

и Брестская – по 2. Определение ДНК осуществлялось молекулярно-генетическим методом (ПЦР в режиме реального времени) путем детекции гена *sodC*.

**Результаты.** 9 образцов СМЖ содержали ДНК *N.meningitidis* (8 %), 78 % которых относятся к серогруппе В, а 22 % – серогруппе С. Положительные образцы были получены в апреле (17 % из 12 исследованных), в мае (19 % из 16), в августе (6 % из 16), в январе (11 % из 9) и феврале (40 % из 5).

**Заключение.** Таким образом, наблюдается 2 пика заболеваемости детей до 5 лет бактериальным менингитом, вызванным *N.meningitidis*, в апреле–мае 2016 (18 % положительных образцов) и в январе–феврале 2017 (21 %).

## **ФОТОСЕНСИБИЛИЗИРОВАННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ОСНОВНЫХ ТРАНСПОРТНЫХ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ**

### **PHOTOSENSIBILIZED DAMAGE OF MAIN TRANSPORT PROTEINS OF BLOOD SERUM**

**И. И. Хлудеев<sup>1</sup>, В. П. Зорин<sup>1,2</sup>, И. Е. Кравченко<sup>1</sup>**  
***I. Khludeyev<sup>1</sup>, V. Zorin<sup>1,2</sup>, I. Kravchenko<sup>1</sup>***

<sup>1</sup>Белорусский государственный университет,  
*ivan2khl@mail.ru*

Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>1</sup>*Belarusian State University,*

<sup>2</sup> *Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus*

Исследовано влияние физико-химических свойств фотосенсибилизаторов хлорина е6 и его диметилового эфира на связывание с транспортными белками сыворотки крови и на эффективность фотоиндуцированного окисления сывороточного альбумина и липопротеинов высокой и низкой плотности

The influence of physicochemical properties of photosensitizers chlorin e6 and its dimethyl ether on their binding to serum transport proteins and on the efficiency of photoinduced oxidation of high and low density lipoproteins and serum albumin was studied

**Ключевые слова:** фотосенсибилизатор, хлорин е<sub>6</sub>, сывороточный альбумин, липопротеины, перекисное окисление липидов.

**Keywords:** photosensitizer, chlorin e<sub>6</sub>, serum albumin, lipoproteins, lipid peroxidation.

В настоящее время наблюдается значительный рост числа фотохимически активных соединений, попадающих в организм человека и животных в составе продуктов питания, различных пищевых добавок и лекарственных средств. К их числу относятся, например, лекарственные препараты на основе вновь синтезированных химических соединений различной природы, а также активно используемые в медицине и косметологии экстракты экзотических растений. Рост арсенала таких средств и интенсивности его использования сопровождается увеличением риска появления различных побочных эффектов, одним из которых является фотосенсибилизация, то есть повышение чувствительности биологических объектов к повреждающему действию светового облучения. Основные физико-химические механизмы фотосенсибилизации к настоящему времени хорошо изучены. Показано, что увеличение чувствительности к фотооблучению обусловлено присутствием в организме определенных химических веществ – фотосенсибилизаторов (ФС). Молекула ФС, поглощая квант света, переходит в возбужденное состояние и способна в ходе фотохимических реакций генерировать активные интермедиаты, например, активные формы кислорода (АФК), которые и повреждают различные типы биомолекул. Вследствие этого одним из условий возникновения фотосенсибилизации является присутствие кислорода в экспонируемых световому облучению клетках и тканях.

Фотосенсибилизация наблюдается в той или иной степени в качестве побочного эффекта при использовании самых разных лекарственных препаратов. В частности, данный эффект характерен для некоторых антимикробных средств (амоксциллин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, сульфаниламиды), ряда нестероидных противовоспалительных препаратов (диклофенак, ибупрофен, напроксен, кетопрофен), антидепрессантов (амитриптилин, амоксапин, доксепин, тразодон, флуоксетин, фекелзин), Н1 и Н2-блокаторов (астемизол, ранитидин, циметидин), гипотензивных средств (b-адрено-блокаторы, дилтиазем, каптоприл, метилдофа). Применение нейролептиков (галоперидол, хлорпромазин, перфеназин), диуретиков (метолазон, фуросемид, амилорид), пероральных сахароснижающих средств (ацетогексамид, толбутамид), а также противоопухолевых (винбластин, дакарбазин, мето-

трекسات) и антипаразитных средства (хинин, хлорохин, тианбендазол) также сопровождается фотосенсибилизацией [1]. Таким образом, многие лекарственные соединения могут выступать в роли ФС. Кроме того, некоторые эндогенные порфирины также являются эффективными ФС.

Последствия фотосенсибилизации зависят от типа ФС и его локализации и могут проявляться на молекулярном, клеточном и организменном уровне, приводя к повреждению структуры отдельных биообъектов или к нарушению функций биологической системы. Одним из основных механизмов, относящихся к повреждающему действию фотосенсибилизации, является фотодинамическое действие (фотодинамический эффект). Данный эффект может быть использован и во благо – он лежит в основе терапевтического метода, называемого фотодинамической терапией (ФДТ). В этом случае эффективность ФДТ обеспечивается избирательным повреждением отдельных типов клеток, например, опухолевых, или тканей, например, васкулярной системы патологических тканей [2], за счет максимального накопления ФС в опухолевых клетках и эндотелии кровеносных сосудов. Однако в значительно большем числе случаев неконтролируемое распределение ФС в организме может сопровождаться повреждением здоровых клеток и тканей. Учитывая локальность фотосенсибилизированных реакций, обусловленную коротким временем жизни активных интермедиатов фотохимических реакций, молекулярные и клеточные мишени фототоксического повреждения в значительной степени определяются механизмами биораспределения ФС. В этой связи значительный интерес вызывают механизмы доставки ФС посредством кровотока, в которых определяющую роль играют различные транспортные белки крови сыворотки крови (БСК).

В нашей работе проведено сравнительное исследование фотоповреждения основных БСК с использованием ФС, существенно различающихся по своим физико-химическим свойствам. Данная задача имеет важное значение, поскольку при проведении ФДТ и иных форм лекарственной терапии в кровотоке могут присутствовать существенные количества ФС, причем многие из них находятся не в свободном состоянии, а в составе комплексов с различными белковыми и клеточными компонентами крови. При интенсивном световом облучении эти компоненты крови могут подвергаться воздействию АФК, что можно рассматривать как генерализованный окислительный стресс, затрагивающий все компоненты крови (как форменные элементы, так и белки плазмы). В литературе окисление БСК рассматривается как важный фактор, играющий сигнальную и регуляторную роль в контроле различных патологий [3], поэтому оценка вероятности и эффективности процессов фотосенсибилизированного окисления БСК представляет несомненный интерес.

Цель данной работы – исследование процессов повреждения БСК при фотовоздействии, сенсибилизированном хлорином  $e_6$  (Хл  $e_6$ ) и его диметиловым эфиром (ДМЭ).

При введении в кровь молекулы Хл  $e_6$  и ДМЭ образуют комплексы с основными транспортными белками – сывороточным альбумином (САЧ) и липопротеинами высокой (ЛВП) и низкой плотности (ЛНП). Ранее нами было показано методами гель-хроматографии и ультрацентрифугирования в градиенте плотностей, что в сыворотке крови эти ФС находятся только в составе таких комплексов. Относительное распределение хлоринов между различными классами БСК зависит от физико-химических свойств ФС. Большая часть Хл  $e_6$  связывается с САЧ (около 70 %), тогда как доля ФС, связанного с ЛВП и ЛНП, не превышает 11 % и 19 % соответственно. ДМЭ связан преимущественно с липопротеиновыми фракциями – ЛВП (38 %) и ЛНП (40 %), а на комплексы с САЧ приходится лишь 22 % пигмента.

Выбор существенно различающихся по своим физико-химическим свойствам, и соответственно, по параметрам распределения среди БСК сенсибилизаторов позволил оценить влияние параметров связывания ФС с различными типами сывороточных белков на фотоиндуцированное повреждение последних.

Известно, что окисление аминокислотных остатков САЧ может приводить к снижению интенсивности тирозин- и триптофан-зависимой флуоресценции белков. В процессе фотооблучения образцов САЧ, окрашенных ФС, было зафиксировано значительное падение интенсивности флуоресценции триптофанилов в составе белковых молекул, что свидетельствует о фотоиндуцированном повреждении молекул белка. Величина относительного уменьшения интенсивности флуоресценции зависела как от концентрации ФС, так и от поглощенной дозы света. При анализе образцов САЧ, подвергнутых фотооблучению в присутствии Хл  $e_6$ , с помощью эксклюзионной гель-хроматографии установлено смещение положения максимума белкового пика в сторону меньших объемов исключения и его уширение, что свидетельствует о росте размеров белковых молекул, возможно, вследствие образования димеров и олигомеров САЧ в процессе светового облучения. Указанные эффекты возрастали при увеличении интенсивности фотодинамического воздействия.

При исследовании процессов фотоокисления липопротеинов использовали модельные смеси ЛВП и ЛНП с альбумином. Оценка эффективности перекисного окисления липидов (ПОЛ) проводили по росту концентрации малонового диальдегида в образцах после фотодинамического воздействия. Установлено, что накопление продуктов ПОЛ в образцах, подвергнутых обработке, зависит как от используемого ФС, так и от белкового состава образцов. ДМЭ инициирует процессы ПОЛ более эффективно, чем Хл  $e_6$ , при фотодинамическом воздействии на модельные растворы как ЛВП+САЧ, так и ЛНП+САЧ. Выход продуктов ПОЛ при фотосенсибилизированной обработке ЛНП выше в сравнении с ЛВП. Таким образом, наблюдается соответствие между эффективностью ПОЛ различных типов липопротеинов и относительным количеством связавшегося с данными липопротеинами сенсибилизатора.

Полученные результаты показывают, что в процессе фотодинамического воздействия происходит повреждение молекул САЧ и липопротеинов. Интенсивность повреждения помимо условий фотодинамического воздей-

ствия (концентрации ФС, дозы поглощенной световой энергии) в значительной степени зависит от параметров связывания ФС с конкретными белками. Аналогичная картина наблюдалась нами ранее при исследовании влияния физико-химических свойств ФС на фотосенсибилизированное повреждение клеток крови, в ходе которых установлено, что ДМЭ, обладающий более высоким сродством к клеточным мембранам, демонстрирует более высокую в сравнении с Хл  $e_6$  эффективность фотодинамического повреждения клеток. Хорошо известно, что модифицированные БСК могут взаимодействовать с иммунокомпетентными клетками крови, что в итоге приводит к активации иммунной системы [3]. Установленные нами процессы окисления липопротеинов и САЧ необходимо учитывать при рассмотрении механизмов фотосенсибилизации организма и связанных с ней побочных эффектов при использовании лечебных препаратов, содержащих экзогенные ФС различной химической природы.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Plaetzer, K.* Photophysics and photochemistry of photodynamic therapy: fundamental aspects / K. Plaetzer [et al.] // *Laser. Med. Sci.* – 2008. – V. 1. – P. 1–15.
2. *Cai, Z.* Protein oxidative modifications: beneficial roles in disease and health / Z. Cai, L-J. Yan // *J. Biochem. Pharm. Res.* 2013. – V. 1. – P. 15–26.
3. *Nowis, D.* The influence of photodynamic therapy on the immune response / D. Nowis [et al.] // *Photodiag. Photodyn. Ther.* – 2005. – V. 2. – P. 283–298.

## ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА СУДОРОЖНУЮ АКТИВНОСТЬ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ THE EFFECT OF FATTY ACIDS DERIVATIVES ON ICTAL ACTIVITY DURING EPILEPSY

**Е. С. Шавалда<sup>1</sup>, Т. Б. Мелик-Касумов<sup>2</sup>, А. Н. Батян<sup>1</sup>**  
**E. Shavalda<sup>1</sup>, T. Melik-Kasumov<sup>2</sup>, A. Batyan<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,  
shavalda@bk.ru

<sup>2</sup>Национальная академия наук Беларуси, Институт физиологии,  
г. Минск, Республика Беларусь  
Belarusian State University, ISEI BSU,  
National Academy of Sciences of Belarus, Institute of physiology,  
Minsk, Republic of Belarus

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по состоянию на 2017 г. во всем мире эпилепсией страдают около 50 миллионов человек. В связи с этим эпилепсия является одним из самых распространенных неврологических заболеваний в глобальных масштабах.

Epilepsy is one of the most common chronic neurological pathologies, accompanied by recurrent convulsive seizures. An epileptic seizure is defined by the International Antiepileptic League (ILAE) as “the transient appearance of signs and / or symptoms caused by abnormal excessive or synchronous activity of neurons in the brain.” Such anomalous activity of neurons without proper treatment can lead to disruption of cognitive and motor functions, neurodegeneration of brain tissues and, in the absence of proper treatment, to death.

**Ключевые слова:** эпилепсия, судорожная активность, производные жирных кислот, эндоканнабиноиды.

**Keywords:** epilepsy, convulsive activity, fatty acid derivatives, endocannabinoids.

Производные жирных кислот (ПЖК) – это эндогенные молекулы, участвующие как в обмене веществ, так и в межклеточной коммуникации в качестве сигнальных молекул. К биологически активным эндогенным ПЖК относятся лиганды каннабиноидных рецепторов, эндогенные амиды жирных кислот, лейкотриены, простагландины, церамиды и др.

Эндоканнабиноиды – особый класс сигнальных липидных молекул, являющихся производными арахидоновой кислоты и других полиненасыщенных жирных кислот. Они способны активировать каннабиноидные рецепторы (CB1 и CB2). Основные эндоканнабиноиды организма – анандамид и 2-арахидоноилглицерол – необходимы для нормального функционирования головного мозга и отвечают за ряд жизненно важных функций: участвуют в регуляции сна, приема пищи и боли, в регуляции нервной и иммунной систем, энергетического обмена и репродукции, роста клеток и их дифференциации.

Пальмитоилэтаноламид (PEA) синтезируется «по требованию» из мембранных фосфолипидов нейронов или продуцируются глияльными клетками. Эта молекула может распространять сигнал паракринным или ауто-