

УДК 577.112.386.2:612.014.464:591.111.1

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВОДНОЙ И ЛИПОСОМАЛЬНОЙ ФОРМ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ПРООКСИДАНТНО- АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ГИПЕРОКСИИ**

Рутковская Ж.А., Котович И.Л., Дмитриев М.М.

*Белорусский государственный медицинский университет,*

*Минск, Беларусь*

Выхаживание недоношенных детей с экстремально низкой массой тела проводят с использованием ИВЛ с высоким содержанием кислорода во вдыхаемой смеси. Это ведет к повреждению не только тканей легкого, но других органов, так как у таких детей часто встречаются ретинопатии, внутримозговые кровоизлияния и др. Среди вероятных причин развития патологических изменений, наряду с механическим повреждением легких при ИВЛ, незрелостью легочной ткани, считают токсическое действие кислорода и недостаточность антиоксидантных систем у недоношенных новорожденных [1].

Принимая во внимание последний факт предпринимались попытки коррекции антиоксидантного статуса новорожденных с помощью введения N-ацетилцистеина (внутривенно), витамина А (перорально и внутримышечно), витамина Е (перорально), Cu-Zn-супероксиддисмутазы (СОД) (ингаляционно). Получены неоднозначные результаты и эти методы не нашли применения в практике в связи с незначительной эффективностью, а также с достаточно высокой инвазивностью.

В настоящей работе мы исследовали влияние липосомальной и водной форм N-ацетилцистеина при ингаляционном введении на активность ферментов антиоксидантной защиты и на содержание восстановленного глутатиона и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитах, которые в силу своих функциональных и морфологических особенностей непосредственно контактируют с кислородом и подвергаются повреждающему действию свободных радикалов.

**Материалы и методы.** Эксперимент проводили с использованием новорожденных морских свинок (n=4-6), которых сразу после рождения содержали в условия гипероксии (концентрация кислорода не менее 75%) в течение 14 суток.

N-ацетилцистеин вводили новорожденным животным ингаляционно с помощью компрессорного небулайзера Comp Air (NE-C28-E, Omron, Китай). Ингаляции проводили 1 раз в два дня в течение 14 суток воздействия гипероксии. Для ингаляций одной группе животных использовали свежеприготовленную смесь мультиламеллярных липосом, содержащих N-ацетилцистеин (250 мг/кг). Для приготовления липосом использовали L- $\alpha$ -дипальмитоилфосфатидилхолин. Другая группа новорожденных получала ингаляционную смесь, содержащую водный раствор N-ацетилцистеина (250 мг/кг).

Животные контрольной группы (n=4-6) в течение такого же периода времени дышали обычным воздухом. По окончании инкубации животных наркотизировали тиопенталом натрия (15 мг/кг интраперитонеально) и получали кровь для исследования.

В отмытых эритроцитах спектрофотометрически определяли содержание гемоглобина, ТБК-активных продуктов, активность глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Statistica 6,0. Отличия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В наших ранее проведенных исследованиях выявлено, что содержание новорожденных морских свинок в условиях длительной (14 суток) гипероксии ведет к нарушению функционирования антиоксидантных систем эритроцитов и повреждению их продуктами свободнорадикального окисления [2].

Ингаляционное введение липосом, содержащих N-ацетилцистеин, привело к нормализации активности ферментов, которые участвуют в обезвреживании супероксидного радикала (активность СОД увеличилась в 1,2 раза по сравнению с группой «гипероксия»,  $p < 0,05$ ) и перекиси водорода (активность каталазы возросла по сравнению с группой «гипероксия» в 2,6 раза,  $p < 0,05$ ).

После ингаляционного введения липосомной формы N-ацетилцистеина в 3,3 раза ( $p < 0,05$ ) увеличилась активность ГР по сравнению с животными, которые подвергались действию гипероксии. Этому могло способствовать повышение активности Г6ФДГ, с участием которой образуется коферментная форма для ГР. В этой группе животных наблюдается также выраженная тенденция к нормализации активности ГП и уровня восстановленного глутатиона.

Содержание ТБК-активных продуктов в эритроцитах новорожденных животных, получавших липосомы с N-ацетилцистеином,

снизилось в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с группой «гипероксия» и достоверно не отличалось от контроля.

При введении водного раствора N-ацетилцистеина в эритроцитах животных, которые подвергались воздействию гипероксии, отмечается тенденция к повышению содержания восстановленного глутатиона и активности глутатионзависимых ферментов, однако, достоверного изменения этих показателей не выявлено. Не происходит также нормализации активности СОД и каталазы. Тем не менее, содержание ТБК-активных продуктов в эритроцитах животных уменьшается в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с животными, которые подверглись гипероксии.

Таким образом, ингаляционное введение N-ацетилцистеина и в липосомальной, и в водной форме снижает интенсивность процессов перекисного окисления в эритроцитах животных, подвергшихся воздействию длительной гипероксии, что выражается в уменьшении содержания ТБК-активных продуктов. Введение N-ацетилцистеина в липосомальной форме, в отличие от водного раствора этого препарата, способствует также нормализации активности ферментов, которые участвуют в обезвреживании свободных радикалов и перекисей (СОД, каталазы, ГР и Г6ФДГ), что свидетельствует о повышении устойчивости эритроцитов к окислительному повреждению.

### **Литература:**

1. Шишко, Г.А. Современные подходы к ранней диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии: учебно-методическое пособие для врачей. Минск, БелМАПО, 2006.
2. Рутковская Ж.А., Котович И.Л., Таганович А.Д. // Весці НАНБ, сер. мед. навук, 2011, №3. С.50-54.

### **USE OF AN AQUEOUS AND LIPOSOMAL FORMS OF N-ACETYLCYSTEINE FOR THE CORRECTION OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM OF ERYTHROCYTES IN HYPEROXIA**

Rutkovskaya Zh.A., Kotovich I.L., Dmitriev M.M.

*Inhalational administration of both aqueous and liposomal N-acetylcysteine reduces the content of TBA-reactive products in the erythrocytes of animals exposed to prolonged hyperoxia. Introduction of N-acetylcysteine in liposomal form also facilitates normalization of the activity of enzymes that participate in the removal of free radicals and peroxides, indicating increased stability of erythrocytes to oxidative damage.*