

ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ  
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ»

УДК 612.128:616-008.9-092:577.114.7]-092.9

**ФИРАГО**  
**Маргарита Эдуардовна**

**ВКЛАД ГАЗОТРАНСМИТТЕРОВ МОНООКСИДА АЗОТА И  
СЕРОВОДОРОДА В ПАТОГЕНЕЗ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО  
СТРЕССА, ВЫЗВАННОГО ВВЕДЕНИЕМ  
ЛИПОПОЛИСАХАРИДА**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

по специальности 14.03.03 – патологическая физиология

Минск, 2021

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Зинчук Виктор Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Чумак Анатолий Георгиевич**, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии человека и животных Белорусского государственного университета

**Пашковская Ирина Дмитриевна**, кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии нервной системы государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»

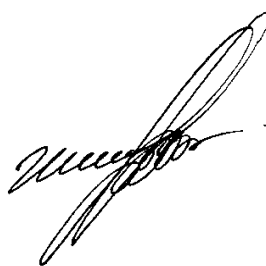
**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы»

Защита состоится 24 ноября в 14<sup>00</sup> на заседании совета по защите диссертаций Д 01.36.01 при государственном научном учреждении «Институт физиологии НАН Беларуси» по адресу: 220072, г. Минск, ул. Академическая, 28, тел./факс: 8(017)378-16-30; e-mail: khrustaleva.lir@gmail.com

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного научного учреждения «Институт физиологии НАН Беларуси»

Автореферат разослан 22 октября 2021 года.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций Д 01.36.01  
кандидат биологических наук



Т.А. Хрусталёва

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время окислительный стресс (ОС), возникающий в результате активации эндогенных механизмов генерации активных форм кислорода (АФК) и азота, ослабления антиоксидантной защиты (АОЗ) организма, рассматривается в качестве важного патогенетического звена при возникновении многочисленных заболеваний [Tofas T. et al., 2020]. ОС провоцируют многие факторы, один из которых – липополисахарид (ЛПС), компонент наружной мембраны грамотрицательных бактерий [Védrine M. et al., 2018]. Данный эндотоксин индуцирует образование АФК, экспрессию ряда цитокинов, молекул адгезии, оксигеназ и индуцибельной изоформы NO-синтазы (NOS), приводящих к усилению окислительных повреждений [Tago M. F., Kobata K., Tamura H., 2020]. Существенный вклад в сложную иерархию защиты от АФК вносят газотрансмиттеры, такие как монооксид азота (NO) и сероводород ( $H_2S$ ), которые участвуют в механизмах внутриклеточной сигнальной трансдукции, играют большую роль в регуляции разных физиологических процессов [Zhang M., Qiao R., Hu J., 2020]. Известно, что NO в реакции с супероксидом образует пероксинитрит – химически активный агент, усиливающий окислительные повреждения [Picón-Pagès P., Garcia-Buendia J., Muñoz F. J., 2019]. При этом NO может выступать и в роли антиоксиданта, перехватывая алкоксильные и алкилпероксильные радикалы, предотвращая этим цепные реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) [Tsai M. L., Tsou C. C., Liaw W. F., 2015]. Физиологические функции  $H_2S$  опосредованы разными молекулярными мишенями и связаны с модуляцией функционирования внутриклеточных каспаз и киназ, ядерного фактора каппа-В (NF- $\kappa$ B) и  $\kappa$ B-зависимых протеинов, а также со снижением активности антиапоптотического фактора Bcl-2 [Tripatara P. et al., 2008; Andreadou I. et al., 2015]. Между NO,  $H_2S$  и кислородзависимыми процессами существуют сложные отношения, которые определяют развитие ОС [Kolluru G. K. et al., 2017]. Являясь высокореакционными молекулами, газотрансмиттеры легко вступают в реакцию с АФК, предотвращая тем самым их повреждающее действие на белки, влияют на клеточную пролиферацию и ангиогенез [Azizi F. et al., 2015].

Кислородзависимый механизм образования свободных радикалов предполагает участие кислородтранспортной функции (КТФ) крови, в частности сродства гемоглобина к кислороду (СГК), которое является фактором, регулирующим поток кислорода в ткани в соответствии с их потребностью в нем [Шульга Е. В., Зинчук В. В., 2009]. Целенаправленное воздействие на КТФ крови и активность L-аргинин-NO системы может быть использовано в качестве эффективного пути коррекции процессов ПОЛ, состояния антиоксидантной системы при введении липополисахарида [Шульга

Е. В., Зинчук В. В., 2009; Глебов А. Н., Зинчук В. В., 2005]. Установлены тесные взаимоотношения систем продукции NO и H<sub>2</sub>S [Гусакова С. В. и др., 2017], что имеет большое значение при формировании кислородного статуса организма [Kolluru G. K. et al., 2016].

Несмотря на наличие ряда работ, посвященных изучению эффектов и механизмов действия газотрансмиттеров на организм, вопрос об изменении прооксидантно-антиоксидантного состояния, а также кислородсвязывающих свойств крови в условиях ОС, вызванного многократным введением ЛПС, в достаточной степени не изучен, что и предопределило наш интерес к данной проблеме.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с крупными научными программами и темами**

Диссертационное исследование выполнялось в рамках ГПНИ «Медицина и фармация» по заданию «Оценка основных закономерностей метаболических нарушений в условиях хронического окислительного стресса и разработка новых методов их диагностики и коррекции» (номер госрегистрации 20143171 от 30.07.2013, сроки выполнения – 01.01.2014-31.12.2015) и научно-исследовательской работы на кафедре нормальной физиологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» по теме «Исследование стресс-лимитирующих и стресс-реализующих механизмов адаптации организма» (номер госрегистрации 20170643 от 16.05.2017, срок выполнения – 01.01.2017–31.12.2021).

Тема диссертации соответствует перечню приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2011-2015 гг., утвержденному постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 585 от 19.04.2010 г. (п. 4 – Лечебные, диагностические, профилактические и реабилитационные технологии, клеточные и молекулярно-биологические технологии в медицине, аппараты и приборы медицинского назначения: самоорганизация живых систем, закономерности течения патологических процессов, коррекция жизненно важных функций); на 2016-2020 гг., утвержденному постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 190 от 12.03.2015 г. (п. 4 – Медицина и фармация).

### **Цель и задачи исследования**

*Цель исследования* – на основе оценки характера изменений активности свободнорадикальных процессов в тканях и кислородтранспортной функции крови после трехкратного введения липополисахарида определить вклад газотрансмиттеров монооксида азота и сероводорода в патогенез окислительного стресса, вызванного введением данного эндотоксина.

В соответствии с целью исследования решались следующие *задачи*:

1. Определить изменения прооксидантно-антиоксидантного состояния, кислородсвязывающих свойств крови, а также суммарного содержания нитрат/нитритов и концентрации сероводорода после трехкратной инъекции липополисахарида.

2. Оценить эффект газотрансмиттера монооксида азота на активность свободнорадикальных процессов и показатели транспорта газов кровью, а также суммарное содержание нитрат/нитритов и концентрацию сероводорода после введения липополисахарида.

3. Исследовать изменения прооксидантно-антиоксидантного состояния и кислородтранспортной функции крови после трехкратного введения эндотоксина в условиях действия веществ, изменяющих образование газотрансмиттера сероводорода.

4. Выявить вклад эритропоэтина в регулирование активности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, а также кислородтранспортной функции крови после введения липополисахарида в условиях действия газотрансмиттеров (монооксида азота, сероводорода).

5. Изучить эффект мелатонина на прооксидантно-антиоксидантное состояние тканей, кислородсвязывающие свойства крови при окислительном стрессе, вызванном липополисахаридом, в условиях инъекции эритропоэтина, L-аргинина и гидросульфида натрия.

**Объект исследования:** крысы-самцы, венозная кровь (эритроцитарная масса, плазма), ткани (сердце, печень, почки, лёгкие).

**Предмет исследования** – процессы перекисного окисления липидов, антиоксидантная защита, кислородтранспортная функция крови, газотрансмиттеры (монооксид азота и сероводород), эритропоэтин, мелатонин.

### **Научная новизна**

Впервые установлено, что трехкратное введение липополисахарида обуславливает рост активности процессов перекисного окисления липидов (повышение содержания диеновых и триеновых конъюгатов, малонового диальдегида) и снижает уровень антиоксидантной защиты (снижение активности каталазы, концентрации восстановленного глутатиона, церулоплазмина,  $\alpha$ -токоферола и ретинола) в крови и тканях сердца, печени, почек, лёгких. Отмечено увеличение сродства гемоглобина к кислороду, а также суммарного содержания нитрат/нитритов и концентрации сероводорода в плазме крови.

Получены новые данные о влиянии L-аргинин-NO системы на развитие окислительного стресса, вызванного трехкратным введением липополисахарида. Так, при введении L-аргинина и аминогуанидина как отдельно, так и совместно выявлено уменьшение степени прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса и увеличение сродства гемоглобина к кислороду.

Впервые показано, что введение гидросульфида натрия (донора сероводорода) в условиях действия липополисахарида вызывает снижение активности свободнорадикальных процессов и повышение уровня антиоксидантной защиты. Отмечается сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево, что сопровождается уменьшением суммарного содержания нитрат/нитритов и концентрации сероводорода в плазме крови. Применение ингибитора фермента цистатионин- $\gamma$ -лиазы (DL-пропаргилглицин) как отдельно, так и в комбинации с L-аргинином не приводит к уменьшению прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса.

Впервые установлено, что введение эритропоетина и мелатонина приводит к уменьшению степени прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса. При этом выявлены также изменения кислородтранспортной функции крови, проявляющиеся в повышении сродства гемоглобина к кислороду и снижении суммарного содержания нитрат/нитритов и концентрации сероводорода. Установлено, что эритропоетин и мелатонин при введении их совместно с L-аргинином или гидросульфидом натрия не усиливают эффект, что предполагает существование общего единого механизма реализации их эффектов на прооксидантно-антиоксидантный баланс и кислородтранспортную функцию крови при окислительном стрессе.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Введение исходного субстрата синтеза монооксида азота (L-аргинина) и селективного ингибитора индуцибельной NO-синтазы (аминогуанидина) в условиях трехкратной с интервалом 1 сутки внутрибрюшинной инъекции липополисахарида в дозе 5 мг/кг уменьшает степень прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса в крови и тканях (сердца, печени, почек, лёгких), повышает сродство гемоглобина к кислороду и снижает суммарное содержание нитрат/нитритов, что отражает участие NO-зависимых механизмов в патогенезе окислительного стресса.

2. Введение донора сероводорода (гидросульфид натрия) в условиях действия эндотоксина снижает активность свободнорадикальных процессов и повышает уровень антиоксидантной защиты в крови и исследуемых тканях, увеличивает сродство гемоглобина к кислороду, уменьшает суммарное содержание нитрат/нитритов и концентрацию сероводорода в плазме крови.

3. В условиях моделирования окислительного стресса путем трехкратного введения липополисахарида и газотрансмиттеров, монооксида азота и сероводорода инъекции эритропоетина приводят к уменьшению нарушений прооксидантно-антиоксидантного равновесия в крови и тканях (сердца, печени, почек, лёгких), повышению сродства гемоглобина к кислороду, а также к снижению суммарного содержания нитрат/нитритов и концентрации сероводорода в плазме крови.

4. Введение мелатонина в условиях действия липополисахарида и газотрансмиттеров монооксида азота и сероводорода сопровождается снижением активности свободнорадикальных процессов и повышением уровня антиоксидантной защиты в крови и исследуемых тканях, а также увеличением сродства гемоглобина к кислороду и снижением суммарного содержания нитрат/нитритов, концентрации сероводорода в плазме крови.

#### **Личный вклад соискателя**

Автором совместно с научным руководителем сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, разработана адекватная модель эксперимента. Лично соискателем выполнен патентно-информационный поиск, анализ современной отечественной и зарубежной научной литературы по теме диссертации, поставлены эксперименты согласно модели исследования, осуществлены забор крови и тканей, статистическая обработка данных, проведены интерпретация полученных результатов и их анализ, сформулированы выводы, которые изложены в виде научных работ и разделов диссертации. Научная работа выполнена на базе кафедры нормальной физиологии и исследовательской группы по изучению газотранспортной функции крови научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Материалы диссертационной работы опубликованы в рецензируемых научных журналах, научных сборниках и тезисах материалов конференций, отражают данные о вкладе газотрансмиттеров монооксида азота и сероводорода в развитие окислительного стресса, вызванного введением липополисахарида [1-5-А, 7-9-А, 13-15-А, 22-А] – вклад соискателя 80%, [10-А, 12-А, 16-А, 17-А, 19-А, 20-А, 21-А, 23-А] – вклад соискателя 85%, в публикации [6-А, 11-А, 18-А, 24-А] – личный вклад соискателя 100%.

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю доктору медицинских наук, профессору В. В. Зинчуку, коллегам кафедры нормальной физиологии и исследовательской группы НИЛ НИЧ по изучению газотранспортной функции крови (ведущему специалисту, кандидату биологических наук, доценту Гуляй И. Э. и др.) за помощь при выполнении диссертационной работы, поддержку и сотрудничество.

#### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Основные положения работы представлены на ежегодной итоговой научной конференции студентов и молодых ученых ГрГМУ (Гродно, 2016, 2017); 6-м Интернациональном медицинском конгрессе молодых ученых (Польша, Белосток, 2011); III Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы медицины XXI века» (Россия, Смоленск, 2015);

Республиканской научно-практической конференции «Современные достижения молодых ученых в медицине» (Гродно, 2016); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины» и 26-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 2016); Международной научно-практической конференции «Кислород и свободные радикалы» (Гродно, 2016, 2018); конференции молодых ученых биохимиков и молекулярных биологов «Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии» (Гродно, 2017).

Полученные данные внедрены и используются в учебном процессе учреждений образования «Гродненский государственный медицинский университет», «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы», «Белорусский государственный медицинский университет», «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», что подтверждено пятью актами внедрения.

### **Опубликование результатов диссертации**

Материалы диссертационной работы опубликованы в 8 статьях в рецензируемых научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (общий объем 4,85 авторского листа), 3 из которых опубликованы в зарубежных журналах; 10 публикаций – в рецензируемых сборниках научных трудов и материалах конференций, 6 тезисов докладов – в сборниках конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа представлена на 156 страницах (основной текст – 114 страниц). Материал изложен на русском языке, содержит 30 рисунков и 12 таблиц. Работа структурирована, включает оглавление, перечень условных обозначений, введение, общую характеристику работы, главу обзора литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, 4 главы результатов собственных исследований, главу анализа и обобщения полученных данных, заключение, библиографический список, содержащий 320 источников (из них 102 – на русском языке и 218 – на иностранных языках), список работ соискателя, приложения, в которых представлены копии документов, подтверждающих научную и практическую значимость результатов исследования.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Экспериментальная часть работы выполнена на 253 лабораторных крысах-самцах. Манипуляции на животных выполнялись в соответствии с рекомендациями и разрешением Комитета по биомедицинской этике. Для моделирования ОС внутрибрюшинно трехкратно вводили липополисахарид (ЛПС) *Escherichia coli* (*E. coli*) в дозе 5 мг/кг с интервалом между инъекциями 1 сутки. Для изучения изменения активности L-аргинин-NO системы применяли L-аргинин в дозе 100 мг/кг, неселективный ингибитор NOC – метиловый эфир N<sup>G</sup>-L-аргинина (L-NAME) в дозе 20 мг/кг, селективный ингибитор индуцибельной NOC – аминугуанидин (АГ) в дозе 100 мг/кг. Для исследования влияния газотрансммитера H<sub>2</sub>S применяли его донор – гидросульфид натрия (NaHS) – в дозе 5 мг/кг, ингибитор цистатионин-γ-лиазы – пропаргилглицин (PAG) в дозе 50 мг/кг. Использовали эритропозтин (ЭПО) в дозе 1000 МЕ/кг и мелатонин в дозе 5 мг/кг.

Определение показателей КТФ крови, таких как парциальное давление кислорода (pO<sub>2</sub>) и углекислого газа (pCO<sub>2</sub>) в крови, степень оксигенации (SO<sub>2</sub>), концентрация водородных ионов (pH), осуществляли на микрогазоанализаторе «Syntesis-15». Измерение уровня диеновых конъюгатов (ДК) и триеновых конъюгатов (ТК) основано на определении интенсивности поглощения липидным экстрактом монохроматического светового потока в области спектра 233 нм и 278 нм, соответственно [Камышников В. С., 2002]. Концентрацию малонового диальдегида (МДА) измеряли на спектрофотометре при длине волны для эритроцитов и гомогенатов – 540 нм, для плазмы – 535 нм по отношению к контролю [Камышников В. С., 2002]. Для определения активности фермента каталазы использовали метод, предложенный М. А. Королюком [1988]. Концентрации α-токоферола и ретинола определяли по методу S. L. Taylor [1976]. Уровень церулоплазмина определяли методом Равина [Камышников В. С., 2002]. Содержание восстановленного глутатиона в эритроцитах изучали по модифицированному методу J. Sedlak и R. Lindsay [1968]. Продукцию NO оценивали по суммарному содержанию нитрат/нитритов с помощью реактива Грисса [Bryan N. S., 2007]. Концентрацию H<sub>2</sub>S в плазме крови определяли методом, основанным на реакции между сульфид-анионом и кислым раствором п-фенилендиамина [Norris E. J. et al., 2011].

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы «STATISTICA 10.0». Нормальность распределения количественных признаков оценивали по критериям Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. Для анализа полученных результатов применяли методы непараметрической статистики. Результаты представлены в виде медианы, 25 и 75-го перцентиля – Me (25-75%).

## Результаты исследования

### **Прооксидантно-антиоксидантное состояние и кислородсвязывающие свойства крови крыс после введения липополисахарида в условиях коррекции NO-синтезирующей системы**

Трёхкратное введение эндотоксина приводит к увеличению уровня ДК на 70,4% ( $p < 0,05$ ) и содержания МДА на 102,7% ( $p < 0,05$ ) в эритроцитах, на 155,3% ( $p < 0,05$ ) и 61,2% ( $p < 0,05$ ) в плазме крови крыс, соответственно. Введение L-аргинина в условиях действия ЛПС сопровождается уменьшением в эритроцитах ДК на 29,1% ( $p < 0,05$ ), МДА на 45,4% ( $p < 0,05$ ) и в плазме крови ДК на 40,2% ( $p < 0,05$ ), МДА на 32,6% ( $p < 0,05$ ). Применение АГ приводит к снижению ДК в эритроцитах на 20,7% ( $p < 0,05$ ), МДА на 44,3% ( $p < 0,05$ ) и в плазме крови на 47,9% ( $p < 0,05$ ) и на 31,0% ( $p < 0,05$ ), соответственно. При комбинированной инъекции L-аргинина и АГ также наблюдается уменьшение активности свободнорадикальных процессов. При введении L-NAME после инъекции ЛПС отмечается рост первичных и вторичных продуктов ПОЛ в сравнении с группой животных, получавших только ЛПС. L-NAME в сочетании с L-аргинином снижает уровень ДК в эритроцитах на 2,7% ( $p < 0,05$ ), в плазме на 9,6% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой животных, получавших только ЛПС.

Инъекции ЛПС приводят к снижению активности каталазы в эритроцитах крыс на 23,4% ( $p < 0,01$ ) в сравнении с группой контрольных животных. Применение L-аргинина в условиях действия эндотоксина увеличивает активность каталазы на 13,3% ( $p < 0,01$ ), сочетанные инъекции L-аргинина с L-NAME на 6,6% ( $p < 0,01$ ), АГ на 7,1% ( $p < 0,05$ ), совместное введение L-аргинина и АГ на 13,6% ( $p < 0,01$ ). При этом существенных изменений активности каталазы при инъекции L-NAME не наблюдается.

Трёхкратное введение ЛПС ведет к изменениям прооксидантно-антиоксидантного состояния исследуемых тканей: увеличению уровня ДК и содержания МДА по сравнению с контрольной группой животных. Инъекции L-аргинина и АГ как отдельно, так и совместно, сопровождаются снижением уровня ДК и концентрации МДА в сердце, печени, почках и лёгких в сравнении с группой животных, получавших только ЛПС. Применение L-NAME ведет к уменьшению только ДК в сердце на 32,3% ( $p < 0,05$ ), в печени на 21,8% ( $p < 0,05$ ), в лёгких на 27,3% ( $p < 0,05$ ). При этом концентрация МДА по сравнению с группой животных, получавших только ЛПС, достоверно не различалась. Однако сочетанное введение L-аргинина и L-NAME сопровождалось снижением уровня ДК в почках на 27,9% ( $p < 0,05$ ), а концентрации МДА на 17,2% ( $p < 0,05$ ) в сердце, на 22,4% ( $p < 0,05$ ) в печени и на 20,5% ( $p < 0,05$ ) в почках.

Одновременно с процессом активации ПОЛ трёхкратное введение эндотоксина приводит к угнетению АОЗ в тканях сердца, печени, почек и лёгких. Применение L-аргинина, АГ как отдельно, так и в сочетании в условиях

развития ОС сопровождается повышением антиоксидантного потенциала в исследуемых тканях: увеличение активности каталазы и концентрации восстановленного глутатиона. Инъекции L-NAME в условиях трехкратного введения ЛПС приводят лишь к повышению содержания восстановленного глутатиона в ткани лёгких на 8,9% ( $p < 0,05$ ). Комбинированное применение L-NAME с L-аргинином сопровождается увеличением активности каталазы в сердце на 25,0% ( $p < 0,05$ ), в печени на 9,3% ( $p < 0,05$ ), в почках на 5,0% ( $p < 0,05$ ), а также повышением содержания восстановленного глутатиона на 40,0% ( $p < 0,05$ ) в сердце, на 32,1% ( $p < 0,05$ ) в печени, на 4,8% ( $p < 0,05$ ) в почках, на 15,8% ( $p < 0,05$ ) в лёгких в сравнении с группой животных, получавших только ЛПС.

При введении ЛПС отмечается снижение  $SO_2$  на 20,8% ( $p < 0,05$ ),  $pO_2$  на 17,7% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой животных. Применение веществ, влияющих на состояние L-аргинин-NO системы после инъекции ЛПС, приводит к меньшим изменениям данных показателей. Так, наблюдается увеличение в группе с L-аргинином  $SO_2$  на 14,8% ( $p < 0,05$ ) и  $pO_2$  – на 19,6% ( $p < 0,05$ ); в группе с L-аргинином и L-NAME –  $pO_2$  на 3,6% ( $p < 0,05$ ); в группе с АГ –  $SO_2$  на 10,7% ( $p < 0,05$ ),  $pO_2$  на 14,3% ( $p < 0,05$ ); в группе с L-аргинином и АГ –  $SO_2$  на 19,0% ( $p < 0,05$ ),  $pO_2$  на 17,9% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой животных, получавших только ЛПС.

Развитие ОС в данной модели характеризуется снижением  $p50_{\text{станд}}$  и  $p50_{\text{реал}}$  по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об увеличении SGK. Инъекции L-аргинина приводят к уменьшению показателя  $p50_{\text{станд}}$  на 9,9% ( $p < 0,05$ ), а  $p50_{\text{реал}}$  на 7,3% ( $p < 0,05$ ), что отражает повышение SGK и, соответственно, сдвиг КДО влево. Применение АГ как отдельно, так и в сочетании с L-аргинином имеет схожий характер изменений. В экспериментальных группах – L-NAME, а также сочетание L-аргинина и L-NAME, характер изменений  $p50_{\text{станд}}$  и  $p50_{\text{реал}}$  не отличается от аналогичных показателей в группе животных, получавших только ЛПС.

В этом варианте ОС отмечается увеличение суммарного содержания нитрат/нитритов в плазме крови по сравнению с контрольной группой животных. Применение L-аргинина в условиях введения ЛПС приводит к уменьшению данного параметра в плазме на 24,0% ( $p < 0,01$ ) по отношению к животным, получавшим только ЛПС. Инъекции АГ как отдельно, так и в комбинации с L-аргинином в условиях введения эндотоксина также сопровождаются снижением концентрации данного соединения. Применение L-NAME не приводит к существенным изменениям по сравнению с животными, получавшими лишь эндотоксин.

Таким образом, в условиях трехкратного введения ЛПС применение L-аргинина и АГ как отдельно, так и в сочетании уменьшает активность ПОЛ, суммарное содержание нитрат/нитритов, повышает такие параметры КТФ крови, как  $SO_2$  и  $pO_2$ , снижает показатель  $p50_{\text{реал}}$ , что отражает увеличение SGK

и смещение КДО влево. Использование L-NAME существенно не меняет степень окислительных повреждений, вызванных действием ЛПС, и не усиливает антиоксидантный потенциал.

### **Прооксидантно-антиоксидантное состояние и кислородтранспортная функция крови после введения липополисахарида в условиях действия веществ, изменяющих содержание газотрансммиттера сероводорода**

В условиях данного ОС введение донора  $H_2S$  (NaHS) приводит к уменьшению в эритроцитах и плазме крови концентрации МДА на 49,0% ( $p < 0,01$ ) и 22,8% ( $p < 0,01$ ), содержания ДК на 18,4% ( $p < 0,01$ ) и 34,6% ( $p < 0,01$ ), ТК на 22,3% ( $p < 0,01$ ) и 41,2% ( $p < 0,01$ ), соответственно, по сравнению с группой животных, получавших только эндотоксин. При сочетанном применении L-аргинина и NaHS более выраженного снижения активности ПОЛ не наблюдается. Введение РАГ, а также комбинация его с L-аргинином не приводят к уменьшению нарушений прооксидантно-антиоксидантного состояния по отношению к группе животных, получавших только ЛПС.

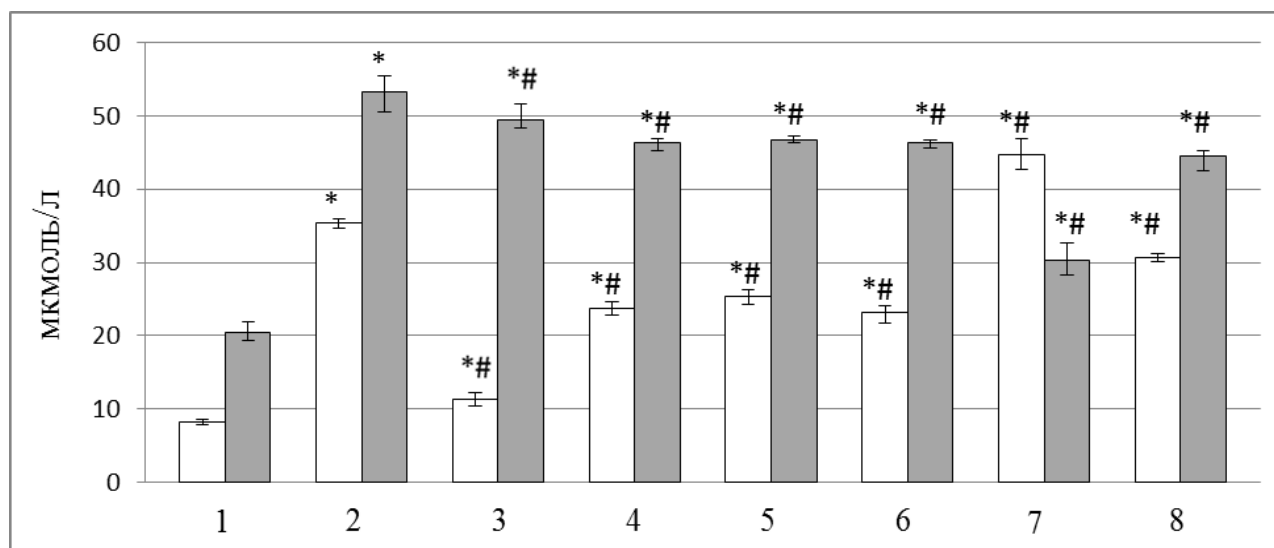
Применение NaHS характеризуется повышением антиоксидантного потенциала крови: увеличением в эритроцитах активности каталазы на 10,4% ( $p < 0,01$ ), концентрации восстановленного глутатиона на 22,5% ( $p < 0,01$ ), в плазме крови содержания церулоплазмينا на 71,0% ( $p < 0,01$ ),  $\alpha$ -токоферола на 32,1% ( $p < 0,01$ ), ретинола на 40,0% ( $p < 0,05$ ) по отношению к группе животных, получавших только ЛПС. Схожая динамика наблюдается в экспериментальных группах, которым на фоне введения ЛПС осуществляли инъекции L-аргинина в комбинации с донором  $H_2S$ . Активность АОЗ организма при введении РАГ, а также его сочетания с L-аргинином существенно не изменяется по сравнению с группой животных, получавших только эндотоксин.

В сравнении с группой животных, получавших только ЛПС, введение NaHS приводит к уменьшению ДК, ТК и МДА в сердце, печени, почках и лёгких. При сочетанном применении L-аргинина и NaHS более выраженного снижения активности процессов ПОЛ не наблюдается. Введение РАГ, а также комбинации его с L-аргинином в некоторых тканях сопровождается увеличением активности свободнорадикальных процессов по отношению к группе животных, получавших только ЛПС.

Введение веществ, изменяющих активность системы газотрансммиттеров, приводит к изменению антиоксидантного потенциала организма: NaHS увеличивает активность каталазы и концентрацию восстановленного глутатиона в сердце на 43,8% ( $p < 0,05$ ) и 190,3% ( $p < 0,05$ ), в лёгких на 58,8% ( $p < 0,05$ ) и 54,5% ( $p < 0,05$ ), в печени на 25,0% ( $p < 0,05$ ) и 32,4% ( $p < 0,05$ ), в почках на 33,3% ( $p < 0,05$ ) и 30,8% ( $p < 0,05$ ), соответственно, в сравнении с группой животных, получавших только эндотоксин. Наблюдается также повышение содержания  $\alpha$ -токоферола и ретинола на 47,6% ( $p < 0,05$ ) и 14,2% ( $p < 0,05$ ) в сердце, на 41,2% ( $p < 0,05$ ) и 33,3%

( $p < 0,05$ ) в лёгких, на 82,5% ( $p < 0,05$ ) и 79,3% ( $p < 0,05$ ) в печени, на 53,7% ( $p < 0,05$ ) и 45,3% ( $p < 0,05$ ) в почках, соответственно. Схожая динамика отмечается у крыс после инъекции ЛПС, L-аргинина в комбинации с донором  $H_2S$ . При введении PAG происходит снижение некоторых показателей АОЗ организма в сравнении с группой животных, получавших только эндотоксин. Применение PAG в сочетании с L-аргином характеризовалось менее значимым снижением АОЗ.

Введение NaHS, L-аргинина, а также их сочетания после инъекции ЛПС характеризуется меньшими изменениями показателей КТФ крови –  $SO_2$  и  $pO_2$  – в сравнении с группой животных, получавших только эндотоксин. Инъекции NaHS приводят к снижению показателя  $p50_{реал}$  (33,6 (33,6-34,9) мм рт. ст. ( $p < 0,05$ )) по отношению к животным, получавшим только ЛПС (37,9 (37,4-38,0) мм рт. ст.), что отражает смещение КДО влево. При этом наблюдается снижение суммарного содержания нитрат/нитритов на 32,9% ( $p < 0,01$ ) и концентрации  $H_2S$  на 8,3% ( $p < 0,01$ ) (рисунок). Подобные изменения отмечены и в группах, в которых животные получали после инъекции ЛПС только L-аргинин или его комбинацию с NaHS.



□ – нитрат/нитриты      ■ – сероводород

1 – контроль, 2 – ЛПС, 3 – NaHS, 4 – ЛПС+NaHS, 5 – ЛПС+L-аргинин,  
6 – ЛПС+L-аргинин+NaHS, 7 – ЛПС+PAG, 8 – ЛПС+L-аргинин+PAG;

\* – достоверные изменения по сравнению с контролем;

# – по сравнению с группой животных, получавших только липополисахарид

**Рисунок – Изменение суммарного содержания нитрат/нитритов и концентрации сероводорода в плазме крови при окислительном стрессе, вызванном введением липополисахарида, в условиях изменения образования сероводорода**

Таким образом, применение NaHS как изолированно, так и в сочетании с L-аргинином уменьшает нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса, вызванные действием ЛПС. Введение же ингибитора H<sub>2</sub>S как самостоятельно, так и в комбинации с L-аргинином характеризуется противоположным эффектом – снижает АОЗ и усиливает свободнорадикальное окисление. Газотрансммиттер H<sub>2</sub>S оказывает влияние на кислородсвязывающие свойства крови, в частности повышает СГК.

### **Прооксидантно-антиоксидантное состояние и кислородсвязывающие свойства крови после введения липополисахарида в условиях действия эритропоэтина**

Введение ЭПО в данной модели ОС уменьшает содержание ДК и ТК в эритроцитах на 28,1% (p<0,01) и 29,8% (p<0,01), в плазме на 33,5% (p<0,01) и 26,7% (p<0,01), соответственно. Наблюдается также снижение концентрации МДА на 50,3% (p<0,01) в эритроцитах и на 33,0% (p<0,01) в плазме крови. При этом повышается активность каталазы в эритроцитах на 12,8% (p<0,01), а содержание восстановленного глутатиона на 29,5% (p<0,01). В плазме крови увеличивается концентрация церулоплазмينا на 40,5% (p<0,01), α-токоферола на 36,9% (p<0,01), ретинола на 36,4% (p<0,01). Схожий характер по направленности изменений прооксидантно-антиоксидантного баланса наблюдается при сочетанной инъекции ЭПО с L-аргинином и ЭПО с NaHS. Однако следует отметить, что L-аргинин и NaHS не усиливают эффект ЭПО на содержание продуктов ПОЛ и показателей АОЗ.

Введение ЭПО в условиях действия ЛПС уменьшает проявления прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса в тканях сердца, печени, почек и лёгких по сравнению с группой, получавшей только эндотоксин. Так, инъекции ЭПО после введения ЛПС приводят к уменьшению содержания ДК и ТК в сердце на 58,3% (p<0,01) и 44,6% (p<0,01), в печени на 65,3% (p<0,01) и 37,5% (p<0,01), в почках на 46,4% (p<0,01) и 53,2% (p<0,01), в лёгких на 55,0% (p<0,01) и 45,7% (p<0,01), соответственно, по сравнению с группой животных, получавших только ЛПС. Наблюдается также снижение концентрации МДА на 31,8% (p<0,01) в сердце, на 27,0% (p<0,01) в печени, на 38,7% (p<0,01) в почках, на 16,3% (p<0,01) в лёгких. При этом повышается активность каталазы, содержание восстановленного глутатиона, α-токоферола и ретинола в сердце, печени, почках и лёгких по сравнению с группой животных, получавших только эндотоксин. Схожий характер по направленности к уменьшению прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса, вызванного введением ЛПС, наблюдается при сочетанных инъекциях ЭПО с L-аргинином и ЭПО с NaHS.

В условиях действия ЛПС введение ЭПО сопровождается увеличением SO<sub>2</sub> с 33,0 (31,7-33,6) до 36,1 (35,5-36,2)% (p<0,01), pO<sub>2</sub> с 29,0 (28,0-30,0) до 31,0 (30,0-32,0) мм рт. ст. (p<0,01) по сравнению с группой животных, получавших

только ЛПС. Сочетанное введение ЭПО с L-аргинином или с NaHS на фоне инъекций ЛПС также сопровождалось повышением данных показателей. ЭПО как самостоятельно, так и сочетано с L-аргинином, NaHS приводит к уменьшению показателя  $p50_{\text{реал}}$ , что отражает повышение СГК и, соответственно, сдвиг КДО влево.

ЭПО в условиях введения ЛПС снижает суммарное содержание нитрат/нитритов и концентрацию  $H_2S$  в плазме с 35,6 (34,6-36,3) до 17,1 (16,1-17,7) мкмоль/л ( $p<0,01$ ) и с 52,8 (50,6-55,4) до 36,8 (35,6-37,2) мкмоль/л ( $p<0,01$ ), соответственно, по отношению к животным, получавшим только ЛПС. Инъекции ЭПО в комбинации с L-аргинином или с NaHS в условиях введения эндотоксина также сопровождаются снижением суммарного содержания нитрат/нитритов и концентрации  $H_2S$  в плазме крови, не превышая значений этих параметров у крыс, получавших только ЛПС и ЭПО.

Таким образом, результаты исследования показывают, что ЭПО после введения ЛПС как самостоятельно, так и в сочетании с L-аргинином и NaHS уменьшает активность свободнорадикальных процессов и повышает активность антиоксидантной системы. При этом коррекция образования газотрансмиттеров путем введения L-аргинина или NaHS не усиливает эффект ЭПО на уменьшение степени ОС. В условиях длительного введения эндотоксина ЭПО улучшает показатели КТФ крови ( $SO_2$ ,  $pO_2$ ), повышает СГК, а также уменьшает в плазме суммарное содержание нитрат/нитритов и концентрацию  $H_2S$ . Применение ЭПО сочетано с L-аргинином и NaHS характеризуется схожей динамикой изменений.

### **Прооксидантно-антиоксидантное состояние и кислородтранспортная функция крови после введения липополисахарида в условиях действия мелатонина**

Инъекции мелатонина уменьшают проявления ОС по сравнению с группой животных, получавших только эндотоксин: снижается содержание ДК и ТК в эритроцитах на 38,3% ( $p<0,01$ ) и 49,2% ( $p<0,01$ ), в плазме на 24,6% ( $p<0,01$ ) и 26,5% ( $p<0,01$ ), соответственно. Наблюдается также снижение концентрации МДА на 50,9% ( $p<0,01$ ) в эритроцитах и на 18,1% ( $p<0,01$ ) в плазме крови. При этом происходит повышение активности каталазы в эритроцитах на 16,2% ( $p<0,01$ ), а содержания восстановленного глутатиона на 22,4% ( $p<0,01$ ). В плазме крови увеличивается концентрация церулоплазмينا на 36,5% ( $p<0,01$ ),  $\alpha$ -токоферола на 32,7% ( $p<0,01$ ), ретинола на 20% ( $p<0,01$ ). Схожий характер по направленности к уменьшению прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса, вызванного введением ЛПС, наблюдается при сочетанной инъекции мелатонина с L-аргинином, мелатонина с NaHS и мелатонина с ЭПО, что подтверждается соответствующей динамикой снижения содержания ДК, ТК и МДА, а также повышением факторов АОЗ.

В условиях развития ОС введение мелатонина сопровождается снижением содержания ДК, ТК и МДА в сердце, печени, почках и лёгких по сравнению с группой животных, получавших только ЛПС. Сочетанное введение мелатонина и субстратов образования газотрансмиттеров, ЭПО в условиях ОС, индуцированного инъекцией эндотоксина, также приводит к уменьшению активности свободнорадикальных процессов в исследуемых тканях крыс. Однако эти показатели в сравнении с изолированным введением мелатонина на фоне ЛПС достоверно не различались.

Применение мелатонина в условиях развития ОС сопровождается повышением антиоксидантного потенциала в тканях: увеличивается активность каталазы, концентрация восстановленного глутатиона, содержание  $\alpha$ -токоферола и ретинола в сердце, печени, почках и лёгких по сравнению с группой животных, получавших только ЛПС. Однако следует отметить, что L-аргинин, NaHS и ЭПО не усиливают эффект мелатонина на уровень факторов АОЗ.

Использование мелатонина после инъекции ЛПС приводит к повышению  $SO_2$  и  $pO_2$ , а также к уменьшению показателя  $p50_{реал}$  до 34,7 (34,2-35,0) мм рт. ст. ( $p<0,01$ ), что отражает повышение СГК и, соответственно, сдвиг КДО в реальных условиях циркуляции влево. В экспериментальных группах при введении мелатонина и L-аргинина, мелатонина и NaHS, а также мелатонина и ЭПО характер изменений  $SO_2$ ,  $pO_2$  и  $p50_{реал}$  не отличается от аналогичных показателей в группе животных, получавших только мелатонин. Применение мелатонина в условиях введения ЛПС также способствует уменьшению суммарного содержания нитрат/нитритов и концентрации  $H_2S$  в плазме на 55,9% ( $p<0,01$ ) и 13,8% ( $p<0,01$ ), соответственно, по отношению к животным, получавшим только ЛПС. Инъекции мелатонина в комбинации с L-аргином, NaHS или с ЭПО в условиях введения эндотоксина также сопровождаются снижением суммарного содержания нитрат/нитритов и концентрации  $H_2S$  в плазме крови.

Таким образом, применение мелатонина как отдельно, так и в комбинации с L-аргином, NaHS и ЭПО снижает прирост свободнорадикальных процессов и уменьшает нарушения АОЗ. Введение мелатонина в условиях инъекции ЛПС вызывает изменения КТФ крови – увеличение степени  $SO_2$ , повышение СГК, что имеет значение для формирования кислородного обеспечения организма и развития ОС. Модифицирующее влияние мелатонина на кислородсвязывающие свойства крови в сочетании с газотрансмиттерами и ЭПО не превышает его эффект при изолированном введении.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Основные научные результаты диссертации**

1. Введение липополисахарида (внутрибрюшинно, трехкратно, с интервалом 1 сутки, в дозе 5 мг/кг) приводит к увеличению активности



процессов свободнорадикального окисления (повышение содержания триеновых и диеновых конъюгатов, малонового диальдегида) и уменьшению антиоксидантного потенциала (снижение активности каталазы, содержания восстановленного глутатиона, церулоплазмينا,  $\alpha$ -токоферола и ретинола) в крови и тканях сердца, печени, почек, лёгких. При его введении выявлено повышение содержания газотрансмиттеров, а именно суммарного содержания нитрат/нитритов и концентрации сероводорода в плазме крови, сопровождающееся уменьшением насыщения крови кислородом на 9,6% ( $p < 0,05$ ), парциального давления кислорода в крови на 15,6% ( $p < 0,05$ ) и увеличением сродства гемоглобина к кислороду [3, 4, 12, 19, 20].

2. В условиях развития окислительного стресса, вызванного введением липополисахарида, проводимая коррекция L-аргинин-NO системы путем отдельного или комбинированного введения L-аргинина и амингуанидина приводит к уменьшению степени прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса, суммарного содержания нитрат/нитритов в плазме крови, показателя  $p50_{\text{реал}}$ , а также к увеличению насыщения крови кислородом и парциального давления кислорода в крови. Использование неселективного ингибитора NO-синтазы, метилового эфира  $N^G$ -L-аргинина, существенно не меняет степени окислительных повреждений и показателей транспорта газов кровью [1, 9, 10, 17].

3. Введение донора сероводорода (гидросульфида натрия) в условиях действия эндотоксина уменьшает активность свободнорадикального окисления в крови и в тканях сердца, печени, почек и лёгких, а также повышает антиоксидантный потенциал организма. В данных условиях выявлено снижение показателя  $p50_{\text{реал}}$  с 37,9 (37,4-38,0) до 33,6 (33,6-34,9) мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), что отражает сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина влево. Наблюдается уменьшение суммарного содержания нитрат/нитритов и концентрации сероводорода в плазме крови по сравнению с животными, получавшими только эндотоксин. Инъекции ингибитора сероводорода, DL-пропаргилглицина после введения липополисахарида не приводят к уменьшению степени прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса по сравнению с группой животных, получавших только липополисахарид [2, 6, 11, 21].

4. Введение эритропоетина в условиях развития у крыс окислительного стресса, вызванного липополисахаридом, характеризуется уменьшением прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса (снижением содержания триеновых и диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и повышением активности каталазы, содержания восстановленного глутатиона, концентрации церулоплазмينا,  $\alpha$ -токоферола, ретинола в крови и тканях сердца, печени, почек и лёгких). Наблюдается уменьшение показателя  $p50_{\text{реал}}$  и, соответственно, повышение сродства гемоглобина к кислороду, а также снижение суммарного содержания нитрат/нитритов и концентрации сероводорода в плазме

с 35,6 (34,6-36,3) до 17,1 (16,1-17,7) ( $p < 0,01$ ) и с 52,8 (50,6-55,4) до 36,8 (35,6-37,2) мкмоль/л ( $p < 0,01$ ), соответственно, по отношению к животным, получавшим только липополисахарид. При этом инъекции L-аргинина, гидросульфида натрия не усиливают эффект эритропоетина на степень окислительного стресса и исследуемые параметры кислородтранспортной функции крови [5, 8, 14, 15, 18].

5. Внутривентриальное введение мелатонина в условиях действия липополисахарида уменьшает активность свободнорадикального окисления и повышает уровень антиоксидантной защиты. Применение мелатонина характеризуется также увеличением степени насыщения крови кислородом и повышением сродства гемоглобина к кислороду (уменьшение  $p50_{\text{реал}}$  до 34,7 (34,2-35,0) мм рт. ст.,  $p < 0,01$ ) по сравнению с группой животных, получавших только эндотоксин (37,8 (37,4-38,1) мм рт. ст.). Введение L-аргинина, гидросульфида натрия и эритропоетина не потенцирует эффект мелатонина на уменьшение проявлений окислительного стресса и изменение кислородсвязывающих свойств крови [3, 16, 23, 24].

6. Газотрансмиттеры монооксид азота и сероводород через изменение кислородтранспортной функции крови участвуют в патогенезе окислительного стресса, вызванного трехкратным введением липополисахарида. Модификация функционирования L-аргинин-NO и цистеин/цистеиновой системы обеспечивает коррекцию прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса при этой патологии. Применяемые физиологически активные субстанции (эритропоетин и мелатонин) реализуют свои положительные эффекты по уменьшению проявлений окислительного стресса через механизмы, связанные с участием таких газовых мессенджеров, как монооксид азота и сероводород [7, 13, 22].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Полученные результаты позволяют сформировать фундаментальное представление о вкладе газотрансмиттеров (монооксида азота, сероводорода) в патогенез окислительного стресса, вызванного введением липополисахарида.

Выявлены закономерности участия данных газовых посредников, а также таких субстанций, как эритропоетин и мелатонин, в коррекции прооксидантно-антиоксидантного дисбаланса и кислородтранспортной функции крови в условиях длительного действия липополисахарида, что обосновывает новые пути коррекции окислительного стресса.

Результаты данного исследования используются в учебном процессе учреждений образования «Гродненский государственный медицинский университет», «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы», «Белорусский государственный медицинский университет», «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

**СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ****Статьи в научных журналах**

1. Казак (Фираго), М. Э. Участие L-аргинин-НО системы в адаптивных процессах при хроническом окислительном стрессе / М. Э. Казак (Фираго), В. В. Зинчук, И. Э. Гуляй // Военная медицина. – 2014. – № 4. – С. 77–78.

2. Зинчук, В. В. Эффект газотрансмиттеров на кислородтранспортную функцию крови и редокс-статус при введении липополисахарида / В. В. Зинчук, М. Э. Фираго, И. Э. Гуляй // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2017. – Т. 103, № 8. – С. 890–901.

3. Зинчук, В. В. Участие мелатонина в регуляции кислородтранспортной функции крови при окислительном стрессе, вызванном введением липополисахарида / В. В. Зинчук, М. Э. Фираго // Биомедицинская химия. – 2017. – Т. 63, № 6. – С. 520–526.

4. Фираго, М. Э. Эффект газотрансмиттеров на прооксидантно-антиоксидантное состояние в условиях развития окислительного стресса / М. Э. Фираго, В. В. Зинчук // Новости медико-биологических наук. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 35–41.

5. Фираго, М. Э. Влияние эритропоэтина на прооксидантно-антиоксидантное состояние при введении липополисахарида / М. Э. Фираго, В. В. Зинчук, И. Э. Гуляй // Новости медико-биологических наук. – 2019. – Т. 19, № 2. – С. 40–46.

6. Фираго, М. Э. Влияние мелатонина и газотрансмиттеров на развитие окислительных повреждений, индуцированных введением липополисахарида / М. Э. Фираго // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 30–36.

7. Фираго, М. Э. Участие газотрансмиттеров (монооксид азота и сероводород) в формировании кислородтранспортной функции крови при окислительном стрессе, индуцированном введением липополисахарида / М. Э. Фираго, В. В. Зинчук // Новости медико-биологических наук. – 2020. – Т. 20, № 3. – С. 147–154.

8. Зинчук, В. В. Эффект эритропоэтина на кислородсвязывающие свойства крови при окислительном стрессе, индуцированном липополисахаридом, в условиях введения L-аргинина и гидросульфида натрия / В. В. Зинчук, М. Э. Фираго // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83, № 8. – С. 10–16.

**Статьи в сборниках научных трудов и материалах конференций**

9. Фираго, М. Э. Прооксидантно-антиоксидантное состояние организма при окислительном стрессе в условиях коррекции L-аргинин-НО системы / М. Э. Фираго, В. В. Зинчук, И. Э. Гуляй // Актуальные проблемы медицины :

материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 27 января 2015 г. [Электронный ресурс] / ред. кол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – С. 269–271.

10. Фираго, М. Э. Влияние окислительного стресса на активность свободнорадикальных процессов и антиоксидантной системы в сердце и печени крыс в условиях коррекции L-аргинин-NO системы / М. Э. Фираго, А. В. Субач // Современные проблемы биохимии : материалы I конференции молодых ученых-биохимиков, Гродно, 29 июня 2015 г. / ред. кол.: Л. И. Надольник [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – С. 121–123.

11. Фираго, М. Э. Роль сероводорода и монооксид азота в регуляции кислородсвязывающих свойств крови при окислительном стрессе / М. Э. Фираго // Кислород и свободные радикалы : сборник материалов международной научно-практической конференции, Гродно, 19–20 мая 2016 г. [Электронный ресурс] / под ред. проф. В. В. Зинчука. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 172–174.

12. Фираго, М. Э. Влияние газотрансмиттеров на развитие окислительного стресса, индуцированного трехкратным введением липополисахарида / М. Э. Фираго, А. В. Субач, Н. С. Лазаревич // Современные проблемы биохимии – Current problems in biochemistry : сборник научных статей I Белорусского биохимического конгресса, Гродно, 5–6 июля 2016 г. : в 2 ч. / ред. кол.: Л. И. Надольник (гл. ред.) [и др.]. – Гродно : ЮрСаПринт, 2016. – Ч. 2. – С. 267–271.

13. Фираго, М. Э. Участие сероводорода и монооксид азота в формировании прооксидантно-антиоксидантного баланса при введении липополисахарида / М. Э. Фираго, А. В. Субач, Н. С. Лазаревич, В. В. Зинчук // Актуальные проблемы медицины : сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции и 26-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета, Гомель, 3–4 ноября 2016 г. / отв. ред. А. Н. Лызигов [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2017. – С. 814–816.

14. Фираго, М. Э. Эффект эритропоэтина на прооксидантно-антиоксидантное равновесие при введении липополисахарида / М. Э. Фираго, И. Э. Гуляй, А. Ю. Алещик // Современные достижения молодых ученых в медицине : сборник материалов III Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Гродно, 18 ноября 2016 г. [Электронный ресурс] / ред. кол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 195–198.

15. Фираго, М. Э. Роль эритропоэтина в формировании кислородсвязывающих свойств крови в условиях развития окислительного стресса, индуцированного липополисахаридом / М. Э. Фираго, В. В. Зинчук // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научно-

практической конференции, Гродно, 26–27 января 2017 г. [Электронный ресурс] / ред. кол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – С. 925–928.

16. Фираго, М. Э. Антиоксидантная роль мелатонина и эритропоэтина при окислительном стрессе / М. Э. Фираго, А. С. Сорока / Кислород и свободные радикалы : сборник материалов международной научно-практической конференции, Гродно, 15–16 мая 2018 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – С. 184–186.

17. Фираго, М. Э. Коррекция кислородсвязывающих свойств крови при окислительном стрессе / М. Э. Фираго, А. С. Сорока // Материалы Республиканской с международным участием научно-практической конференции, посвященной 60-летию Гродненского государственного медицинского университета, Гродно, 28 сентября 2018 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. В. В. Зинчук – Гродно : ГрГМУ, 2018. – С. 778–781.

18. Фираго, М. Э. Коррекция эритропоэтином эффектов липополисахарида / М. Э. Фираго // Актуальные вопросы физиологии: сборник материалов научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию кафедры нормальной физиологии, Гродно, 23 мая 2019 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. проф. В. В. Зинчук. – Гродно : ГрГМУ, 2019. – С. 249–252.

### **Тезисы докладов в сборниках и материалах конференций**

19. Kazak (Фираго), М. Oxygen transport function of blood after chronic injection of lipopolisaccharide / М. Kazak (Фираго), К. Blazhko, V. Kesel // 6<sup>th</sup> Bialystok International Medical Congress for Young Scientists, Bialystok, 15–16 апреля 2011 г. / Medical University of Bialystok ; редкол.: О. Wojtowicz (гл. ред.) [и др.]. – Bialystok, 2011. – P. 96.

20. Фираго, М. Э. Содержание нитрат/нитритов в плазме крови и сродство гемоглобина к кислороду при длительном введении липополисахарида / М. Э. Фираго, А. В. Субач // Смоленский медицинский альманах : материалы III Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы медицины XXI века», Смоленск, 23–24 апреля 2015 г. / отв. ред. И. В. Отвагин [и др.]. – Смоленск : СГМУ, 2015. – № 1 (1). – С. 142.

21. Фираго, М. Э. Состояние антиоксидантной защиты при введении липополисахарида / М. Э. Фираго, А. В. Субач // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Ю. Г. Бойко, Гродно, 23–24 апреля 2015 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – С. 598–599.

22. Фираго, М. Э. Содержание сероводорода и нитрат/нитритов в плазме крови при окислительном стрессе / М. Э. Фираго, А. В. Субач, А. Ю. Алещик,

Н. С. Лазаревич // Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения А. З. Нечипоренко, Гродно, 21–22 апреля 2016 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 609–610.

23. Фираго, М. Э. Влияние мелатонина на кислородсвязывающие свойства крови при трехкратном введении липополисахарида / М. Э. Фираго, А. В. Субач, Н. С. Лазаревич // Стресс как этиологический фактор болезней человека : материалы Международной конференции, Минск, 14 октября 2016 г. // Новости медико-биологических наук. – Т. 14, № 3. – С. 97–98.

24. Фираго, М. Э. Эффект мелатонина на развитие оксидативного стресса при введении эндотоксина / М. Э. Фираго // Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию со дня рождения профессора В. М. Борец, Гродно, 20–21 апреля 2017 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – С. 348–349.

**Фірага Маргарыта Эдуардаўна****Уклад газатрансмітэраў манааксіда азоту і серавадароду ў патагенез акісляльнага стрэсу, выкліканага ўвядзеннем ліпаполісахарыду**

**Ключавыя словы:** акісляльны стрэс, ліпаполісахарыд, кроў, кіслародтранспартная функцыя крыві, газатрансмітэры, эрытрапаэтын, мелатанін.

**Мэта даследавання:** на аснове ацэнкі характару змен актыўнасці свабоднарадыкальных працэсаў у тканках і кіслародтранспартнай функцыі крыві пасля трохразовага ўвядзення ліпаполісахарыду вызначыць уплыў газатрансмітэраў манааксіду азоту і серавадароду на развіццё акісляльнага стрэсу, выкліканага ўвядзеннем дадзенага эндатаксіну.

**Аб'ект даследавання:** пацукі-самцы, вянозная кроў (плазма, эрытрацытарная маса), тканкі (сэрца, печань, ныркі, лёгкія).

**Метады даследавання:** фізіялагічныя, біяхімічныя, спектрафотаметрычныя, статыстычныя.

**Вынікі даследавання:** у ходзе праведзенага намі даследавання выяўлена, што трохразовая ін'екцыя ліпаполісахарыду ў дозе 5 мг/кг павышае ўтрыманне дыенавых і трыенавых кан'югатаў, малонавага дыяльдэгіда, узровень нітрат/нітрытаў, серавадароду і зніжае антыаксідантную абарону арганізма (актыўнасць каталазы, колькасць адноўленага глутатыёну, цэрулаплазміну,  $\alpha$ -такаферолу, рэтынолу). L-аргінін, амінагуанідын, гідрасульфід натрыя, эрытрапаэтын і мелатанін пасля ўвядзення ліпаполісахарыду аказваюць рэгулярнае дзеянне на прааксідантна-антыаксідантны стан і кіслародтранспартную функцыю крыві, што дазваляе разглядаць іх прымянення для карэкцыі акісляльнага стрэсу, выкліканага ўвядзеннем ліпаполісахарыду, які рэалізуе сваё дзеянне праз механізм фарміравання роднасці гемаглабіну да кіслароду.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** выяўлены заканамернасці ўдзелу газатрансмітэраў, а таксама эрытрапаэтыну і мелатаніну, у рэгуляцыі актыўнасці працэсаў перакіснага акіслення ліпідаў, антыаксідантнай сістэмы і кіслародтранспартнай функцыі крыві ва ўмовах дзеяння ліпаполісахарыду, што абгрунтоўвае новыя шляхі карэкцыі іх парушэння.

**Галіна прымянення:** навукова-даследчыя лабараторыі, паталагічная фізіялогія.

**РЕЗЮМЕ****Фираго Маргарита Эдуардовна****Вклад газотрансмиттеров монооксида азота и сероводорода в патогенез окислительного стресса, вызванного введением липополисахарида**

**Ключевые слова:** окислительный стресс, липополисахарид, кровь, кислородтранспортная функция крови, газотрансмиттеры, эритропоэтин, мелатонин.

**Цель исследования:** на основе оценки характера изменений активности свободнорадикальных процессов в тканях и кислородтранспортной функции крови после трехкратного введения липополисахарида определить влияние газотрансмиттеров монооксида азота и сероводорода на развитие окислительного стресса, вызванного введением данного эндотоксина.

**Объект исследования:** крысы-самцы, венозная кровь (эритроцитарная масса, плазма), ткани (сердце, печень, почки, лёгкие).

**Методы исследования:** физиологические, биохимические, спектрофотометрические, статистические.

**Результаты исследования:** в ходе проведенного нами исследования установлено, что трехкратная инъекция липополисахарида в дозе 5 мг/кг повышает содержание диеновых и триеновых конъюгатов, малонового диальдегида, уровень нитрат/нитритов, сероводорода и снижает антиоксидантную защиту организма (активность каталазы, содержание восстановленного глутатиона, церулоплазмينا,  $\alpha$ -токоферола, ретинола). L-аргинин, аминокуанидин, гидросульфид натрия, эритропоэтин и мелатонин после введения эндотоксина оказывают регуляторное действие на прооксидантно-антиоксидантное состояние и кислородтранспортную функцию крови, что обосновывает их применение для коррекции окислительного стресса, вызванного введением липополисахарида, реализующего свое действие через механизм формирования сродства гемоглобина к кислороду.

**Рекомендации по использованию:** выявлены закономерности участия газотрансмиттеров, а также эритропоэтина и мелатонина в регуляции активности процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и кислородтранспортной функции крови в условиях действия липополисахарида, что обосновывает новые пути коррекции их нарушения.

**Область применения:** научно-исследовательские лаборатории, патологическая физиология.



**SUMMARY****Firago Marharita****Contribution of nitrogen monoxide and hydrogen sulfide gaseous transmitters to the pathogenesis of oxidative stress caused by the administration of lipopolysaccharide**

**Key words:** oxidative stress, lipopolysaccharide, blood, blood oxygen transport function, gaseous transmitters, erythropoietin, melatonin.

**Aim:** to determine the effect of nitrogen monoxide and hydrogen sulfide gaseous transmitters on the development of oxidative stress caused by the administration of lipopolysaccharide on the basis of an assessment of the character of changes in the activity of free radical processes in tissues and the oxygen transport function of the blood after triple administration of the endotoxin.

**Object of study:** male rats, venous blood (erythrocyte mass, plasma), tissues (heart, liver, kidneys, lungs).

**Research methods:** physiological, biochemical, spectrophotometric, statistical.

**Research results:** it was found in the course of the study that the triple injection of lipopolysaccharide at a dose of 5 mg/kg increased the content of diene and triene conjugates, malondialdehyde, as well as the levels of nitrate/nitrites and hydrogen sulfide and reduced the antioxidant defence of the body (catalase activity, the content of reduced glutathione, ceruloplasmin,  $\alpha$ -tocopherol, retinol). After the administration of lipopolysaccharide, L-arginine, aminoguanidine, sodium hydrosulfide, erythropoietin and melatonin produced a regulatory effect on the prooxidant-antioxidant state and oxygen transport function of the blood, which substantiates their application for correction of lipopolysaccharide-induced oxidative stress which realizes its action through the mechanism of formation of hemoglobin oxygen affinity.

**Recommendations for use:** the patterns of the participation of gaseous transmitters as well as of erythropoietin and melatonin in the regulation of the lipid peroxidation processes, antioxidant system and blood oxygen transport function during the action of lipopolysaccharide have been revealed, which substantiates the new ways of oxidative stress correction.

**Field of application:** research laboratories, pathological physiology.