

**ВЛИЯНИЕ N-АЦЕТИЛЦИСТЕИНА НА АНТИОКСИДАНТНУЮ
ЗАЩИТУ НОВОРОЖДЕННЫХ В УСЛОВИЯХ ГИПЕРОКСИИ**

Клачѣк В. С.

*ассистент кафедры биологической химии,
meri.blut@mail.ru*

Котович И. Л.,

к.м.н., доцент кафедры биологической химии,

Рутковская Ж. А.,

к.м.н., доцент кафедры биологической химии,

Белорусский государственный медицинский университет,

г. Минск, Беларусь

В статье представлены результаты исследования, проведенные на группах новорожденных морских свинок, которые подвергались кратковременной и длительной гипероксии, определены основные антиокислительные ферменты в бронхоальвеолярной лаважной жидкости. Выяснилось, что в условиях длительной гипероксии наблюдается снижение активности основных антиоксидантных ферментов. Однако ингаляционное введение N-ацетилцистеина способствует увеличению синтеза глутатиона, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы, что эффективно для усиления антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: *бронхолегочная дисплазия; глутатион; N-ацетилцистеин; окислительный стресс; свободные радикалы; ферменты-антиоксиданты*

**EFFECT OF N-ACETYLCYSTEINE ON ANTIOXIDANT
PROTECTION
OF NEWBORNS UNDER HYPEROXIA**

Klachok V. S.

*assistant of the department of biological chemistry of
the Educational Institution «Belarusian State Medical University»,*

Minsk, Belarus

meri.blut@mail.ru

Katovich I. L.,

candidate of medical sciences,

associate professor of the department of biological chemistry,

Rutkovskaya Zh. A.,

candidate of medical sciences,

associate professor of the department of biological chemistry,

The article presents the results of a study carried out on groups of newborn guinea pigs that were exposed to short-term and long-term hyperoxia, the main antioxidant enzymes in the bronchoalveolar lavage. It turned out that under conditions of prolonged hyperoxia, there is a decrease in the activity of the main antioxidant

enzymes. However, inhalation of N-acetylcysteine increases the synthesis of glutathione, glutathione peroxidase and superoxide dismutase, which is effective for enhancing antioxidant protection.

Key words: *bronchopulmonary dysplasia; glutathione; N-acetylcysteine; oxidative stress; free radicals; antioxidant enzymes*

В настоящее время проблема возникновения бронхолегочной дисплазии у новорожденных недоношенных детей остается актуальной. Для выхаживания и поддержания полноценного газообмена применяют искусственную вентиляцию легких. Однако этот метод нельзя назвать эффективным. Вдыхание высоких концентраций кислорода, который является мощным окислителем и источником свободных радикалов, способствует развитию «оксидантного стресса» [1]. У недоношенных это явление протекает на фоне недостатка антиоксидантных систем и служит одним из факторов повреждения легочной ткани, что в дальнейшем приводит к бронхолегочной дисплазии [6]. Для того чтобы предотвратить нежелательный эффект, необходимо усилить антиоксидантную защиту организма. N-ацетилцистеин (N-АЦ), являясь одним из мощных антиоксидантов, способен поддерживать окислительно-восстановительный статус клеток, тем самым защищает организм от влияния свободных радикалов, поставляя цистеин для синтеза глутатиона [4].

Материалы и методы. Для исследования были отобраны новорожденные морские свинки: 1 группа – интактные животные; 2 группа – животные, которые подверглись гипероксии (новорожденных животных помещали в плексигласовую камеру, где поддерживали концентрацию кислорода не менее 70% в течение 3 или 14 суток); 3 группа – животные, которые во время воздействия гипероксии получали ингаляционно N-АЦ (20% раствор для ингаляций) из расчета 250 мг/кг. Для разведения препарата использовали натрий-фосфатный буфер (0,1 моль/л) с ЭДТА (0,1 ммоль/л), pH=7,4. Ингаляции проводили один раз в два дня с помощью компрессорного небулайзера.

По окончании эксперимента животных наркотизировали тиопенталом натрия (15 мг/кг) и проводили промывание легких через эндотрахеальный зонд раствором 0,9% NaCl. Полученную бронхоальвеолярную лаважную жидкость (БАЛЖ) центрифугировали для осаждения клеток. В бесклеточном супернатанте БАЛЖ определяли содержание восстановленного глутатиона и активность основных антиоксидантных ферментов – глутатионпероксидазы (ГП), супероксиддисмутазы (СОД), каталазы.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета программ STATISTICA 10.0. Анализ осуществляли непараметрическими методами вариационной статистики и выражали в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей [25%-75%]. При изучении статистических различий между двумя группами показателей применяли критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОХИМИИ,
Минск, 25 января 2022 г.

Результаты и обсуждение. После кратковременной гипероксии в течение 3 суток, количество глутатионпероксидазы уменьшилось по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Это связано с тем, что глутатионпероксидаза – селензависимый фермент, поэтому ее активность напрямую зависит от содержания селена в организме. В условиях свободнорадикального окисления у новорожденных стремительно истощаются запасы данного микроэлемента, и как следствие снижается активность ГП [2]. Изменений среди супероксиддисмутазы, каталазы и глутатиона не наблюдалось.

Таблица 1. - Содержание антиоксидантных ферментов в группах новорожденных морских свинок после 3 суток гипероксии

| Антиоксидантные ферменты | Контроль 3 | Опыт 3 | Опыт + NAC 3 | Контроль / опыт 3 p | Контроль / опыт 3+NAC p |
|------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|-------------------------|
| ГП нМ/мин/мг белка | 81,47 [73,35-91,7] | 30,62 [12,07-65,5]* | 40,08 [37,08-75,05] | $p < 0,05$ | - |
| СОД мкмоль/мин/мг белка | 44,47 [42,6-57,4] | 50,64 [39,8-62,9] | 42,5 [35,27-48,38] | - | - |
| Каталаза мкмоль/мин/мг белка | 0,28 [0,21-0,46] | 0,36 [0,34-0,47] | 0,52 [0,27-0,54] | - | - |
| Глутатион нМ/мг белка | 61,16 [40,36-89,37] | 84,4 [63,66-112,4] | 44,6 [41,95-49,9] | - | - |

Примечание: * - Есть статистически значимые различия.

При увеличении гипероксии до 14 суток количество глутатионпероксидазы и глутатиона в БАЛЖ уменьшилось в 1,86 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Глутатион, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза образуют глутатионовую антиоксидантную систему. Глутатион защищает клетку от токсичного действия свободных радикалов. При этом восстановленная форма глутатиона становится окисленной. Катализирует данное превращение глутатионпероксидаза. Восстановление окисленной формы глутатиона происходит за счёт НАДФН·Н⁺ и фермента глутатионредуктазы. Однако недостаток кофермента ведет к снижению активности глутатионредуктазы и сульфгидрильная группа глутатиона не может восстановиться. Вследствие чего количество восстановленного глутатиона

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОХИМИИ,
Минск, 25 января 2022 г.

уменьшается, что отрицательно сказывается на активности глутатионпероксидазы [3].

Таблица 2. Содержание антиоксидантных ферментов в группах новорожденных морских свинок после 14 суток гипероксии

| Антиоксидантные ферменты | Контроль 14 р | Опыт 14 | Опыт + NAC | Контроль опыт 14 р | Контроль опыт 14+NAC р |
|------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------|------------------------|
| ГП нМ/мин/мг белка | 58,19 [36,3-82,4] | 30,7 [22,98-35,59] | 33,8 [27,3-40,23] | p<0,05 | - |
| СОД мкмоль/мин/мг белка | 45,71 [40,26-54,44] | 39,52 [35,52-51,85] | 58,03 [46,69-64,96] | - | p<0,05 |
| Каталаза мкмоль/мин/мг белка | 0,24 [0,16-0,31] | 0,21 [0,16-0,28] | 0,18 [0,13-0,22] | - | - |
| Глутатион нМ/белка | 116,8 [73,56-177,5] | 61,77 [47,8-70] * | 113,63 [99,95-122,4] | p<0,01 | p<0,05 |

Примечание: * - Есть статистические значимые различия.

У животных, которые ингаляционно получали N-АЦ в период длительной гипероксии, наблюдалось увеличение концентрации супероксиддисмутазы в 1,47 раза (p<0,05), глутатиона – в 1,8 раза (p<0,05) по сравнению с контролем. Это обусловлено тем, что N-ацетилцистеин является поставщиком цистеина, который необходим для синтеза глутатиона, а сама восстановленная форма данного антиоксиданта необходима для активации и увеличения активности супероксиддисмутазы [5].

Таким образом, ингаляционное введение N-ацетилцистеина способствует увеличению синтеза основных антиокислительных ферментов, что является эффективным для усиления антиоксидантной защиты недоношенного организма.

Список литературы

1. Самаль, Т. Н. Бронхолегочная дисплазия в хронической стадии у детей раннего возраста / Т. Н. Самаль, Т. Г. Маскаленко // Журнал медицинские новости. – 2009. – № 13. – С.6.
2. Матейкович, П. А. Глутатионпероксидаза как фермент системы антиоксидантной защиты клеток / П. А. Матейкович // Международный научный журнал. – 2016. – № 6. – С.22-23.
3. Рутковская, Ж. А. Влияние гипероксии на состояние антиоксидантной системы эритроцитов у новорождённых морских свинок / Ж. А. Рутковская,

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОХИМИИ,
Минск, 25 января 2022 г.

И. Л. Котович, А. Д. Таганович // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. – 2011. – № 3. – С.52-53.

4. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why / G. Aldini, A. Altomare, G. Baron [et al.] // Free Radical Research. – 2018. – Vol. 52. – P. 751-760.

5. Mechanisms for activating Cu- and Zn-containing superoxide dismutase in the absence of the CCS Cu chaperone / M. Carroll, J. Girouard, J. Ulloa [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2004. – Vol. 101. – P. 5964-5965.

6. Matyas, M. Antioxidants at Newborns / M. Matyas, G. Zaharie // Antioxidants. – 2019. – Ch.10. – P. 97-109.