖАНИЕ

ОСОБЕННОСТИ ДЫХАТЕЛЬНОГО ПАТТЕРНА У СТУДЕНТОВ МУЖСКОГО И ЖЕНСКОГО ПОЛА В УСЛОВИЯХ ПОКОЯ 4
*О.А. Балбатун, С.Д. Орехов, А.А. Борсук, А.В. Рубель* ..... *4*

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО ИМИДАЗОЛИЛА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА У КРЫС 7
*Е.Б. Белоновская, Е.Е. Нарута, И.А. Кузьмицкая, С Н. Кирко, В.У. Буко* ..... *7*

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА И СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
*А.Н. Бердовская* ..... *10*

ПОКАЗАТЕЛИ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭМОКСИПИНА У НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИЕЙ МИОКАРДА
*А.В. Болтач* ..... *13*

РАЗВИТИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В УСЛОВИЯХ НАРУШЕНИЯ СУТОЧНЫХ РИТМОВ
*О.С. Бушма, В.В. Зинчук* ..... *16*

ДИНИТРОЗИЛЬНЫЕ КОМПЛЕКСЫ ЖЕЛЕЗА С ТИОЛ-СОДЕРЖАЩИМИ ЛИГАНДАМИ КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВ РАЗНООБРАЗНОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ
*А.Ф. Ванин* ..... *20*

NO-ЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СОСТОЯНИЯ И ТЕПЛООБМЕНА У ГИПЕРТИРЕОИДНЫХ КРЫС
*Ф.И. Висмонт, Н.А. Степанова* ..... *21*

УВЕЛИЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ОКСИДА АЗОТА В ТКАНЯХ СЕРДЦА И ПЕЧЕНИ КРЫС ПОСЛЕ ГИПОКИНЕЗИИ: ЭПР ИССЛЕДОВАНИЕ
*Х.Л. Гайнутдинов, Ф.Г. Ситдиков, Р.И. Файзуллина, Г.Г. Яфарова* ..... *24*

УЧАСТИЕ МОНООКСИДА АЗОТА И КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИХ СВОЙСТВ КРОВИ В ПОДДЕРЖАНИИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, ИНДУЦИРОВАННОГО БАКТЕРИАЛЬНЫМ ЭНДОТОКСИНОМ
*А.Н. Глебов, М.А. Глебов* ..... *27*

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАНЫ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ, ВЫЗВАННОМ ТЕРМИЧЕСКИМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ
*А.В. Глуткин, В.И. Ковальчук, О.Б. Островская* ..... *30*

ОСОБЕННОСТИ КИСЛОРОДНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В ПОСТИНФАРКТНЫЙ ПЕРИОД
*Н.В. Глуткина* ..... *33*

БЕЛКИ, ЛИПИДЫ И ЛИПОПРОТЕИНЫ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ, МОДИФИЦИРОВАННЫЕ В РЕАКЦИЯХ С УЧАСТИЕМ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ, СТИМУЛИРУЮТ ДЕГРАНУЛЯЦИЮ НЕЙТРОФИЛОВ
*И.В. Горудко, А.В. Соколов, В.А. Костевич, В.Б. Васильев, С.Н. Черенкевич, О.М. Панасенко* ..... *37*

ВЛИЯНИЕ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА НА УРОВЕНЬ КОФЕРМЕНТА А И ЕГО АЦИЛОВ В МИОКАРДЕ КРЫС
*В.А. Гуринович, Д.С. Дорофей* ..... *40*

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ И NO-ЗАВИСИМОГО РАССЛАБЛЕНИЯ ЛЕГОЧНЫХ СОСУДОВ У КРЫС С МОДЕЛИРОВАННЫМ ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА (ВПС) С ГИПЕРВОЛЕМИЕЙ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ (МКК)
*М.П. Давыдова, Д.Г. Камаев* ..... *43*

РОЛЬ КИСЛОРОДНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В ФУНКЦИОНАЛЬНОМ СОСТОЯНИИ АРТЕРИАЛЬНОГО СОСУДИСТОГО РУСЛА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
*М.С. Дешко, В.А. Снежицкий, О.В. Панасюк, Я.М. Жук* ..... *46*

ИЗМЕНЕНИЕ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ИБС
*М.А. Добродей, М.А. Лис* ..... *49*

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСУДОВ БАЗИЛЛЯРНОЙ ОБЛАСТИ МОЗГА В УСЛОВИЯХ ЭНДОТОКСЕМИИ И МОДЕЛИРУЕМОЙ НЕВЕСОМОСТИ
*А.А. Емельянова, С.Г. Пашкевич, Н.Д. Жукова, В.А. Кульчицкий* ..... *53*

ОСОБЕННОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЖАРОВОЗДУШНОЙ ПРОЦЕДУРЫ
*Д.Д. Жадько* ..... *57*

АНТИОКСИДАНТЫ КАК ГЕПАТОПРОТЕКТОРЫ: ЭФФЕКТЫ МЕЛАТОНИНА, N-АЦЕТИЛ ЦИСТЕИНА, РАСТИТЕЛЬНЫХ ПОЛИФЕНОЛОВ ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ КРЫС
*И.Б. Заводник, И.К. Дремза, В.Т. Чещевик, Е.А. Лапшина, С.В. Забродская, О.Н. Заровная, А.Ю. Ефимова, Р.И. Кравчук, Н.И. Прокопчик, А.В. Шиков* ..... *60*

АНТИОКСИДАНТНЫЙ ЭФФЕКТ СЕЛЕНСОДЕРЖАЩИХ ДРОЖЖЕЙ В УСЛОВИЯХ IN VIVO ..... 63
*Л.Б. Заводник, Д.Б. Волошин, В.И. Кондаков, Т.Н. Будько, Ю.А. Лукашенко* ..... *63*

ВЛИЯНИЕ РОТЕНОНА, ИНГИБИТОРА МИТОХОНДРИАЛЬНОГО ДЫХАНИЯ, НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ И CA2+-ТРАНЗИЕНТЫ В ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТКАХ АОРТЫ ЗДОРОВЫХ И СПОНТАННО ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС
*Д.С. Зеленский, А.И.Соловьёв, С.Н. Зеленский* ..... 66

СТРАТЕГИЯ АДАПТАЦИИ КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИХ СВОЙСТВ КРОВИ НА ПРИМЕРЕ ГЕТЕРОТЕРМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ
*В.В. Зинчук* ..... 69

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МЕЛАНИНА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТЕТРАЦИКЛИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У КРЫС
*Т.Н. Зырянова, Т.А. Кукулянская* ..... 72

РОЛЬ МОНООКСИДА АЗОТА В МЕЛАТОНИНОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ СИМПАТИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ В УСЛОВИЯХ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ КИШЕЧНИКА
*В.Б. Казакевич, Т.В. Каравай, С.А. Руткевич, А.Г. Чумак* ..... 75

РАЗРАБОТКА НОВОГО МЕТОДИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ОЦЕНКЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА ПО ИНТЕГРАЛЬНЫМ НЕИНВАЗИВНЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОБУЧАЕМОЙ МУЛЬТИСЕНСОРНОЙ ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОЙ АНАЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ «ЭЛЕКТРОННЫЙ ЯЗЫК»
*Л.П. Кислякова, Ю.Я. Кисляков, А.Ю. Зайцева* ..... 78

МЕТАБОЛИЗМ ВИТАМИНА В1 В ПЕЧЕНИ И КРОВИ МЫШЕЙ ПРИ ГИПЕРКАПНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ
*Т.В. Клюка, Т.А. Лучко, Е.А. Макар, И.М. Русина, А.Ф. Макарчиков* ..... 81

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ КОРОНАРОРАСШИРЯЮЩЕГО ОТВЕТА НА БРАДИКИНИН ПОД ВЛИЯНИЕМ КСАНТИНОКСИДАЗНОГО ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ИЗОЛИРОВАННОМ СЕРДЦЕ МОРСКОЙ СВИНКИ
*В.И. Козловский* ..... 84

ВЛИЯНИЕ ГОМОЦИСТЕИНА НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ «ПОЛ-АОЗ» ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ У ДЕТЕЙ
*Е.А. Конюх* ..... 87

МЕТОДЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА ГОЛОВНОГО МОЗГА
*П.М. Королёв* ..... 90

РЕГУЛЯЦИЯ ХИНОНАМИ КИСЛОРОДАКТИВИРУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ КЛЕТОК ГЛИОМЫ
*Н.Г. Крылова, Т.А. Кулагова, Г.Н. Семенкова* ..... 93

ВЛИЯНИЕ АДАПТАЦИИ К ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ
*В.И. Кузнецов, А.А. Солкин, Н.Н. Белявский* ..... 95

ОЦЕНКА КИСЛОРОДАКТИВИРУЮЩЕЙ СПОСОБНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ
*Т.А. Кулагова, Т.П. Кузьменцова, С.В. Марченко, Ю.Г. Шанько* ..... 98

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ФОНДА СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ ОСТРОМ ВВЕДЕНИИ ЭТАНОЛА
*М.Н. Курбат, С.Я. Шалесная, Е.М. Дорошенко* ..... 101

ИЗМЕНЕНИЯ В ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЕ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ II СТЕПЕНИ ПОД ВЛИЯНИЕМ КУРСА ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ
*Т.Г. Лакотко, В.И. Шишко, И.Э. Гуляй* ..... 104

ВЗАИМОСВЯЗЬ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ И ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО РАВНОВЕСИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ I–II СТЕПЕНИ
*Т.Г. Лакотко, В.И. Шишко, В.В. Зинчук* ..... 107

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЛИВИТАМИНОВ, РЫБЬЕГО ЖИРА И ЭНАЛАПРИЛА В КОРРЕКЦИИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ
*Н.А. Максимович* ..... 110

ДЫХАТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ МИТОХОНДРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС С ИШЕМИЕЙ-РЕПЕРФУЗИЕЙ И КОРРЕКЦИЕЙ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНОМ
*Н.Е. Максимович, И.К. Дремза, Э.И. Троян* ..... 114

ОСОБЕННОСТИ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
*А.И. Матвейчик* ..... 117

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ И ВЫРАЖЕННОСТЬ МОРФОСТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ
*Т.В. Мацюк* ..... 120

КИСЛОРОДТРАНСПОРТНАЯ ФУНКЦИЯ КРОВИ И ПРО-АНТИОКСИДАНТНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА В УСЛОВИЯХ ЛАЗЕРНОЙ ГЕМОТЕРАПИИ
*Н.И. Нечипуренко, Ю.И. Степанова, И.Д. Пашковская* ..... 123

СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ
*О.А. Овчинникова, И.А. Тихомирова* ..... *126*

КИСЛОРОДТРАНСПОРТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КРОВИ В НОРМЕ И ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
*А.О. Ослякова, И.А. Тихомирова* ..... *129*

ПРИМЕНЕНИЕ ЭМОКСИПИНА В ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ
*О.Л. Палковский* ..... *132*

ГИПОХЛОРИТ, КАК ПРЕДШЕСТВЕННИК СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ В ЖИВЫХ СИСТЕМАХ
*О.М. Панасенко* ..... *135*

РОЛЬ ВОССТАНОВЛЕННОГО ГЛУТАТИОНА В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ ТЯЖЕСТИ ИНФЕКЦИОННО-ТОКСИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ ПРИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗЕ У ДЕТЕЙ
*И.В. Парфенчик* ..... *139*

ЭФФЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕНОМЕТИОНИНА ПРИ ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
*Н.Э. Петушок, Т.А. Пеховская, И.Н. Катковская, А.А. Шевалье* ..... *142*

ОБРАЗОВАНИЕ ОКСИДА АЗОТА И ПЕРЕКИСИ ВОДОРОДА В РАСТВОРАХ ГЛУТАТИОНА В УЛЬТРАЗВУКОВОМ ПОЛЕ
*А.А. Рогачевский* ..... *145*

ВЛИЯНИЕ L-ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА СОДЕРЖАНИЕ ПРОДУКТОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ У КРЫС
*Н.О. Салыга* ..... *148*

ВЛИЯНИЕ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ СУКЦИНАТА И ГЛУТАМАТА НА АНТИОКИСЛИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ СЕЛЕЗЕНКИ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ИОНИЗИРУЮЩЕМ ИЗЛУЧЕНИИ В ДОЗАХ 0.5 И 1 ГР
*В.Т. Свергун, А.И. Грицук* ..... *150*

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СЕПСИСЕ
*В.В. Спас, В.А. Предко, И.О. Максимчик, В.Г. Мармыш, П.А. Герасимчик* ..... *154*

ВОЗМОЖНОСТЬ МОДИФИКАЦИИ СРОДСТВА ГЕМОГЛОБИНА К КИСЛОРОДУ IN VITRO
*Т.Л. Степуро* ..... *157*

ОСОБЕННОСТИ ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЯМИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ
*М.В. Сурин* ..... *161*

РОЛЬ СИСТЕМНЫХ МЕХАНИЗМОВ ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА В КОРРЕКЦИИ РЕПЕРФУЗИОННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ
*М.Н. Ходосовский, В.В. Зинчук* ..... *163*

ВЛИЯНИЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА НА ФОРМИРОВАНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К НИТРОГЛИЦЕРИНУ
*Т.А. Чак, В.И. Козловский* ..... *166*

КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЕ ПРОЦЕССЫ В УСЛОВИЯХ КОРРЕКЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА N1-МЕТИЛНИКОТИНАМИДОМ
*Е.В. Шульга, И.Э. Гуляй* ..... *169*

Для заметок

Научное издание

# КИСЛОРОД И СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ

Материалы республиканской
научно-практической конференции

Ответственный за выпуск: В.В. Зинчук

Компьютерная верстка: Е.П. Курстак
Корректор: Л.С. Засельская

Подписано в печать 10.05.2012.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Ризография.
Усл. печ. л. **10,46**. Уч.-изд. л. **7,8**. Тираж **60**. Заказ **98**.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0548511 от 16.06.2009. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.