

12. Ob utverzhdenii Pravil laboratornoy praktiki: prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiyskoy Federatsii ot 23 avgusta 2010 g. № 708-n [On approval the rules of laboratory practice: order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated 23 August 2010 № 708-n]. Available at: <https://rg.ru/2010/10/22/laboratornaya-praktika-dok.html> (accessed 03 May 2016).
13. Ovsyannikov V. G. Patologicheskaya fiziologiya, tipovye patalogicheskie protsessy [Pathological physiology, typical pathological processes], Rostov-on-Don, Publishing house of Rostov State University, 1987, 192 p.
14. Profilaktika neblagopriyatnykh pobochnykh reaktsiy [Prevention of adverse side reactions]. Ed. prof. N. V. Yurgel', akad. RAMN V. G. Kukes, Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 450 p.
15. Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh tekhnologiyakh [Guidance on laboratory animals and alternative models in biomedical technology]. Ed. N. N. Karkishchenko, S. V. Grachev, Moscow, Profil 2S, 2010, 358 p.
16. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya [Guidance on preclinical tests of medicines. Part one]. Ed. A. N. Mironov, Moscow, Grifi K, 2012, 944 p.
17. Sochnev V. S., Kodonidi I. P., Oganessian E. T., Kuleshova S. A., Bandura A. F., Zolotykh V. S., Glushko A. A., Davydov V. S., Ovakimyan A. G. Sintez i protivovospalitel'naya aktivnost' amidov antranilovoy kisloty s fragmentami sul'fanilamidov i dapsona [Synthesis and anti-inflammatory activity of amides of anthranilic acid with fragments of sulfonamides and dapsone]. Razrabotka, issledovanie i marketing novoy farmatsevticheskoy produktsii. Sbornik nauchnykh trudov [Development, research and marketing of new pharmaceutical products. Collection of scientific works]. Pyatigorsk, Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 2013, edit. 68, pp. 339–341.
18. Tsyganenko A. Ya., Zhukov V. I., Myasoedov V. V., Zavgorodny I. V. Klinicheskaya biokhimiya [Clinical biochemistry], Moscow, Triada-Kh, 2002, 504 p.
19. Filimonov D. A. Poroyko V. V. Prognoz spektrov biologicheskoy aktivnosti organicheskikh soedineniy [Prediction of biological activity spectrum for organic compounds]. Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal [Russian Chemical Journal], 2006, vol. 50, no. 2, pp. 66–75.
20. Directive/2004/9/EC of the European parliament and of the council of 11 February 2004 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP). Official Journal of the European Union 20.02.2004, pp. 29–43.

УДК 574.24

14.03.00 – Медико-биологические науки

© С.Г. Дзугкоев, И.В. Можяева, О.И. Маргиева,
М.А. Отиев, А.И. Тедтоева, Ф.С. Дзугкоева, 2017

ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С L-КАРНИТИНОМ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В УСЛОВИЯХ ИНТОКСИКАЦИИ НИКЕЛЯ ХЛОРИДОМ

Дзугкоев Сергей Гаврилович, доктор медицинских наук, заведующий отделом патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Россия, Республика Северная Осетия-Алания, 362911, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47, тел.: 8-901-497-20-14, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Можяева Ирина Викторовна, младший научный сотрудник отдела патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Россия, Республика Северная Осетия-Алания, 362911, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47, тел.: (8672) 53-96-29, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Маргиева Ольга Ивановна, младший научный сотрудник отдела патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Россия, Республика Северная Осетия-Алания, 362911, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47, тел.: (8672) 53-96-29, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Отиев Михаил Арамович, младший научный сотрудник отдела патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Россия, Республика Северная Осетия-Алания, 362911, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47, тел.: (8672) 53-96-29, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Тедтоева Анжелика Ираклиевна, главный врач, ГБУЗ «Родильный дом № 1» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия-Алания, Россия, Республика Северная Осетия-Алания, 362003, г. Владикавказ, ул. Дзержинского, д. 32, тел.: (8672) 25-13-46.

Дзугоева Фира Соломоновна, ведущий научный сотрудник отдела патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Россия, Республика Северная Осетия-Алания, 362911, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47, тел.: (8672) 53-96-29, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Целью исследования стало изучение влияния L-аргинина и его комбинации с L-карнитином на биохимические и гемодинамические показатели дисфункции эндотелия на фоне интоксикации никеля хлоридом у крыс в хроническом эксперименте. Рассмотрены показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы, содержание оксида азота, обмен холестерина и гемодинамика в микроциркуляторном русле. Установлено, что на фоне лечения L-карнитином и его комбинации с L-аргинином происходит угнетение свободно-радикального окисления, повышение активности ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы, концентрации суммарных метаболитов оксида азота. Ингибирование липопероксидации и снижение содержания общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и повышение холестерина липопротеидов высокой плотности способствуют повышению доступности NO для гладкомышечных клеток сосудистой стенки и вазодилатации. Помимо биохимических изменений, L-карнитин и его комбинация с L-аргинином вызвали повышение скорости микроциркуляторной гемодинамики и тканевой перфузии.

Ключевые слова: L-карнитин, L-аргинин, дисфункция эндотелия, никеля хлорид, перекисное окисление липидов, свободно-радикальное окисление, оксид азота.

EFFECT OF L-ARGININE AND ITS COMBINATION WITH L-CARNITINE ON METABOLIC AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION UNDER NICKEL CHLORIDE INTOXICATION

Dzugkoev Sergey G., Dr. Sci. (Med.), Head of Pathobiochemistry Department, Institute of Biomedical Research – affiliated branch of Federal Scientific Center “Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences”, 47 Pushkinskaya St., Vladikavkaz, 362911, the Republic of North Ossetia-Alania, Russia, tel.: 8-901-497-20-14, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Mozhayeva Irina V., Junior Researcher at Pathobiochemistry Department, Institute of Biomedical Research – affiliated branch of Federal Scientific Center “Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences”, 47 Pushkinskaya St., Vladikavkaz, 362911, the Republic of North Ossetia-Alania, Russia, tel.: (8672) 53-96-29, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Margieva Ol'ga I., Junior Researcher at Pathobiochemistry Department, Institute of Biomedical Research – affiliated branch of Federal Scientific Center “Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences”, 47 Pushkinskaya St., Vladikavkaz, 362911, the Republic of North Ossetia-Alania, Russia, tel.: (8672) 53-96-29, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Otiev Mikhail A., Junior researcher at Pathobiochemistry Department, Institute of Biomedical Research – affiliated branch of Federal Scientific Center “Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences”, 47 Pushkinskaya St., Vladikavkaz, 362911, the Republic of North Ossetia-Alania, Russia, tel.: (8672) 53-96-29, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Tedtoeva Anzhelika I., Chief medical officer, Maternity hospital № 1, 32 Dzerzhinskogo St., Vladikavkaz, 362003, the Republic of North Ossetia-Alania, Russia, tel.: (8672) 25-13-46.

Dzugkoeva Fira S., Leading researcher at Pathobiochemistry Department, Institute of Biomedical Research – affiliated branch of Federal Scientific Center “Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences”, 47 Pushkinskaya St., Vladikavkaz, 362911, the Republic of North Ossetia-Alania, Russia, tel.: (8672) 53-96-29, e-mail: patbiochem@mail.ru.

The aim was to study the effect of L-arginine and its combination with L-carnitine on the biochemical and hemodynamic indices of endothelial dysfunction against the background of nickel chloride intoxication in rats in a chronic experiment. The parameters of lipid peroxidation, antioxidant system, nitric oxide content, cholesterol metabolism and hemodynamics in a microcirculatory bed were studied. The data showed that against the background of L-carnitine treatment and its combination with L-arginine, free radical oxidation is suppressed, the activity of antioxidant defense enzymes - superoxide dismutase, and the concentration of total metabolites of nitric oxide increases. Inhibition of lipoperoxidation and reduction in total cholesterol, cholesterol of low-density lipoprotein, and increase in cholesterol of high-density lipoprotein promote the availability of NO for smooth muscle cells of the vascular wall and vasodilatation. In addition to biochemical changes, L-carnitine and its combination with L-arginine caused an increase in the rate of microcirculatory hemodynamics and tissue perfusion.

Key words: L-carnitine, L-arginine, endothelial dysfunction, nickel chloride, lipid peroxidation, oxidation of free radical, nitric oxide.

Введение. Развитая инфраструктура металлургического производства в Республике Северная Осетия-Алания (РСО-Алания) сопровождается значительным загрязнением экосистемы тяжелыми цветными металлами. Широко используемый в народном хозяйстве никель является одним из представителей тяжелых металлов, относится к группе микроэлементов и является жизненно необходимым для функционирования живых организмов. Тем не менее избыточное поступление в организм никеля является токсичным [3]. Никель, как ион переменной валентности, способствует образованию активных форм кислорода (АФК), инициирующих процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ). АФК и метаболиты липопероксидации нарушают NO-продуцирующую функцию эндотелия. Ключевым фактором для образования оксида азота (NO) является L-аргинин, который одновременно используется и на образование мочевины. Поэтому содержание оксида азота зависит от доступности субстрата для eNOS, восстановленных коферментов – флавиновых и тетрагидробиоптерина, НАДФН⁺, протопорфирина IX, нейтрализации NO супероксиданион радикалом, а также от его использования в синтезе мочевины. Дефицит NO – основного вазодилатирующего фактора – сопровождается эндотелиальной дисфункцией, в том числе и в условиях никелевой интоксикации. Кроме того, в нарушении биодоступности оксида азота могут играть роль изменения метаболизма холестерина (ХС), способствующие предатерогенным изменениям в сосудистой стенке. Описанные изменения встречаются при многих патологиях [1].

Учитывая вышеизложенное, научный интерес представляет изучение биохимических и функциональных показателей дисфункции эндотелия и влияния L-аргинина, L-карнитина и их комбинации на фоне никелевой интоксикации, проявляющейся у крыс в хроническом эксперименте.

Цель: изучить влияние L-аргинина и его комбинации с L-карнитином на биохимические и гемодинамические показатели дисфункции эндотелия на фоне интоксикации никеля хлоридом.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на 80 крысах-самцах линии Wistar одной возрастной группы (6–10 месяцев) и массой 170–210 гр. Подопытные крысы были разбиты на 5 групп:

- 1 группа (контрольную) – интактные животные (n = 20);
- 2 группа – животные с парентеральной экспозицией никеля хлоридом в экспериментально подобранной дозе 0,5 мг/кг веса животного в течение 1 месяца (n = 15);
- 3 группа – крысы с экспозицией никеля хлоридом на фоне лечения L-аргинином («Аргинин-L гидрохлорид», фирма-производитель «Ajinomoto», Япония, 10 мг/кг);
- 4 группа – животные с экспозицией никеля хлоридом на фоне лечения L-аргинином (10 мг/кг) и L-карнитином («карнитин хлорид», фирма-производитель ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России) (250 мг/кг) (n = 15);
- 5 группа – лечение никеля хлоридом + L-карнитином (n = 15) при парентеральном (внутримышечном) введении 1 раз в сутки в течение 30 дней.

Использован аргинин как субстрат – донор оксида азота, а карнитин – как антиоксидант, обладающий способностью переносить ацилы жирных кислот в митохондриях. Выбранная комбинация позволила улучшить процесс аэробного окисления и способствовала образованию оксида азота – вазодилататора.

Содержание крыс в виварии и проведение экспериментов соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», разработанным и утвержденным МЗ СССР (1977), а также принципам Хельсинкской декларации (2000). Исследовали интенсивность ПОЛ в эритроцитах по данным изменения концентрации малонового диальдегида (МДА) [10]. Состояние антиоксидантной системы (АОС) оценивали по активности каталазы [7], супероксиддисмутазы (СОД) [8], концентрации церулоплазмينا (ЦП) в сыворотке крови [6]. О нарушении обмена ХС судили по концентрации общего ХС в сыворотке крови и его содержанию в липопротеинах низкой (ЛНП) и высокой плотности (ЛВП). Концентрацию суммарных метаболитов оксида азота (NO_x) определяли по реакции деазотирования Грисса [9]. Для изучения гемодинамики под тиопенталовым наркозом исследовали кровотоки в магистральных сосудах – брюшной аорте (БА), нижней полой вене (НПВ), почечных артериях (ПА) и микроциркуляторном звене доплерографически с помощью ультразвукового портативного доплерографа ММ-Д-Ф («Минимакс», СП(б) Россия) у наркотизированных животных. Использовали 6 основных точек локации, в которых определяли следующие показатели: М – средняя скорость кровотока; S – систолическая скорость кровотока; D – диастолическая скорость кровотока; Pi – пульсаторный индекс (индекс Гослинга), отражающий упруго-эластические свойства сосудов; GD – градиент давления.

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики, принимая во внимание вариации динамических рядов, и оценивали корреляцию по Пирсону, учитывая ее достоверность по стандартным таблицам (Л.С. Каминский) с использованием программы статистического анализа «Statistika 6.0 for Windows» фирмы «StatSoft, Inc.», США и «Microsoft Office Excel 2003».

Результаты исследования и их обсуждение. У экспериментальных крыс на фоне никелевой интоксикации, вызванной внутримышечным введением хлорида никеля, образовавшиеся АФК индуцируют ПОЛ, особенно полиненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов клеточных мембран. Показателем этого является повышение концентрации МДА в эритроцитах. Исследование активности ферментов АОС на фоне интоксикации хлоридом никеля показало, что происходит снижение активности СОД в сыворотке крови ($p < 0,001$), тогда как активность каталазы и концентрация ЦП существенно возрастают ($p < 0,001$). Разнонаправленный характер изменений активности СОД и каталазы, возможно, зависит от особенностей уникальной структурной организации биомолекул данных ферментов, из которых каталаза, содержащая 4 группы гема и 4 молекулы НАДФН⁺, является более устойчивой к инактивирующему действию перекиси водорода (H₂O₂), с другой стороны, перекись водорода имеет значительно больше источников образования, нежели супероксид анионрадикал (O₂⁻) [4].

Таким образом, патобиохимической составляющей в генезе никелевой интоксикации является активация ПОЛ, которая индуцируется активными метаболитами кислорода: супероксиданион радикалом O₂⁻, перекисью водорода H₂O₂, радикалом гидроксила OH[·], являющимися наиболее активными и токсичными (табл.).

Таблица

Изменение биохимических и гемодинамических показателей крови при интоксикации хлоридом никеля на фоне лечения

Показатели	Контроль	NiCl ₂	NiCl ₂ + L-аргинин	NiCl ₂ + L-карнитин	NiCl ₂ + L-карнитин + L-аргинин
МДА, нмоль/мл	4,41 ± 0,06	5,49 ± 0,049 ****)	5,41 ± 0,031	4,9 ± 0,016 ####)	4,60 ± 0,024 &&&&) ****)
СОД, ед. акт.	88,86 ± 1,26	57,8 ± 1,19 ****)	58,78 ± 0,31	77,32 ± 0,75 ####)	82,94 ± 0,25 &&&&) ****)
Каталаза, мкат/л	227,84 ± 3,98	316,76 ± 12,93 ****)	314,5 ± 2,23	297,22 ± 2,2 ####)	269,5 ± 8,33 &&&) ****)
Церулоплазмин, мг/л	343,86 ± 9,13	401,4 ± 1,27 ****)	395,12 ± 6,48	375,5 ± 1,1 ####)	359,66 ± 0,91 &&&&) ****)
NO, мкмоль	51,07 ± 0,531	34,53 ± 0,39 ****)	40,13 ± 0,013 ")	46,9 ± 0,28 ####)	50,108 ± 0,01 3333) 4444)
ОХС, ммоль/л	1,88 ± 0,033	3,72 ± 0,058 ****)	3,512 ± 0,114	2,78 ± 0,024 ####)	2,516 ± 0,013 &&&&) ****)
ЛНП, ммоль/л	1,09 ± 0,018	2,98 ± 0,059 ****)	2,82 ± 0,086	2,11 ± 0,037 ####)	1,18 ± 0,086 &&&&) ****)
ЛВП, ммоль/л	0,67 ± 0,018	0,54 ± 0,009 ****)	0,5 ± 0,07	0,98 ± 0,015 ####)	1,7 ± 0,07 &&&&) ****)
ТАГ, ммоль/л	0,246 ± 0,011	0,43 ± 0,007 ****)	0,416 ± 0,092	0,357 ± 0,012 ####)	0,284 ± 0,010 &&&&) ****)
Ср. ск. кровотока (M), см/с	2,518 ± 0,076	2,03 ± 0,04 ****)	2,26 ± 0,13	2,35 ± 0,15 #)	2,68 ± 0,022 &&&&) ****)
Индекс Гослинга (Pi), см/с	7,668 ± 0,25	9,18 ± 0,07 ****)	8,98 ± 0,11	8,18 ± 0,02 ####)	7,84 ± 0,021 &&&&) ****)
Реографический индекс (RI), у. ед.	1,490 ± 0,036	1,652 ± 0,003 ****)	1,572 ± 0,068	0,65 ± 0,023 ####)	0,55 ± 0,019 &&&&) ****)

Примечание: ****) – $p < 0,001$; ***) – $p < 0,01$; **) – $p < 0,02$; *) – $p < 0,05$ значимость изменений относительно контроля; ") – $p < 0,001$; ") – $p < 0,01$; ") – $p < 0,02$; *) – $p < 0,05$ значимость изменений NiCl₂ + L-аргинин относительно NiCl₂; ####) – $p < 0,001$; ####) – $p < 0,01$; ##) – $p < 0,02$; #) – $p < 0,05$ значимость изменений NiCl₂ + L-карнитин относительно NiCl₂; &&&&) – $p < 0,001$; &&&) – $p < 0,01$; &&) – $p < 0,02$; &) – $p < 0,05$ значимость изменений NiCl₂ + L-карнитин + L-аргинин относительно NiCl₂; ****) – $p < 0,001$; ****) – $p < 0,01$; ****) – $p < 0,02$; *) – $p < 0,05$ значимость изменений NiCl₂ + L-карнитин относительно NiCl₂ + L-карнитин + L-аргинин

На фоне развившегося оксидативного стресса у крыс с никелевой интоксикацией выявлено снижение концентрации суммарных метаболитов NO – одного из основных биохимических маркеров дисфункции эндотелия [2]. Причиной пониженного содержания оксида азота может быть нарушение продукции NO-эндотелиальной NOS (NOS-3) и снижение биодоступности оксида азота для гладкомышечной клетки (ГМК) сосудистой стенки. В результате чего имеет место нарушение определенной последовательности реакций, не приводящее к снижению проницаемости Ca²⁺-каналов, уровень Ca²⁺ в клетке не снижается и не происходит расслабление миофибрилл и вазодилатация [5]. С другой стороны, определенную роль играют предатерогенные изменения сосудистой стенки из-за нарушения метаболизма холестерина. Данные выявили статистически значимое повышение в сыворотке крови общего ХС, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) ($p < 0,001$) и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) ($p < 0,001$). Гиперхолестеринемия и гипер- β -липопротеинемия играют роль факторов риска развития атеросклеротических повреждений эндотелия сосудов.

Методом корреляционного анализа выявлена отрицательная сильная связь между повышением МДА в крови и снижением концентрации суммарных метаболитов NO ($r = -0,75$) и положительная – между концентрацией NO и ЛНП ($r = +0,72$). Полученные результаты созвучны с литературными данными, свидетельствующими о торможении окисленными ЛНП высвобождения NO эндотелиальными клетками [11]. Данные эндотелиальной дисфункции подтвердились изменениями микроциркуляторной гемодинамики. Допплерография выявила снижение средней и систолической скоростей кровотока в микроциркуляторных сосудах, повышение сосудистого тонуса и снижение тканевой перфузии, о чем свидетельствуют реографические показатели, характеризующиеся более высокими значениями индекса Гослинга, повышением плотности сосудистой стенки (PI) и снижением градиента давления в сосудах микроциркуляторного русла, чем в контрольной группе. Индекс Пурсело (RI), который отражает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), у животных с никелевой интоксикацией был выше, чем в контроле. На основании полученных данных можно считать, что функциональные и гемодинамические изменения являются следствием нарушенного метаболизма NO и интенсивности образования продуктов ПОЛ, влияющих на проницаемость и тонус сосудов.

В условиях нарушения окислительно-восстановительных процессов крысам с никелевой интоксикацией вводили L-карнитин и его комбинацию с L-аргинином. Полученные данные свидетельствуют о существенном снижении концентрации МДА в крови под влиянием монотерапии L-карнитином и его комбинации с L-аргинином. Преимущество на стороне комбинированного введения L-карнитина с L-аргинином. Ингибирование липопероксидации способствовало повышению активности СОД в сыворотке крови, эритроцитах, тогда как активность каталазы и концентрация ЦП снизились (табл.). Значимость изменений показателей в сторону повышения или снижения отражены в таблице статистически (показателем достоверности – p). Исследования продолжаются, в дальнейшем предполагается при сравнительном анализе использовать расчетный способ процентных изменений показателей.

Таким образом, на фоне лечения устранился дисбаланс в АОС и достоверно повысилась концентрация суммарных метаболитов оксида азота в крови. При сравнении результатов обнаружилось, что наиболее высокая концентрация метаболитов NO, почти достигшая исходных контрольных значений, выявлена на фоне комбинированной терапии (табл.).

Причиной возрастания концентрации суммарных метаболитов NO явилось повышение доступности субстрата (L-аргинина) для эндотелиальной NO-синтазы (NOS-3) и, возможно, индуцирование уровня экспрессии eNOS в эндотелиальной клетке. Корреляционный анализ показал наличие отрицательной сильной связи между концентрациями NO и МДА, ЛНП на фоне двух вариантов лечения, соответственно ($r = -0,87$, $r = -0,74$, $p < 0,001$) (табл.).

Положительное влияние на эндотелий сосудов оказало повышение ХС ЛВП и снижение в сыворотке крови ХС ЛНП как фактора риска развития повреждений эндотелия сосудов атеросклеротического характера. Метаболические изменения в условиях ингибирования окислительного стресса способствовали повышению концентрации NO и эндотелийзависимой вазодилатации. На фоне лечения экспериментальных животных выявлено улучшение микроциркуляторной гемодинамики, что проявлялось повышением средней и систолической скоростей кровотока, снижением упруго-эластических свойств сосудов микроциркуляции (плотности сосудистой стенки) и периферического сосудистого сопротивления. Гемодинамические изменения свидетельствуют о повышении процессов перфузии вследствие ускорения средней и систолической скоростей кровотока и снижения реографического индекса. Для выяснения эффективности лечения проведен корреляционный анализ

между концентрацией суммарных стабильных метаболитов NO и скоростью кровотока на фоне L-карнитина и его комбинации с L-аргинином, соответственно, средней ($r = +0,68$, $r = +0,73$, $p < 0,001$), систолической ($r = +0,66$, $r = +0,72$, $p < 0,001$).

Заключение. На фоне ингибирования окислительного стресса у крыс с токсической никелевой ангиопатией выявлено повышение концентрации оксида азота – одного из биохимических маркеров дисфункции эндотелия. Установлено ускорение микроциркуляторной гемодинамики и тканевой перфузии вследствие снижения общего периферического сосудистого сопротивления и плотности сосудистой стенки. На фоне коррекции L-карнитином и его комбинации с L-аргинином происходит повышение доступности субстрата для эндотелиальной NO-синтазы (NOS-3), а также устранение фактора риска атерогенных повреждений сосудов.

Список литературы

1. Дзугкоев, С. Г. Роль оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции при СД : обзор / С. Г. Дзугкоев, В. А. Метельская, Ф. С. Дзугкоева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 8. – С. 63–68.
2. Дроздова, Г. А. Влияние даларгина на активность супероксиддисмутазы и лактатдегидрогеназы в условиях гиперпродукции оксида азота / Г. А. Дроздова, В. Ф. Мустяца, Ю. А. Белоус, И. А. Комаревцева, Е. В. Комаревцева // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 33–35.
3. Дуева, Л. А. Иммунный статус и здоровье работающих в контакте с аэрозолями никеля в условиях гальванического производства / Л. А. Дуева, О. В. Сивочалова, Э. С. Цидильковская, Е. Н. Макарова-Землянская // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – № 7. – С. 16–22.
4. Зенков, Н. К. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньщикова. – М. : МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. – 343 с.
5. Зенков, Н. К. NO-синтаза в норме и при патологии различного генеза / Н. К. Зенков, Е. Б. Меньщикова, В. П. Реутов // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 30–34.
6. Камышников, В. С. Определение содержания (активности) церулоплазмينا / В. С. Камышников // Клинико-биохимическая лабораторная диагностика : справочник : в 2 т. / В. С. Камышников. – Мн. : Интерпрессервис, 2003. – Т. 2. – С. 71–79.
7. Королюк, М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
8. Макаревич, О. П. Активность супероксиддисмутазы крови в острый период различных заболеваний / О. П. Макаревич, П. П. Голиков // Лабораторное дело. – 1983. – № 6. – С. 24–27.
9. Метельская, В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.
10. Asakawa, T. Matsushita Thiobarbituric Acid Test for Detecting Lipid Hydroperoxides / T. Asakawa // Lipids. – 1980. – Vol. 15, № 3. – P. 137–140.
11. Zulli, A. High methionine and cholesterol diet abolishes endothelial relaxation. / A. Zulli, R. E. Widdop, D. L. Hare, B. F. Buxton, M. J. Black // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23, № 8. – P. 1358–1363.

References

1. Dzugkoev S. G., Metel'skaya V. A., Dzugkoeva F. S. Rol' oksida azota v formirovanii endotelial'noy disfunktsii pri SD: obzor [Nitric oxide role and endothelial dysfunction development in diabetes mellitus. (Overview). Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention], 2010, no. 8, pp. 63–68.
2. Drozdova G. A., Mustyatsa V. F., Belous Yu. A., Komarevtseva I. A., Komarevtseva E. V. Vliyanie dalargina na aktivnost' superoksiddismutazy i laktatdegidrogenazy v usloviyakh giperproduksii oksida azota [The influence of dalarginum on the activity of a SOD and LDG in the conditions of hyperproduction of nitric oxide]. Astrakhan-skiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2010, vol. 5, no. 3, pp. 33–35.
3. Dueva L. A., Sivochalova O. V., Tsidil'kovskaya E. S., Makarova-Zemlyanskaya E. N. Immunnyy status i zdorov'e rabotayushchikh v kontakte s aerolyami nikelya v usloviyakh gal'vanicheskogo proizvodstva [Immune state of workers exposed to nickel aerosols in galvanic production]. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Occupational medicine and industrial ecology], 2006, no. 7, pp. 16–22.
4. Zenkov N. K., Lankin V. Z., Men'shchikova E. B. Okislitel'nyy stress. Biokhimicheskiy i patofiziologicheskiy aspekt [Oxidative stress. Biochemical and pathophysiological aspects]. Moscow, MAIK "Nauka/Interperiodika", 2001, 343 p.
5. Zenkov N. K., Men'shchikova E. B., Reutov V. P. NO-sintaza v norme i pri patologii razlichnogo geneza [NO-synthase in normal and pathological conditions of different genesis]. Vestnik RAMN [Annals of the Russian academy of medical sciences], 2000, no. 4, pp. 30–34.
6. Kamyshnikov V. S. Opredelenie soderzhaniya (aktivnosti) tseruloplazmina [Determination (activity) of ceruloplasmin]. Kliniko-biokhimicheskaya laboratornaya diagnostika. Spravochnik. v 2 t. [Clinical and biochemical laboratory diagnostics. Reference book. In 2 volumes], 2003, Interpresservis, vol. 2, pp. 71–79.

7. Korolyuk M. A., Ivanova L. I., Mayorova I. G., Tokarev V. E. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [The method for determining the activity of catalase]. *Laboratornoe delo* [Laboratory Science], 1988, no. 1, pp. 16–19.
8. Makarevich O. P., Golikov P. P. Aktivnost' superoksiddismutazy krovi v ostryy period razlichnykh zabolevaniy [The activity of superoxide dismutase of blood in the acute phase of various diseases]. *Laboratornoe delo* [Laboratory Science], 1983, no. 6, pp. 24–27.
9. Metel'skaya V. A., Gumanova N. G. Skrining-metod opredeleniya urovnya metabolitov oksida azota v syvotke krovi cheloveka [Screening as a method for determining the serum level of nitric oxide metabolites]. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika* [Russian Clinical Laboratory Diagnostics], 2005, no. 6, pp. 15–18.
10. Asakawa T., Matsushita S. Thiobarbituric Acid Test for Detecting Lipid Hydroperoxides [Thiobarbituric Acid Test for Detecting Lipid Hydroperoxides]. *Lipids* [Lipids], 1980, vol. 15, no. 3, pp. 137–140.
11. Zulli A., Widdop R. E., Hare D. L., Buxton B. F., Black M. J. High methionine and cholesterol diet abolishes endothelial relaxation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003, vol. 23, no. 8, pp. 1358–1363.

УДК 612.017.1-053.6
© Л.Б. Маснабиева, 2017

14.03.00 – Медико-биологические науки
03.03.00 – Физиология

ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ И УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ У ГОРОДСКИХ ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АУТОАНТИТЕЛ

Маснабиева Людмила Борисовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», Россия, 665827, Иркутская область, г. Ангарск, 12-а микрорайон, д. 3, а/я 1170, тел.: (3955) 55-96-63, e-mail: Masnavieva_luda@mail.ru.

Проведено обследование подростков 14–17 лет, проживающих в промышленных городах Восточной Сибири с высоким и средним уровнями загрязнения атмосферного воздуха. Изучены относительные уровни специфических аутоантител, характеризующих состояние основных органов и систем, содержание интерлейкинов 2 и 10, альфа- и гамма-интерферонов в крови, а также проведена оценка интегральных коэффициентов, рассчитанных по показателям гемограммы. Среди обследованных подростков менее чем у 10 % относительное содержание специфических аутоантител, характеризующих состояние иммунной и нервной систем, легких и почек, находится в пределах референтных границ. У школьников, имеющих гипо- или гипериммунореактивность специфических аутоантител, выявлены изменения в количестве палочкоядерных нейтрофилов, моноцитов и индексе соотношения лимфоцитов и моноцитов. В обследованных группах подростков обнаружены изменения гематологических индексов, характеризующих соотношение клеток неспецифической и специфической иммунной защиты, компонентов микрофагально-макрофагальной системы и взаимоотношение гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Уровни цитокинов в незначительной степени ассоциированы с относительным содержанием специфических аутоантител, отражающих состояние иммунной и нервной систем.

Ключевые слова: иммунореактивность, специфические аутоантитела, цитокины, подростки, интегральные коэффициенты гемограммы.

INTEGRAL LEUKOCYTE INDICES AND CYTOKINE LEVEL AMONG URBAN ADOLESCENTS WITH DIFFERENT CONTENT OF SPECIFIC AUTOANTIBODIES

Masnavieva Lyudmila Borisovna, Cand. Sci (Bio.), Senior researcher, laboratory of immuno-biochemical and molecular genetic studies, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Researches, 3 12a Mikroraion St, Irkutsk region, Angarsk, 665827, Russia, P.O.B. 1170, tel.: (3955) 55-96-63, e-mail: Masnavieva_luda@mail.ru.

The study covered adolescents aged 14–17, who live in the industrial cities of Eastern Siberia with high and medium levels of air pollution. We studied the relative levels of specific autoantibodies that characterize the state of the main organs and systems, the content of interleukins 2 and 10, alpha- and gamma-interferons in the blood and evaluated the integral coefficients, which were calculated according to the hemogram parameters. The relative content of specific autoantibodies that characterize the state of the immune and nervous systems, lungs and kidneys, is within the reference range in less than 10 % of the surveyed adolescents. Pupils with hypo- or hyperimmunoreactivity of specific autoantibodies showed changes in the number of band neutrophils, monocytes, and the index of the ratio of lymphocytes and