

1. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. - Режим доступа: [https://www.who.int/ru/health-topics/coronavirus/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/ru/health-topics/coronavirus/coronavirus#tab=tab_1)
2. Cichoż-Lach, H. Liver injury in the era of COVID-19 / H. Cichoż-Lach, A. Michalak // World journal of gastroenterology. – 2021. – Т. 27, № 5. – Р. 377–390.
3. Изменение биохимических показателей крови у пациентов с COVID-19 / Е. И. Зерчанинова, А. И. Капралов, Д. Е. Ковлягин [и др.] // Тенденции развития науки и образования. – 2022. - № 86-3. – С. 59-64.
4. Intestinal inflammation modulates the expression of ACE2 and TMPRSS2 and potentially overlaps with the pathogenesis of SARS-CoV-2-related disease / M. Suárez-Fariñas, M. Tokuyama, G. Wei [et al.] // Gastroenterology. – 2021. – Vol. 160, № 1. – Р. 287–301.
5. Expression profiling meta-analysis of ACE2 and TMPRSS2, the putative anti-inflammatory receptor and priming protease of SARS-CoV-2 in human cells, and identification of putative modulators / E. Gkogkou, G. Barnasas, K. Vougas, I. P. Trougakos // Redox biology. – 2020. – Vol. 36. – Р. 101615.
6. Расшифровка клинических лабораторных анализов [Электронный ресурс] / К. Хиггинс; пер. с англ.; под ред. проф. В. Л. Эмануэля. — 7-е изд. (эл.). — Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf: 592 с.). — М. : Лаборатория знаний, 2016.
7. Мехтиев, С. Н. Поражение печени при COVID-19: эпидемиология, патогенез, лечение / С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева, О. М. Берко // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 22. – С. 86–92.

#### **Сведения об авторах**

И.А. Гронь\* – студент

А.И. Капралов – ассистент кафедры

Е.И. Зерчанинова – кандидат медицинских наук, доцент

#### **Information about the authors**

I.A. Gron\* - student

A.I. Kapralov – Department assistant

E.I. Zerchaninova - Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

**\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

irina.gron243@gmail.com

**УДК** 6169.381-002-021:577.112.385.2

#### **РАЗВИТИЕ ЛИХОРАДКИ В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ВВЕДЕНИЯ СУБСТРАТА И ИНГИБИТОРА ИНДУЦИРУЕМОЙ NO-СИНТАЗЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ**

Эрна Валерьевна Гусаковская, Наталия Евгеньевна Максимович, Виктория Александровна Ковалева, Валерия Павловна Попелушко, Диана Викторовна Дапиро

Кафедра патологической физиологии им. Д.А. Маслакова

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Гродно, Республика Беларусь

**Аннотация.**

**Введение.** Развитие инфекционного процесса сопровождается образованием вторичных пирогенов (цитокинов), что способствует изменению терморегуляции, при этом участие NO-синтазы (NOS) в развитии лихорадки при перитоните остается недостаточно изученным. **Цель исследования** – изучение развития лихорадки в условиях сочетанного введения субстрата и ингибитора индуцируемой NO-синтазы при экспериментальном перитоните. **Материал и методы.** Крысам с перитонитом в изолированном и сочетанном виде вводили модуляторы NOS – ее субстрат – L-аргинин и ингибитор индуцируемой изоформы фермента – аминогуанидин, после чего измеряли ректальную температуру с помощью электронного термометра в динамике – спустя полсутки, 1 сутки и 3 суток перитонита. **Результаты.** Ректальная температура крыс с экспериментальным перитонитом и сочетанным введением L-аргинина и аминогуанидина в изучаемые сроки была меньше ( $p < 0,05$ ), чем у крыс с их изолированным введением. **Выводы.** Комбинированное введение субстрата NOS – L-аргинина и ингибитора индуцируемой изоформы NOS – аминогуанидина крысам с перитонитом оказывает более выраженный антипиретический эффект, чем их изолированное использование, указывая на роль различных изоформ NOS в регуляции лихорадочной реакции. **Ключевые слова:** экспериментальный перитонит, лихорадка, NO-синтаза, L-аргинин, аминогуанидин.

## **DEVELOPMENT OF FEVER UNDER COMBINED ADMINISTRATION OF SUBSTRATE AND INHIBITOR OF INDUCIBLE NO-SYNTASE IN EXPERIMENTAL PERITONITIS**

Erna V. Gusakouskaya, Natalya Ye. Maksimovich, Victoryia A. Kovaleva, Valeryia P. Popelushko, Diana V. Dapiro

Department of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov

Grodno state medical university

Grodno, Republic of Belarus

### **Abstract**

**Introduction.** The development of the infectious process is accompanied by the formation of secondary pyrogens (cytokines), which contributes to changes in thermoregulation, while the participation of NO-synthase (NOS) in the development of fever in peritonitis remains insufficiently studied. **The purpose of the study** was to study the development of fever under combined administration of a substrate and an inhibitor of inducible NO-synthase in experimental peritonitis. **Material and methods.** Rats with peritonitis were injected in separated and combined form with NOS-modulators – its substrate, L-arginine, and an inhibitor of the inducible isoform of the enzyme, aminoguanidine, after which the rectal temperature was measured with an electronic thermometer in dynamics – after half a day, 1 day and 3 days of peritonitis. **Results.** The rectal temperature of rats with experimental peritonitis and combined administration of L-arginine and aminoguanidine in the studied periods was lower ( $p < 0.05$ ) than in rats with their separated administration. **Conclusions.** The combined administration of the NOS substrate, L-arginine, and the inhibitor of the inducible NOS isoform, aminoguanidine, to rats with peritonitis has a more

pronounced antipyretic effect than their separate use, indicating the role of various NOS isoforms in the regulation of the fever.

**Keywords:** experimental peritonitis, fever, NO-synthase, L-arginine, aminoguanidine.

## **ВВЕДЕНИЕ**

Развитие инфекционного процесса сопровождается образованием вторичных пирогенов (цитокинов), что находит отражение в возникновении нарушений терморегуляции, выступающих в качестве критерия оценки его тяжести. Также известно, что субстрат NO-синтазы (NOS) – аминокислота L-аргинин является источником NO, принимающего участие в регуляции кровотока и теплоотдачи (В.В. Лобанова, 2015). В то же время, чрезмерные концентрации NO, образуемые в условиях стимуляции индуцируемой изоформы NOS (iNOS) бактериальными эндотоксинами и провоспалительными цитокинами, способствуют повреждению не только микробных клеток, но и собственных тканей организма, потенцируя цитокиновый каскад при воспалительном процессе (Ю.М. Степанов, 2004). При этом участие NO-синтазы (NOS) в развитии лихорадки при перитоните остается недостаточно изученным. В связи с этим представляет интерес изучение эффекта ингибирования iNOS в условиях введения субстрата NOS – L-аргинина на выраженность нарушения терморегуляции при воспалительном процессе в брюшной полости, что позволит оценить степень его выраженности.

**Цель исследования** – изучение развития лихорадки в условиях сочетанного введения субстрата и ингибитора индуцируемой NO-синтазы при экспериментальном перитоните.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

При проведении экспериментального исследования использовались белые-беспородные крысы-самцы массой тела 230-250 г (n=90), которые были разделены на 5 равных серий и которым внутрибрюшинно, 0,6 мл/100 г массы тела, вводили: 1-й серии (контроль) – 0,85%-й раствор NaCl, 2-5-й серии – 15% каловую взвесь (экспериментальный перитонит, ЭП), после чего внутримышечно вводили: 1-2-й серии – 0,85% раствор NaCl, 3-й серии (ЭП+L-Arg) – субстрат NOS – L-аргинин (L-Arg), 300 мг/кг («Sigma», США), 4-й серии (ЭП+AG) – ингибитор индуцируемой изоформы NOS (iNOS) – аминогуанидин (AG), 15 мг/кг («Sigma», США), 5-й серии (ЭП+L-Arg+AG) – L-Arg («Sigma», США) и AG («Sigma», США) в аналогичных дозах. В каждой из 5 серий исследования проводили спустя полсуток (n=6), спустя 1 сутки (n=6) и спустя 3 суток (n=6). Ректальную температуру измеряли путем введения наконечника электронного термометра (Omron ETS, Япония) в прямую кишку крыс на глубину 3 см и удержания его до достижения стабильной температуры. При выполнении экспериментов манипуляции проводили, руководствуясь положением комитета по биомедицинской этике УО «ГрГМУ» по гуманному обращению с экспериментальными животными (протокол № 1 от 14.01.2019 г.). Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США) с использованием

непараметрического критерия Краскелла-Уоллиса и апостериорных сравнений по критерию Данна; данные представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me – медиана, LQ и UQ – значения нижнего и верхнего квартилей, соответственно; различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Изучение развития лихорадки у крыс с сочетанным использованием L-аргинина и аминоксидина, по сравнению со значениями показателя при ЭП без введения препаратов, выявило уменьшение ректальной температуры спустя полсуток ЭП – до 37,7 (37,6; 38,1) °С, или на 2,1 (1,9; 2,1) °С ( $p < 0,01$ ), спустя 1 сутки – до 37,8 (37,7; 38,0) °С, или на 2,7 (2,4; 2,9) °С, ( $p < 0,01$ ), а спустя 3 суток – 37,1 (36,8; 37,2) °С, или на 1,9 (1,8; 1,9) °С ( $p < 0,01$ ). При этом ректальная температура крыс спустя 1 сутки перитонита не отличалась от значения спустя полсуток ( $p > 0,05$ ), а спустя 3 суток была меньше, чем спустя полсуток, на 0,8 (0,5; 0,9) °С ( $p < 0,01$ ), тогда как через 3 суток ее уровень был меньше, чем спустя 1 сутки, на 0,8 (0,8; 1,0) °С ( $p < 0,01$ ), указывая на ослабление лихорадки к 3 суткам перитонита. Комбинированное введение L-аргинина и аминоксидина приводило к снижению ректальной температуры крыс с ЭП, по сравнению с результатами при введении L-аргинина, спустя полсуток – на 1,3 (1,1; 1,4) °С ( $p < 0,01$ ), спустя 1 сутки – на 1,8 (1,7; 1,8) °С ( $p < 0,01$ ), спустя 3 суток – на 0,7 (0,5; 0,8) °С ( $p < 0,01$ ), а по сравнению со значениями показателя при введении аминоксидина спустя 1 сутки и спустя 3 суток – на 1,1 (1,1; 1,2) °С ( $p < 0,01$ ), и на 0,9 (0,8; 0,9) °С ( $p < 0,01$ ), соответственно, в отсутствие значимой разницы через полсуток. Данные изменения указывают на развитие менее выраженной лихорадки, характеризуемой, главным образом, как субфебрильная (уровни ректальной температуры превышали 38,0 °С в единичных наблюдениях), что свидетельствует о реализации антипиретического эффекта при сочетанном использовании L-аргинина и аминоксидина. Для сравнения, при ЭП с введением L-аргинина ректальная температура достигала пиретических значений, а при введении аминоксидина – субфебрильных либо фебрильных. В сравнении с результатами в «контроле», у крыс с комбинированным введением L-аргинина и аминоксидина ректальная температура была больше на 0,7 (0,5; 0,8) °С ( $p < 0,01$ ), – спустя полсуток, на 0,7 (0,6; 0,9) °С ( $p < 0,05$ ), – спустя 1 сутки, в то время как спустя 3 суток изменения ректальной температуры не выявлено.

### **ОБСУЖДЕНИЕ**

У крыс с перитонитом отмечено развитие пиретической лихорадки, что может быть обусловлено продукцией вторичных пирогенов (цитокинов) и образованием PgE<sub>2</sub> со смещением термоустановочной точки гипоталамуса (В.С. Савельев, 2012). Уменьшение выраженности лихорадки при введении L-аргинина и аминоксидина, наиболее значимое при их сочетанном введении, может быть обусловлено снижением активности воспаления в условиях подавления избыточной продукции монооксида азота и повышения образования из L-аргинина противовоспалительной молекулы – агматина, обладающего противовоспалительными свойствами, а также поддержанием

активности конститутивных изоформ NOS с улучшением кровоснабжения тканей путем вазодилатации и увеличением теплоотдачи (J. Satriano, 2004). Наиболее выраженный эффект сочетанного использования L-аргинина и аминоксидина может быть обусловлен увеличением биодоступности и уменьшением дефицита субстрата NO-синтазы – L-аргинина в условиях подавления индуцируемой изоформы NOS. Комбинированное введение L-аргинина и аминоксидина способствует детализации роли NO при воспалительном процессе в брюшной полости и получению новых знаний о патогенезе перитонита.

### **ВЫВОДЫ**

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что:

1. Развитие лихорадки у крыс с экспериментальным перитонитом сопровождалось значительным повышением ректальной температуры до пиретических значений;

2. Введение ингибитора индуцируемой изоформы NO-синтазы – аминоксидина крысам с перитонитом оказывало корригирующее действие, однонаправленное с действием аминоксиды L-аргинин, в отношении выраженности лихорадки, что проявлялось снижением ректальной температуры во все исследуемые сроки;

3. Сочетанное введение изучаемых модуляторов NO-синтазы – L-аргинина и аминоксидина оказывало наиболее выраженный антипиретический эффект при перитоните у крыс, по сравнению с результатами при их изолированном применении, что может быть обусловлено ингибированием образования избыточных концентраций NO, а также увеличением в данных условиях биодоступности и уменьшением дефицита субстрата NO-синтазы – L-аргинина.

### **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. Лобанова, В. В. Об участии L-аргинин-NO системы в механизме антипиретического действия L-валина в условиях эндотоксиновой лихорадки / В. В. Лобанова, Ф. И. Висмонт // Военная медицина. – 2015. – № 4. – С. 105–107.

2. Аргинин в медицинской практике / Ю. М. Степанов, И. Н. Кононов, А. И. Журбина [и др.] // Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 340–352.

3. Satriano, J. Arginine pathways and the inflammatory response: in-terregulation of nitric oxide and polyamines: review article / J. Satriano // Amino Acids. – 2004. – Vol. 26. – P. 321–329.

4. Савельев, В.С. Перитонит и эндотоксиновая агрессия / В. С. Савельев, В. А. Петухов // Медицина. – 2012. – 326 с.

### **Сведения об авторах**

Э.В. Гусаковская\* – старший преподаватель кафедры

Н.Е. Максимович – доктор медицинских наук, профессор

В.А. Ковалёва – студент

В.П. Попелушко – студент

Д.В. Дапиро – студент

### **Information about the authors:**

E.V. Husakouskaya\* – Senior Lecturer of the Department of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University

N.E. Maximovich – Head of the Department of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University, Doctor of Medicine, professor

V.A. Kovaleva – 3<sup>rd</sup> year student

V.P. Papialushka – 3<sup>rd</sup> year student

D.V. Dapira – 3<sup>rd</sup> year student

\***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)**

hirurg8700@mail.ru

**УДК 577.218**

**ЭВАЛЮАЦИЯ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА ФИЛАГГРИНА КАК КЛЮЧЕВОГО БИОМАРКЕРА В ПАТОГЕНЕЗЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА**

Мария Анатольевна Десятова<sup>1,2</sup>, Артем Владимирович Коротков<sup>1,2</sup>, Светлана Борисовна Антонова<sup>1</sup>, Екатерина Сергеевна Мыльникова<sup>1</sup>, Мария Сергеевна Ефимова<sup>1</sup>, Олег Германович Макеев<sup>1,2</sup>

Кафедра медицинской биологии и генетики

Кафедра дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

<sup>2</sup>ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий»

Екатеринбург, Россия

**Аннотация**

**Введение.** Исследована экспрессия гена филаггрина (*FLG*), для определения его роли в качестве ключевого биомаркера нарушения барьерной функции кожи у пациентов с ранее установленным наличием атопического дерматита (АтД). **Цель исследования** – оценка роли состояния гена *FLG*, рассматриваемого в качестве ключевого звена в развитии АтД. **Материал и методы.** Проведено сравнительное исследование по выявлению уровня экспрессии *FLG* у тридцати двух пациентов, страдающих АтД (исследуемая группа) и шести относительно здоровых пациентов (контроль). **Результаты.** Рассмотрение *FLG* в качестве основного предрасполагающего гена для атопического заболевания привело к серьезному изменению парадигмы в дерматологических исследованиях. Оно перефокусировало внимание на роль кожного барьера в патогенезе повреждения кожи, более того, позволило по-новому взглянуть на пути, которые приводят к развитию аллергической патологии в сочетании с кожным повреждением. В совокупности, полученные результаты дают новый импульс для поиска других механизмов, потенциально вовлеченных в процесс эпидермальной дифференцировки и функции кожного барьера, что может способствовать разработке новых терапевтических подходов (например, усиление экспрессии филаггрина, повышение уровня ацетилирования гистонов) и выявлению новых лекарственных мишеней для терапии данного чрезвычайно распространенного заболевания. **Выводы.** В