

**Лакизо И. В.**

**ВЛИЯНИЕ ЛИПОСОМ, СОДЕРЖАЩИХ РЕТИНОИДЫ, НА УРОВЕНЬ  
ФОСФОЛИПИДОВ И БЕЛКОВ В БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОЙ  
ЛАВАЖНОЙ ЖИДКОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ МОРСКИХ СВИНОК  
В УСЛОВИЯХ ГИПЕРОКСИИ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Котович И. Л.*

*Кафедра биологической химии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*Резюме: В работе изучалось влияние липосом, содержащих ретиноиды, при их ингаляционном введении, на содержание основных фракций фосфолипидов сурфактанта, общего белка и продуктов перекисного окисления липидов в бронхоальвеолярной жидкости в условиях гипероксии.*

*Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, ретинол, ретиноевая кислота.*

**I. V. Lakizo**

**THE INFLUENCE OF LIPOSOMES CONTAINING RETINOIDS ON THE  
LEVEL OF PHOSPHOLIPIDS AND TOTAL PROTEIN IN BRON-  
CHOALVEOLAR FLUID OF NEWBORN GUINEA PIGS IN EXPERI-  
MENTAL HYPEROXIA**

*Tutor: Associate Professor I. L. Kotovich*

*Department of Biological Chemistry,*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

*Resume: The study examined the influence of inhalation of liposomes containing retinoids on the level of basic surfactant phospholipids fractions, total protein, as well as products of lipid peroxidation and oxidative modification of proteins in the bronchoalveolar fluid under conditions of hyperoxia.*

*Keywords: bronchopulmonary dysplasia, retinol, retinoic acid.*

**Актуальность.** Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у недоношенных новорожденных. В патогенезе БЛД важную роль играет незрелость сурфактантной системы, а также оксидантный стресс, вызванный токсическим действием кислорода и ассоциированный с развивающимся воспалением [1]. Подходы к фармакотерапии и профилактике БЛД на сегодняшний день еще не разработаны.

Устранение дефицита антиоксидантной защиты у новорожденных может препятствовать развитию бронхолегочной дисплазии. Так как уровень витамина А у новорожденных, у которых впоследствии развивается БЛД, значительно ниже, чем у тех, у которых проявления БЛД отсутствуют, для решения этой задачи можно использовать ретиноиды. Они обладают не только антиоксидантными свойствами, но и стимулируют рост и дифференцировку клеток, участвуют в процессах регенерации легких, а также увеличивают экспрессию эластина в альвеолярных миофибробластах, что имеет значение для образова-

ния межальвеолярных перегородок и увеличения числа альвеол в связи с чем мы и выбрали их как средство коррекции повреждений, развивающихся в условиях гипероксии [2].

**Цель:** изучить влияние липосом, содержащих ретиноиды, при их ингаляционном введении, на содержание основных фракций фосфолипидов сурфактанта, общего белка, а также продуктов перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков в бронхоальвеолярной жидкости в условиях гипероксии.

**Материал и методы.** Были сформированы 3 экспериментальные группы новорожденных морских свинок: «контроль», «гипероксия», «гипероксия+ретиноиды<sub>лип</sub>». Морские свинки опытных групп в течение суток после рождения помещались в плексигласовую камеру, в которой в течение всего времени инкубации поддерживали концентрацию кислорода не менее 70% (температура 20-25°C, относительная влажность 50-80%). Длительность воздействия гипероксии составляла 14 суток. В течение такого же периода времени контрольные животные дышали обычным воздухом.

Липосомы, содержащие ретинол и ретиноевую кислоту, вводились ингаляционно. Для ингаляций использовали свежеприготовленную смесь мультиламеллярных липосом, содержащих ретинол (6 мг/кг), ретиноевую кислоту (0,6 мг/кг), дипальмитоилфосфатидилхолин (45 мг/кг).

В качестве материала для исследования использовали бронхоальвеолярную лаважную жидкость (БАЛЖ). Полученную БАЛЖ центрифугировали для осаждения клеток. В надосадочной жидкости определяли: содержание общего белка; первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, продуктов, реагирующих с ТБК, и оснований Шиффа, соответственно), карбонильных производных аминокислотных остатков в белках; а также основных фракций фосфолипидов (ФЛ).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10. Данные приведены в виде: Медиана (25%; 75%).

**Результаты и их обсуждение.** В ходе эксперимента были получены следующие данные. У животных, которые находились в условиях гипероксии на протяжении 14 суток, значительно снижался уровень всех фракций фосфолипидов в бронхоальвеолярной жидкости.

Лизофосфатидилхолин и сфингомиелин в большинстве случаев не обнаруживались (0 (0; 20,12) и 0 (0; 12,76) нмоль фосфора/мг белка, соответственно,  $p < 0,05$ ). Содержание фракции динасыщенного фосфатидилхолина снижалось в 2,5 раза (295,15 (209,32; 326,12) нмоль фосфора/мг белка; контроль: 811,12 (703,56; 920,43) нмоль фосфора/мг белка,  $p < 0,05$ ), а фосфатидилэтаноламина – почти в 5 раз (37,47 (0; 100,53) нмоль фосфора/мг белка), по сравнению с контролем (190,55 (84,12; 458,79) нмоль фосфора/мг белка,  $p < 0,05$ ). Такое снижение уровня ФЛ, по нашему мнению, может предопределять дальнейшие процессы повреждения легких, ведущие в свою очередь к развитию легочных патологий.

Мы обнаружили нормализацию фосфолипидного состава сурфактанта у животных, которым вводились липосомы с ретиноидами на фоне гипероксии. Это может быть связано с уменьшением окислительного повреждения клеток-продуцентов сурфактанта (альвеолоцитов II типа) и уменьшением окислительной модификации его компонентов, а также с увеличением синтеза и секреции сурфактантных ФЛ.

Содержание продуктов перекисного окисления липидов в БАЛЖ новорожденных морских свинок в условиях двухнедельной гипероксии достоверно повысилось ( $p < 0,05$ ), отмечалась тенденция к росту уровня продуктов окислительной модификации белков. Количество диеновых конъюгатов возросло до 3,66 (2,06; 4,3) отн.ед., что достоверно выше, чем в контроле (2,18 (1,45; 2,42) отн.ед.,  $p < 0,05$ ).

Также увеличилось содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) (8,67 (5,25; 18,45) по сравнению с 4,52 (3,75; 7,39) нмоль/мкмоль общего липидного фосфора в контроле). Содержание карбонильных производных белков составило 33,09 (14,39; 46,25) нмоль/мг белка (в группе контроля 24,23 (20,58; 25,95) нмоль/мг белка  $p = 0,12$ ). Основания Шиффа, которые в контроле не определялись, в условиях гипероксии возросли до 0,75 (0,63; 0,90) отн.ед. Все вышесказанное свидетельствует об увеличении интенсивности окислительных процессов в легких при гипероксии.

После введения липосом, содержащих ретиноиды, животным, находившимся в условиях гипероксии на протяжении 14 суток, отмечалось значительное уменьшение уровня продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, ТБК-реактивных продуктов и оснований Шиффа) в БАЛЖ. Достоверные различия в содержании продуктов, реагирующих с ТБК, и оснований Шиффа у животных контрольной группы и группы «гипероксия + ретиноиды<sub>лип.</sub>» отсутствовали. Уровень диеновых конъюгатов становился даже ниже, чем в контроле (0,97 (0,95; 1,19) отн.ед.

Содержание общего белка в бронхоальвеолярной жидкости в условиях гипероксии повышалось практически в 2 раза по сравнению с контролем (164,2 (113,3; 192,5) мг/л БАЛЖ), и составило 314,8 (262,1; 383,7) мг/л БАЛЖ. Можно предположить, что увеличение уровня белка в альвеолярном пространстве произошло вследствие трансудации белков плазмы крови (альбуминов). Это характерно для отека легких, а также для воспалительных процессов [3].

Несмотря на то, что уровень белка в БАЛЖ животных при введении липосом с инкорпорированными ретиноидами на фоне длительной гипероксии оставался повышенным (308,5 (296,3 – 384,5) мг/л,  $p < 0,05$  по сравнению с контролем, содержание продуктов их окислительной модификации в лаважной жидкости достоверно снижалось (12,38 (10,87; 15,65) нмоль/мг белка,  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** У животных, подвергавшихся гипероксии и получавших ингаляции липосом, содержащих ретиноиды: 1) уровень белка при введении ретиноидов в условиях гипероксии оставался повышенным; 2) уровень осно-

ваний Шиффа и продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, в БАЛЖ снижался; 3) содержание продуктов окислительной модификации белков в лаважной жидкости достоверно снижалось; 4) наблюдалась нормализация фосфолипидного состава БАЛЖ.

**Информация о внедрении результатов исследования.** По результатам настоящего исследования опубликовано 2 статьи в сборниках материалов, 1 тезисы доклада, получен 1 акт внедрения в образовательный процесс кафедры Биологической химии БГМУ.

### Литература

1. Шишко, Г. А. Современные подходы к ранней диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии : учебно-методическое пособие для врачей / Г. А. Шишко, Ю. А. Устинович. – Мн.: БелМАПО, 2006. – 25 с.
2. Victor R. Preedy Vitamin A and Carotenoids: Chemistry, Analysis, Function and Effects / R. Victor // RSC Publishing. – 2012. – P. 540-546.
3. Reynolds, H. Y. Bronchoalveolar lavage / H. Y. Reynolds // Am. Rev. Respir. Dis. - 1987. - Vol. 135, № 1. - P. 250-263.