

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 612.127.2:615.849.11:546.221.1]-092.4

ЛЕПЕЕВ
Владимир Олегович

**КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИЕ СВОЙСТВА КРОВИ
ПРИ ДЕЙСТВИИ ПЕРЕМЕННЫМ МАГНИТНЫМ ПОЛЕМ
В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗОВАНИЯ
МОНООКСИДА АЗОТА И СЕРОВОДОРОДА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 03.03.01 – физиология

Минск, 2018

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Зинчук Виктор Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Переверзев Владимир Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Чумак Анатолий Георгиевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии человека и животных Белорусского государственного университета

Оппонирующая организация: учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 8 февраля 2019 года в 14⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.02 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by, тел.: (017) 277-16-21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 4 января 2019 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.02
кандидат медицинских наук, доцент



А. И. Герасимович

ВВЕДЕНИЕ

Многие процессы, происходящие в организме, основывающиеся на физических закономерностях, играют важную роль в проявлении физиологической активности тканей, органов и систем, в регуляции процессов жизнедеятельности [Герман И., 2011]. Исследование физиологических эффектов магнитного поля является одним из активно развивающихся направлений экспериментальной и клинической медицины [Улащик В. С. и др., 2015; Cañedo-Dorantes L. et al., 2015]. В комплексном лечении заболеваний успешно применяются физические факторы, одним из которых является магнитное излучение [Рыбаков Ю. Л., 2016; Pesqueira T., 2018; Cichoń N. et al., 2018].

Переменное магнитное поле, как и любой другой физический фактор, оказывает как прямое действие, так и опосредованное влияние на разные органы, системы и организм в целом за счет нейрогуморального и других механизмов, которые осуществляются на атомно-молекулярном, клеточном, тканевом и органном уровнях и связаны с трансформацией различных биомолекул [Пономаренко Г. Н., 2017]. Выявлены эффекты переменного магнитного поля на многие физиологические процессы организма: на клеточный метаболизм и, в частности, на кислородное обеспечение организма [Sun X. et al., 2014; Ghosal S. et al., 2018].

Как известно, в механизмах адаптации к изменяющимся условиям внутренней и внешней среды, ведущим к развитию гипоксии, важная роль принадлежит кислородтранспортной функции крови и, в частности, сродству гемоглобина к кислороду [Зинчук В. В., Глуткина Н. В., 2013; Mairbäurl H., Weber Re., 2012]. В литературе последних лет особое внимание привлечено к новому классу газообразных посредников – газотрансмиттерам – и их роли в регуляции физиологических функций организма [Oláh G. et al., 2018; Totzeck M. et al., 2017; Yang C. et al., 2018]. Выявлены тесные взаимоотношения систем продукции монооксида азота и сероводорода [Гусакова С. В. и др., 2017; Kimura H., 2015], что может иметь значение для формирования кислородного статуса организма [Kolluru G. K. et al., 2016]. Переменное магнитное поле, воздействуя на кровь, оказывает антигипоксический эффект [Якубцевич Р. Э., 2006; Спас В. В. и др., 2007].

Изменения кислородсвязывающих свойств крови при действии переменным магнитным полем, а также вклад таких газотрансмиттеров, как монооксид азота и сероводород, в этот процесс изучены пока недостаточно, что и предопределило интерес к данной проблеме.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертационное исследование выполнялось в рамках научно-исследовательской работы «Оценка адаптационного потенциала организма в условиях действия различных стресс-инициирующих факторов» (номер госрегистрации 201219423 от 20.06.2012, срок выполнения – 01.01.2012–31.12.2016), а также «Исследование стресс-лимитирующих и стресс-реализующих механизмов адаптации организма» (номер госрегистрации 20170643 от 16.05.2017, срок выполнения – 01.01.2017–31.12.2021) на кафедре нормальной физиологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Тема диссертации соответствует перечню приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2011–2015 гг., утвержденному постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 585 от 19 апреля 2010 г. (п. 4 – Лечебные, диагностические, профилактические и реабилитационные технологии, клеточные и молекулярно-биологические технологии в медицине, аппараты и приборы медицинского назначения: самоорганизация живых систем, закономерности течения патологических процессов, коррекция жизненно важных функций); на 2016–2020 гг., утвержденному постановлением Совета Министров Республики Беларусь № 190 от 12 марта 2015 г. (п. 4 – Медицина и фармацевция).

Цель и задачи исследования

Цель исследования – выявить изменения кислородсвязывающих свойств крови при действии переменным магнитным полем в опытах *in vitro*, *in vivo* и определить вклад таких газотрансмиттеров, как монооксид азота и сероводород, в изменение кислородтранспортной функции крови в этих условиях.

В соответствии с целью исследования решались следующие *задачи*:

1. Определить изменения кислородсвязывающих свойств крови и содержание нитрат/нитритов при воздействии переменным магнитным полем в опытах *in vitro*.
2. Оценить влияние монооксида азота на изменения кислородзависимых процессов крови при действии переменным магнитным полем в опытах *in vitro*.
3. Выявить влияние данного физического фактора на кислородтранспортную функцию крови в условиях изменения активности L-аргинин-NO системы в организме.
4. Оценить эффект переменного магнитного поля на кислородсвязывающие свойства крови в условиях действия веществ, изменяющих образование сероводорода в организме.

5. Провести анализ изменений параметров кислородтранспортной функции крови, содержания нитрат/нитритов и сероводорода при действии переменным магнитным полем в опытах *in vivo* и *in vitro*, а также при их комбинировании.

Объект исследования: крысы-самцы, венозная кровь (плазма, эритроцитарная масса), переменное магнитное поле.

Предмет исследования – кислородтранспортная функция крови, кислотно-основное состояние крови, газотрансмиттеры монооксид азота и сероводород, малоновый диальдегид и активность каталазы.

Научная новизна

Впервые показано, что воздействие переменным магнитным полем на кровь в опытах *in vitro* приводит к уменьшению сродства гемоглобина к кислороду и увеличению содержания нитрат/нитритов в плазме крови, при этом не отмечается нарушений со стороны прооксидантно-антиоксидантного баланса.

Впервые установлено, что действие переменным магнитным полем на организм в течение 10 суток (время экспозиции – 10 минут) приводит к сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина вправо. При этом отмечается повышение концентрации нитрат/нитритов и сероводорода в организме. Эффект данного физического фактора реализуется через изменение активности L-аргинин-NO системы. Так, при введении L-аргинина либо нитроглицерина выявлено уменьшение сродства гемоглобина к кислороду, а при введении ингибитора фермента NO-синтазы данный эффект отсутствует.

Получены новые данные о том, что влияние переменным магнитным полем в условиях предварительного введения гидросульфида натрия вызывает сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, что сопровождается повышением концентрации нитрат/нитритов и сероводорода в плазме крови. При инкубации с необратимым ингибитором фермента цистатионин-γ-лиазы либо неселективным ингибитором фермента NO-синтазы эффект магнитного поля на кислородтранспортную функцию крови не проявляется.

Впервые показано, что при комбинации опытов *in vivo* и *in vitro* с применением препаратов, влияющих на образование монооксида азота и сероводорода в условиях действия переменным магнитным полем, установлены изменения кислородтранспортной функции крови, проявляющиеся в более выраженном уменьшении сродства гемоглобина к кислороду. В данных условиях наблюдается однонаправленное увеличение концентрации нитрат/нитритов и сероводорода.

Положения, выносимые на защиту

1. Воздействие переменным магнитным полем на кровь в диапазоне 120–360 секунд приводит к изменению кислородсвязывающих свойств крови,

проявляющемуся увеличением насыщения крови кислородом и сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина вправо. Увеличение времени экспозиции не усиливает данный эффект. Действие данного физического фактора на суспензию эритроцитов, приготовленную на основе изотонического раствора хлорида натрия либо плазмы крови, уменьшает сродство гемоглобина к кислороду.

2. В условиях *in vitro* эффект переменного магнитного поля на кислородсвязывающие свойства крови реализуется при участии L-аргинин-NO системы, что подтверждается увеличением содержания нитрат/нитритов в плазме крови. При этом не выявлено изменений параметров прооксидантно-антиоксидантного равновесия крови.

3. Воздействие переменным магнитным полем в условиях *in vivo* в течение 10 суток (время однократной экспозиции – 10 минут) уменьшает сродство гемоглобина к кислороду в смешанной венозной крови и вызывает рост концентрации нитрат/нитритов и сероводорода. Введение L-аргинина, нитроглицерина либо донора сероводорода в этих условиях приводит к сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и увеличению содержания нитрат/нитритов и концентрации сероводорода в плазме крови, что не наблюдается при ингибировании их образования.

4. В условиях комбинированного эксперимента, когда воздействие переменным магнитным полем на хвостовую артерию крыс в течение 10 суток (время однократной экспозиции – 10 минут) предшествовало влиянию данным физическим фактором на кровь *in vitro* наряду с одновременным введением препаратов, влияющих на образование газотрансмиттеров, выявлено более выраженное уменьшение сродства гемоглобина к кислороду и увеличение концентрации нитрат/нитритов и сероводорода.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автором совместно с научным руководителем сформулированы цель, задачи исследования, положения, выносимые на защиту, и разработана общая модель эксперимента в условиях опытов *in vivo* и *in vitro*. Исследования были проведены на базе кафедры нормальной физиологии и исследовательской группы по изучению газотранспортной функции крови научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Соискателем самостоятельно выполнен патентный поиск, анализ литературы по теме диссертации, поставлены эксперименты согласно модели исследования, осуществлен забор крови, произведена статистическая обработка данных, проведены систематизация и интерпретация полученных результатов и их анализ, сформулированы выводы, которые изложены в виде научных работ и разделов диссертации.

Результаты диссертации опубликованы в рецензируемых журналах, научных сборниках и тезисах материалов конференций и отражают данные о действии переменным магнитным полем на кислородсвязывающие свойства крови в опытах *in vitro* [1, 5, 6, 19, 20] – вклад соискателя 80%, в публикации [7] – личный вклад 100%; в опытах *in vivo* [2, 3, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 21, 22] – вклад диссертанта 85%, в публикации [11] – 100%; в комбинации опытов *in vivo* и *in vitro* [4, 15 – 18, 24] – личный вклад 90%, в публикации [23] – 100%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты диссертации доложены и обсуждены на ежегодных итоговых научных конференциях «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2013, 2016, 2017, 2018); конференции студентов и молодых ученых ГрГМУ, посвященной памяти Ю. Г. Бойко (Гродно, 2015); конференции студентов и молодых ученых ГрГМУ, посвященной 100-летию со дня рождения А. З. Нечипоренко (Гродно, 2016); конференции студентов и молодых ученых ГрГМУ, посвященной 90-летию со дня рождения профессора В. М. Борец (Гродно, 2017); конференции студентов и молодых ученых ГрГМУ, посвященной 60-летию учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (Гродно, 2018); международной научно-практической конференции «Кислород и свободные радикалы» (Гродно, 2014, 2016, 2018); конференции молодых ученых биохимиков с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения академика Ю. М. Островского (Гродно, 2015); Республиканской научно-практической конференции «Современные достижения молодых учёных в медицине» (Гродно, 2015, 2016, 2017); Республиканской научно-практической конференции и 26-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 2016); III международном симпозиуме «Метаболический синдром: эксперимент, клиника, терапия» (Гродно, 2017); III международной научно-практической конференции «Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций» (Минск, 2017); XIV съезде Белорусского общества физиологов (Минск, 2017); VI Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (Россия, Смоленск, 2018).

Полученные данные были внедрены и используются в учебном процессе учреждений образования «Гродненский государственный медицинский университет», «Белорусский государственный медицинский университет», «Гомельский государственный медицинский университет», «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы».

Опубликование результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 5 статей в научных рецензируемых журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (3,36 авторских листа), 3 из которых опубликованы в зарубежных журналах, 14 публикаций – в рецензируемых сборниках научных трудов и материалах конференций, 5 тезисов докладов – в сборниках конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах текста в традиционной форме, на русском языке, содержит 18 рисунков и 7 таблиц, состоит из оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, главы обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, главы анализа и обобщения полученных данных, заключения, библиографического списка, включающего 250 источников (из них 136 русскоязычных и 114 иностранных), списка работ соискателя и приложения, в котором представлены копии документов, подтверждающих научную и практическую значимость результатов исследования.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Экспериментальная часть работы была выполнена на белых беспородных крысах-самцах массой 250–300 г, $n=350$. Манипуляции на животных выполнялись в условиях адекватной анальгезии в соответствии с рекомендациями и решением Комитета по биомедицинской этике учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (протокол № 5 от 04.12.2013).

Был проведен ряд экспериментальных серий в условиях *in vitro*, в которых кровь в объеме 1 мл подвергалась воздействию переменным магнитным полем (МП) с различной экспозицией и проводилось моделирование условий опыта.

В первой серии опытов время экспозиции данного физического фактора на кровь составляло 120, 240, 360 секунд. Во второй серии опытов осуществлялось разделение цельной крови на плазму и суспензию эритроцитов с дальнейшим трехкратным отмыванием с изотоническим раствором натрия хлорида. Затем проводились опыты с суспензией эритроцитов, к которой добавлялся изотонический раствор хлорида натрия либо плазма. В третьей серии опытов осуществлялось воздействие МП на кровь в условиях изменения активности L-аргинин-NO системы путем использования исходного субстрата синтеза монооксида азота (NO), L-аргинина, в концентрации 3 ммоль и

ингибитора фермента NO-синтазы метилового эфира, N^G-нитро-L-аргинина (L-NAME), в концентрации 1,25 ммоль и их комбинация.

В эксперименте *in vivo* крыс в течение 10 суток подвергали воздействию переменным МП на хвостовую артерию (время однократной экспозиции – 10 минут), предварительно осуществляя интраперитонеально инфузию препаратов, изменяющих образование газотрансмиттеров в организме. Комбинирование опытов *in vivo* и *in vitro* представляет собой двухэтапное воздействие МП: вначале (в условиях *in vivo*) влияние данным физическим фактором на хвостовую артерию крысы в течение 10 суток по 10 минут, с последующим воздействием на кровь в эксперименте *in vitro*.

Для изменения образования газотрансмиттера NO в организме использовали исходный субстрат синтеза NO – аминокислоту L-аргинин (Sigma-Aldrich) в дозе 100 мг/кг, ингибитор фермента NO-синтазы – L-NAME (Sigma-Aldrich) в дозе 10 мг/кг и донор свободного NO – нитроглицерин (SchwarzPharma AG) в дозе 1,5 мг/кг. Для изменения образования газотрансмиттера сероводорода в организме применяли его донор – гидросульфид натрия (NaHS, Sigma-Aldrich) в дозе 5 мг/кг, необратимый ингибитор фермента цистатионин-γ-лиазы – DL-пропаргилглицин (PAG, Chem-Impex International) в дозе 10 мг/кг.

В качестве источника переменного МП использовался аппарат «УниСПОК» (ОДО «МагноМед», Беларусь) с индуктором ИАМВ-4. Величина магнитной индукции равнялась 150 мТл.

Забор крови (10 мл) осуществляли через 30 минут после введения в наркоз (интраперитонеально 50 мг/кг тиопентала натрия) в предварительно подготовленный шприц с количеством гепарина из расчета 50 ЕД на 1 мл крови. Определение показателей кислородтранспортной функции крови (КТФ), таких как напряжение кислорода в крови (pO_2), насыщение крови кислородом (SO_2), содержание кислорода ($C_V O_2$), количество гемоглобина и параметров кислотно-основного состояния – напряжение углекислого газа в крови (pCO_2), стандартный бикарбонат (SBC), реальный/стандартный недостаток (избыток) буферных оснований (ABE/SBE), гидробикарбонат (HCO_3^-), концентрация водородных ионов (pH), общее содержание углекислого газа в крови (TCO_2), осуществляли на микрогазоанализаторе «Syntesis-15» (Instrumentation Laboratory, США) при температуре 37°C. Сродство гемоглобина к кислороду (СГК) определяли по показателю $p50$ (pO_2 крови при 50% насыщении ее кислородом) спектрофотометрическим способом при реальных значениях температуры, pH и pCO_2 ($p50_{реал}$), а затем рассчитывали при стандартных значениях (температура – 37°C, pH – 7,4 ед., pCO_2 – 40 мм рт. ст.) $p50_{станд}$ по формулам J. W. Severinghaus [1966]. Сдвиг буферных оснований определяли с помощью номограммы Siggard-Andersen.

Концентрацию малонового диальдегида (МДА) измеряли на спектрофотометре «SOLAR» PV1251С (Беларусь) при длине волны для эритроцитов – 540 нм, для плазмы – 535 нм по отношению к контролю [Камышников В. С., 2002]. Для определения активности фермента каталазы использовали метод предложенный М. А. Королюк [1988]. Продукцию NO оценивали по содержанию нитрат/нитритов ($\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$) с помощью реактива Грисса [Bryan N. S., 2007]. Концентрацию сероводорода в плазме крови определяли методом, основанным на реакции между сульфид-анионом и кислым раствором п-фенилендиамина в присутствии хлорного железа [Norris E. J. et al., 2011].

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы «STATISTICA 10.0» (SNAXAR207F394425FA-Q). Все данные проверялись на соответствие вида распределения признака закону нормального распределения. При сравнении независимых выборок применялись критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона для зависимых групп. Результаты всех этапов исследования признавались статистически значимыми, если уровень статистической значимости не превышал 0,05 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кислородзависимые процессы крови

при действии переменным магнитным полем в опытах *in vitro*

В первой серии опытов кровь в объеме 1 мл подвергалась воздействию переменным МП с экспозицией 120, 240 и 360 секунд. Показатели кислотно-основного состояния в исследуемых образцах крови существенно не изменялись после воздействия переменным МП. Наряду с этим имело место повышение СГК на 120 секунде воздействия, показатель $p50_{\text{реал}}$ увеличивался с $38,9 \pm 1,36$ до $43,8 \pm 0,86$ мм рт. ст., как и значение $p50_{\text{станд}}$ – с $35,5 \pm 1,07$ до $38,7 \pm 0,55$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), что отражает сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО) вправо. Через 120 секунд от начала воздействия возрастало насыщение крови кислородом с $32,7 \pm 2,99$ до $36,8 \pm 2,12\%$ ($p < 0,05$), а pO_2 крови увеличивалось с $29,8 \pm 2,28$ до $35,5 \pm 1,18$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Влияние МП с большей экспозицией (240 и 360 секунд) не вызывало более выраженных изменений данных показателей. Так, значение показателя $p50_{\text{реал}}$ на 360 секунде составляло $44,4 \pm 0,89$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), а значение $p50_{\text{станд}}$ – $38,9 \pm 0,55$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Подобная динамика наблюдалась и по параметрам насыщения крови кислородом ($36,7 \pm 2,55\%$) и pO_2 ($36,2 \pm 1,67$ мм рт. ст.).

Продукцию NO оценивали по содержанию нитрат/нитритов в плазме крови. Так, уже на 120 секунде данный показатель возрастал с $7,32 \pm 0,34$ до $8,61 \pm 0,41$ мкмоль/л ($p < 0,01$), при этом дальнейшее увеличение времени экспозиции сопровождалось повышением концентрации и достигало значения $9,26 \pm 0,4$ мкмоль/л ($p < 0,01$) на 360 секунде воздействия.

В следующей части эксперимента оценивался эффект МП на СГК при разведении эритроцитарной массы изотоническим раствором и плазмой, лишенной других форменных элементов (лейкоцитов и тромбоцитов). Величина показателя $p50_{\text{реал}}$ возрастала более значительно в суспензии эритроцитов, приготовленной на изотоническом растворе хлорида натрия, – с $42,8 \pm 2,9$ до $50,7 \pm 1,7$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Аналогичный эффект имел место и при добавлении плазмы: показатель $p50_{\text{реал}}$ возрастал с $41,1 \pm 1,4$ до $46,2 \pm 0,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$); значение $p50_{\text{станд}}$ также увеличивалось в суспензии эритроцитов при добавлении изотонического раствора хлорида натрия с $35,1 \pm 2,04$ до $39,8 \pm 1,01$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), а при добавлении плазмы данный показатель достоверно не увеличивался и составлял $38,9 \pm 1,52$ мм рт. ст. по сравнению с контролем ($38,2 \pm 1,16$ мм рт. ст.). Эти данные свидетельствуют об отсутствии вклада других форменных элементов крови (лейкоцитов и тромбоцитов) в изменение ее кислородсвязывающих свойств. Применение кратковременного воздействия переменным МП не приводит к изменению активности свободнорадикальных процессов. Так, в частности, уровень МДА в эритроцитарной массе и плазме достоверно не изменялся, также не было отмечено изменение активности каталазы.

В третьей серии опытов осуществлялось воздействие переменным МП на кровь в течение 120 секунд в условиях изменения активности L-аргинин-NO системы путем использования исходного субстрата синтеза NO – L-аргинина, ингибитора фермента NO-синтазы (L-NAME) и их комбинации для изучения вклада в возможные механизмы регуляции кислородсвязывающих свойств крови. В исследуемых группах наблюдалось изменение СГК: при введении L-аргинина показатель $p50_{\text{реал}}$ увеличивался с $33,9$ ($32,6$; $36,3$) до $38,7$ ($36,4$; $40,7$) мм рт. ст. ($p < 0,05$), а значение $p50_{\text{станд}}$ – с $34,0 \pm 0,68$ до $37,2 \pm 0,88$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), что свидетельствует о сдвиге КДО вправо. В то же время отмечалось увеличение насыщения крови кислородом и показателя pO_2 .

При воздействии переменным МП на кровь в условиях инкубации ее с неселективным ингибитором L-NAME не выявлено увеличение значений $p50_{\text{реал}}$, а значение $p50_{\text{станд}}$ снижалось с $33,8 \pm 1,03$ до $32,7 \pm 0,91$ мм рт. ст. При проведении данного физического воздействия в условиях добавления L-аргинина и L-NAME показатель $p50_{\text{реал}}$ достоверно не изменялся, при этом значение $p50_{\text{станд}}$ снижалось с $34,7 \pm 1,06$ до $33,5 \pm 1,02$ мм рт. ст.

Таким образом, воздействие переменным МП сопровождалось изменением основных показателей КТФ крови (насыщение крови кислородом, pO_2 , СГК). В то же время показатели прооксидантно-антиоксидантного баланса, такие как МДА и каталаза, достоверно не менялись. Однако следует отметить рост уровня нитрат/нитритов при действии данного физического фактора, что позволяет предположить, что выявленные изменения реализуются при участии L-аргинин-NO системы. При добавлении аминокислоты L-аргинин СГК

уменьшается, повышается уровень нитрат/нитритов в плазме крови, а при введении L-NAME этого не наблюдается, что отражает участие NO-зависимых внутриэритроцитарных механизмов в реализации эффекта данного физического фактора на КТФ крови в опытах *in vitro*.

Кислородсвязывающие свойства крови при действии переменным магнитным полем в условиях изменения образования газотрансмиттеров монооксида азота и сероводорода в опытах *in vivo*

Выявлен характер изменений кислородсвязывающих свойств крови при введении веществ, изменяющих образование NO при действии переменным МП в течение 10 суток (время экспозиции по 10 минут ежедневно). У животных, подвергавшихся воздействию переменным МП, показатели кислотно-основного состояния исследуемой крови существенно не менялись. При этом выявлено уменьшение СГК: показатель $p50_{\text{реал}}$ возрастал на 10,8% ($p < 0,05$), а значение $p50_{\text{станд}}$ – с $34,0 \pm 0,85$ до $37,9 \pm 0,63$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), что свидетельствует о сдвиге КДО вправо. При этом наблюдалось повышение насыщения крови кислородом, его содержания в крови и показателя pO_2 . Важно отметить, что при введении раствора нитроглицерина значение $p50_{\text{реал}}$ также увеличивалось как при действии переменным МП, так и в группе L-аргинин + МП.

Концентрация нитрат/нитритов в плазме крови крыс в группе, на которую воздействовали только МП, повышалась до $16,52 \pm 0,73$ мкмоль/л ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой ($7,26 \pm 0,28$ мкмоль/л), что, очевидно, обусловлено повышением NO-продуцирующей активности под влиянием МП. Уровень эндогенного сероводорода при этом увеличился с $16,03 \pm 0,42$ до $19,30 \pm 0,39$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Содержание нитрат/нитритов в плазме крови животных, получавших L-аргинин, достоверно возрастало на 153,3% ($p < 0,05$), как и при действии переменным МП, при этом концентрация сероводорода увеличивалась на 22,4% ($p < 0,05$). Схожая динамика наблюдалась и в группе, получавшей раствор нитроглицерина. Концентрация нитрат/нитритов в плазме крови крыс этой группы составила $15,91 \pm 0,40$ мкмоль/л ($p < 0,01$), а уровень сероводорода – $20,13 \pm 1,39$ мкмоль/л ($p < 0,01$), что выше по сравнению с контролем. Введение ингибитора фермента NO-синтазы (L-NAME) и его сочетание с L-аргинином либо с нитроглицерином не вызывало роста уровня данных газотрансмиттеров и было близко к значениям контрольной группы.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о влиянии переменного МП на КТФ крови, в частности, о сдвиге КДО вправо, направленном на улучшение газообмена и оксигенации тканей. Введение L-аргинина и нитроглицерина при действии МП сопровождается уменьшением СГК: показатель $p50_{\text{реал}}$ возрастает с $34,1 \pm 0,31$ до $37,4 \pm 0,89$ мм рт. ст. ($p < 0,05$),

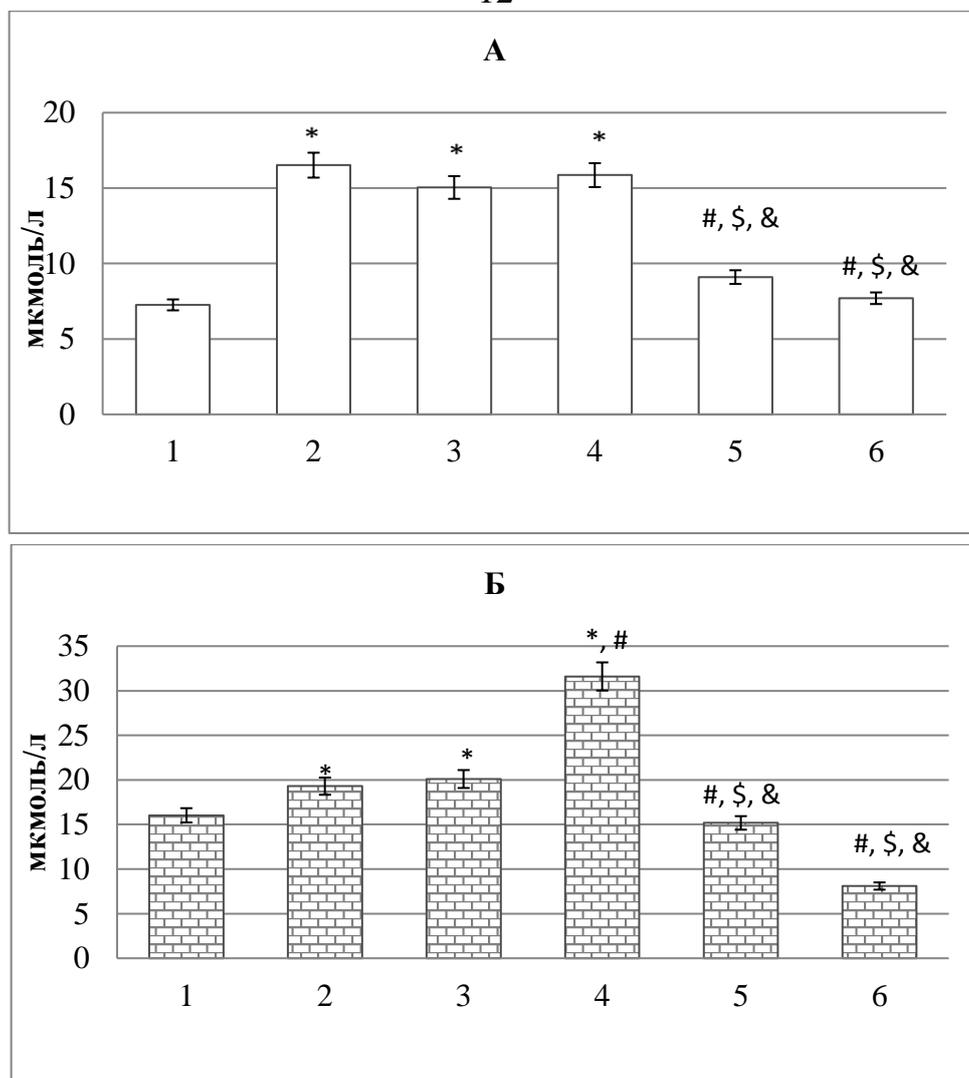
а при использовании ингибитора фермента NO-синтазы (L-NAME) этот эффект отсутствует. Изменение уровня нитрат/нитритов при действии переменным МП в условиях введения веществ, изменяющих образование NO, отражает участие данного газотрансмиттера в модификации КТФ крови.

В следующей серии опытов проводили воздействие переменным МП в течение 10 суток на хвостовую артерию крыс с предварительной интраперитонеальной инфузией препаратов, влияющих на образование сероводорода (донора сероводорода гидросульфид натрия – NaHS; необратимого ингибитора фермента цистатионин- γ -лиазы – PAG). Установлено уменьшение SGK: показатель $p50_{\text{реал}}$ возрастал с $33,9 \pm 0,32$ до $37,9 \pm 0,39$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), а значение $p50_{\text{станд}}$ – с $34,2 \pm 0,68$ до $38,1 \pm 0,60$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Также при этом наблюдалось увеличение насыщения крови кислородом и его напряжения в крови. Суммарное содержание нитрат/нитритов в плазме крови (рисунок 1 А) при этом повышалось до $16,52 \pm 0,64$ мкмоль/л ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой ($7,26 \pm 0,28$ мкмоль/л). Уровень сероводорода также увеличивался с $16,03 \pm 0,42$ до $19,30 \pm 0,39$ мкмоль/л, $p < 0,05$ (рисунок 1 Б).

В группе, в которой вводился NaHS в условиях действия переменным МП, показатель $p50_{\text{реал}}$ увеличивался на 10,1% ($p < 0,05$) по отношению к контролю, что свидетельствует о сдвиге КДО вправо (в том же направлении, как и при действии только МП). Подобная динамика изменений была и по показателю $p50_{\text{станд}}$. При этом насыщение крови кислородом возрастало до $34,8 \pm 0,76\%$ ($p < 0,05$), а напряжение кислорода в крови увеличивалось до $36,0 \pm 0,80$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Содержание нитрат/нитритов и концентрация сероводорода в плазме крови возрастали соответственно на 110,2% и 25,4% ($p < 0,05$).

При совместном введении NaHS и аминокислоты L-аргинин с последующим воздействием переменным МП показатели $p50_{\text{реал}}$ и $p50_{\text{станд}}$ изменялись соответственно до $37,2 \pm 0,35$ и $37,6 \pm 0,67$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Изменения значений SO_2 и pO_2 имели такую же тенденцию, как и в группе, в которой применяли NaHS. Концентрация нитрат/нитритов увеличивалась до $15,86 \pm 1,11$ мкмоль/л ($p < 0,05$), при этом содержание сероводорода в плазме крови возрастало до $31,6 \pm 1,72$ мкмоль/л ($p < 0,05$) по сравнению с группой, которая подвергалась только воздействию переменным МП.

При введении NaHS и L-NAME с последующим воздействием переменным МП увеличение показателей $p50_{\text{реал}}$ и $p50_{\text{станд}}$ не отмечалось и их значения были близки к таковым в контрольной группе, то есть эффект МП не проявлялся. Также отмечалось снижение содержания нитрат/нитритов (до $9,11 \pm 1,20$ мкмоль/л, $p < 0,05$) в сравнении с группами NaHS и NaHS + L-аргинин (соответственно $15,04 \pm 0,88$ и $15,86 \pm 1,11$ мкмоль/л, $p < 0,05$). Концентрация сероводорода при этом снижалась до $15,18 \pm 0,62$ мкмоль/л ($p < 0,05$).



Примечание – 1 – контроль, 2 – МП, 3 – МП + NaHS, 4 – МП + NaHS + L-аргинин, 5 – МП + NaHS + L-NAME, 6 – МП + PAG; * – статистически достоверные изменения по сравнению с контролем; # – по сравнению с МП, \$ – по сравнению с МП + NaHS, & – по сравнению с МП + NaHS + L-аргинин

Рисунок 1. – Влияние переменного магнитного поля на содержание нитрат/нитритов (А) и сероводорода (Б) в плазме при введении веществ, изменяющих образование сероводорода

При введении DL-пропаргилглицина (PAG) с последующим воздействием переменным МП выявлено снижение показателей $p50_{\text{реал}}$ и $p50_{\text{станд}}$ соответственно до $26,6 \pm 0,54$ и $26,5 \pm 0,78$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), что свидетельствует о сдвиге КДО влево. При этом отмечалось снижение продукции данных газотрансмиттеров. Суммарное содержание нитрат/нитритов составило $7,70 \pm 0,77$ мкмоль/л ($p < 0,05$), а концентрация сероводорода – $8,11 \pm 0,58$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют, что воздействие переменным МП как в условиях действия L-аргинина, донора сероводорода, так и в их отсутствии обуславливает однонаправленные изменения КТФ крови, что сопровождается повышением концентрации

нитрат/нитритов и сероводорода и отражает важную роль газотрансмиттеров сероводорода и NO в формировании КТФ крови в условиях действия данного физического фактора.

Кислородсвязывающие свойства крови при действии переменным магнитным полем в условиях изменения образования газотрансмиттеров монооксида азота и сероводорода при комбинации опытов *in vivo* и *in vitro*

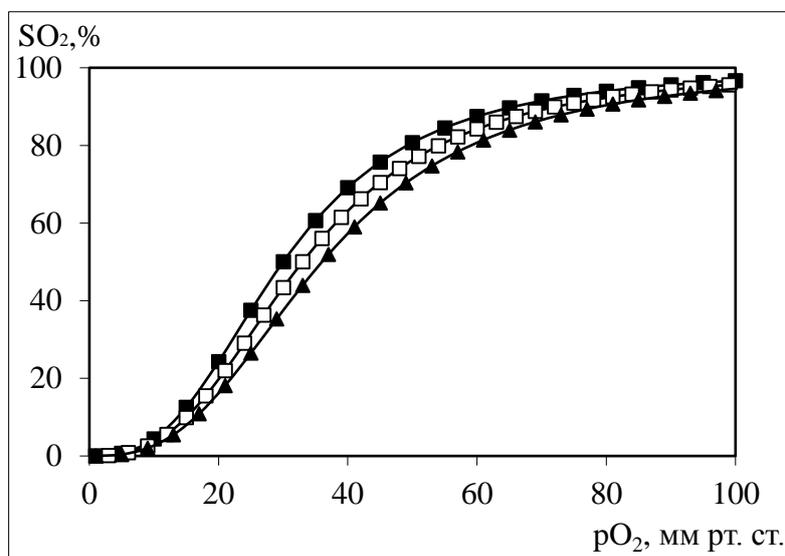
Проведено исследование влияния переменным МП на КТФ крови в опытах *in vitro*, которым предшествовало воздействие данным физическим фактором в течение 10 суток с применением препаратов, влияющих на образование газотрансмиттеров монооксида азота и сероводорода. Параметры кислотно-основного состояния крови у крыс как в опытах *in vivo* (на целостном организме), так и в опытах *in vitro* (после повторного воздействия переменным МП) в исследуемых группах существенно не изменялись. Однако выявлено изменение СГК: показатель $p50_{\text{реал}}$ увеличивался с $30,9 \pm 0,97$ до $33,9 \pm 0,32$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), а $p50_{\text{станд}}$ – с $29,4 \pm 0,85$ до $33,2 \pm 0,68$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), что свидетельствует о сдвиге КДО вправо. Также отмечался рост насыщения крови кислородом и показателя pO_2 .

В опытах *in vitro* при действии переменным МП, которому предшествовало воздействие данным физическим фактором на протяжении 10 суток, было выявлено более значимое увеличение показателей $p50_{\text{реал}}$ и $p50_{\text{станд}}$ соответственно на 17,4% и 20,3% ($p < 0,05$) по отношению к группе, в которой воздействовали МП в условиях *in vivo*, что отражается в сдвиге КДО вправо (рисунок 2).

Введение нитроглицерина с последующим воздействием переменным МП увеличивало показатель $p50_{\text{реал}}$ до $36,8 \pm 0,88$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) по отношению к группе опытов *in vivo*, но его повышение не отличалось от уровня опытов *in vitro*. Подобная динамика изменений была и по показателю $p50_{\text{станд}}$. При этом оксигенация крови возрастала до $33,2 \pm 0,56\%$ ($p < 0,05$), а напряжение кислорода в крови увеличивалось до $34,7 \pm 0,63$ мм рт. ст. ($p < 0,05$).

При введении нитроглицерина и L-NAME с последующим воздействием переменным МП показатели $p50_{\text{реал}}$ и $p50_{\text{станд}}$ снижались соответственно до $29,4 \pm 0,40$ и $28,4 \pm 0,43$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и не отличались от значений контрольной группы, свидетельствуя об отсутствии эффекта МП на СГК. Также снижались показатели SO_2 и pO_2 . Схожая динамика по исследуемым показателям была и в группе, в которой применяли нитроглицерин совместно с PAG. В опытах при введении донора сероводорода NaHS с последующим воздействием МП был выявлен рост показателей $p50_{\text{реал}}$ и $p50_{\text{станд}}$ соответственно до $37,2 \pm 0,92$ и $36,1 \pm 0,95$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Значения SO_2 и pO_2 также возрастали. Совместное применение NaHS и PAG характеризовалось снижением показателей $p50_{\text{реал}}$,

$p50_{\text{станд}}$ соответственно до $28,8 \pm 0,28$ и $29,7 \pm 0,38$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Показатели SO_2 и pO_2 и их значение не отличались от таковых в группе интактных крыс. В группе, в которой применялось сочетание NaHS и L-NAME с последующим воздействием МП, была выявлена схожая динамика исследуемых показателей.



Примечание – ■ – контроль; □ – МП (*in vivo*); ▲ – МП (*in vivo + in vitro*)

Рисунок 2. – Влияние переменного магнитного поля на положение кривой диссоциации оксигемоглобина при реальных значениях температуры, pH и pCO_2 при комбинировании опытов *in vivo + in vitro*

В опытах *in vivo* после воздействия переменным МП в течение 10 суток содержание нитрат/нитритов в плазме крови повышалось до $9,5 \pm 0,39$ мкмоль/л ($p < 0,05$) в сравнении с группой интактных крыс. Концентрация сероводорода увеличивалась с $12,19 \pm 0,32$ до $14,73 \pm 0,39$ мкмоль/л ($p < 0,05$). В последующих опытах *in vitro* содержание нитрат/нитритов и сероводорода возрастало более значительно – соответственно до $14,03 \pm 0,60$ и $18,47 \pm 0,88$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

В группе, в которой вводился нитроглицерин с последующим воздействием МП, концентрация нитрат/нитритов и сероводорода в плазме крови увеличивалась соответственно до $18,09 \pm 0,26$ и $22,97 \pm 0,62$ мкмоль/л ($p < 0,05$). При совместном введении нитроглицерина и L-NAME последующим воздействием переменным МП содержание нитрат/нитритов и сероводорода снижалось соответственно до $8,73 \pm 0,58$ и $8,06 \pm 0,17$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Подобная динамика по исследуемым показателям была и в группе, в которой применяли нитроглицерин совместно с PAG. В серии опытов при введении донора сероводорода NaHS с последующим воздействием переменным МП содержание газотрансмиттеров увеличивалось: концентрация нитрат/нитритов – до $15,96 \pm 0,42$ мкмоль/л ($p < 0,05$), а содержание сероводорода – до $26,03 \pm 0,52$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Следует отметить, что при совместном применении NaHS с PAG наблюдалось снижение продукции нитрат/нитритов до $6,55 \pm 0,15$ мкмоль/л ($p < 0,05$),

а содержание сероводорода – до $7,59 \pm 0,82$ мкмоль/л ($p < 0,05$). В группах, в которых применялись NaHS либо L-NAME с последующим воздействием переменным МП, была выявлена схожая динамика исследуемых показателей.

Таким образом, воздействие переменным МП на кровь в опытах *in vitro*, которым предшествовало влияние данным физическим фактором в течение 10 суток, обуславливает изменение КТФ крови, проявляющееся в более значимом уменьшении СГК. Действие переменным МП в условиях применения нитроглицерина и донора сероводорода приводит к сдвигу КДО вправо, при этом отмечается однонаправленное увеличение концентрации нитрат/нитритов и сероводорода. При введении неселективного ингибитора фермента NO-синтазы (L-NAME) или необратимого ингибитора фермента цистатионин- γ -лиазы (PAG) этот эффект на СГК не проявляется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Действие переменным магнитным полем с индукцией 150 мТл в течение 120 секунд в опытах *in vitro* приводит к увеличению насыщения крови кислородом (с $32,7 \pm 2,99$ до $36,8 \pm 2,12\%$, $p < 0,05$), pO_2 (с $29,8 \pm 2,28$ до $35,5 \pm 1,18$ мм рт. ст., $p < 0,05$) и уменьшению сродства гемоглобина к кислороду при реальных значениях pH, pCO_2 и температуры (показатель $p50_{\text{реал}}$ увеличивается с $38,9 \pm 1,36$ до $43,8 \pm 0,86$ мм рт. ст., $p < 0,05$), отражая сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо. При увеличении экспозиции воздействия (240 и 360 секунд) данный эффект не усиливается. Сродство гемоглобина к кислороду в суспензии эритроцитов, приготовленной на изотоническом растворе хлорида натрия либо на плазме крови, характеризуется однонаправленными изменениями при воздействии переменным магнитным полем. При этом содержание малонового диальдегида и активность каталазы не меняется [1, 5, 6, 20].

2. Выявлено повышение концентрации нитрат/нитритов при воздействии переменным магнитным полем в опытах *in vitro* (на 120 секунде их содержание возрастает с $7,32 \pm 0,34$ до $8,61 \pm 0,41$ мкмоль/л, $p < 0,01$). Воздействие данным физическим фактором при введении исходного субстрата синтеза монооксида азота (аминокислоты L-аргинин) обуславливает уменьшение сродства гемоглобина к кислороду, повышает уровень нитрат/нитритов в плазме крови, а при введении ингибитора фермента NO-синтазы (метилового эфира N^G -L-аргинина) этого не отмечается, что отражает участие NO-зависимых внутриэритроцитарных механизмов в реализации эффекта магнитного поля на кислородсвязывающие свойства крови [1, 7, 8, 19].

3. Воздействие переменным магнитным полем на крыс в течение 10 суток (ежесуточно по 10 минут) приводит к увеличению показателя $p50_{\text{реал}}$ на 10,8% ($p < 0,05$). Применение в этих условиях L-аргинина или нитроглицерина

приводит к сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, который отсутствует при введении ингибитора фермента NO-синтазы (метилового эфира N^G-L-аргинина). Содержание нитрат/нитритов в плазме крови животных, получавших L-аргинин, возрастает на 153,3% ($p < 0,05$), концентрация сероводорода увеличивается на 22,4% ($p < 0,05$) [2, 9, 10, 21].

4. Показано, что воздействие переменным магнитным полем на крыс и введение гидросульфида натрия приводит к уменьшению сродства гемоглобина к кислороду ($p50_{\text{реал}}$ увеличивается на 10,1%, $p < 0,05$) и сопровождается повышением концентрации нитрат/нитритов и сероводорода в плазме крови – возрастает соответственно на 110,2% и 25,4% ($p < 0,05$). При введении ингибиторов ферментов NO-синтазы или цистатионин- γ -лиазы эти эффекты отсутствуют. Действие данного физического фактора активирует как NO, так и H₂S-продуцирующие механизмы [3, 11, 12, 13, 14, 22].

5. В опытах *in vitro*, которым предшествовало воздействие переменным магнитным полем на крыс в течение 10 суток (время однократной экспозиции – 10 минут) с применением препаратов, влияющих на образование газотрансмиттеров монооксида азота и сероводорода, выявлены изменения кислородтранспортной функции крови, проявляющиеся в большем уменьшении сродства гемоглобина к кислороду – увеличение показателя $p50_{\text{реал}}$ на 17,4% ($p < 0,05$). Действие переменным магнитным полем в этих условиях при введении нитроглицерина и гидросульфида натрия вызывает сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, а при применении ингибиторов ферментов NO-синтазы или цистатионин- γ -лиазы эти изменения не проявляются [4, 15, 16, 17, 18, 23, 24].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Полученные данные о воздействии переменным магнитным полем на кислородсвязывающие свойства крови в опытах *in vitro* и *in vivo* вносят существенный вклад в развитие фундаментальных представлений в физиологии системы крови и дыхания, обосновывают новые пути коррекции кислородтранспортной функции крови. Выявленные новые данные об участии газотрансмиттеров монооксида азота и сероводорода в регуляции кислородсвязывающих свойств крови расширяют представление о механизмах действия данного физического фактора на организм.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедр нормальной физиологии учреждений образования «Гродненский государственный медицинский университет», «Белорусский государственный медицинский университет», «Гомельский государственный медицинский университет», «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», а также кафедры технологии, физиологии и гигиены питания учреждения образования «Гродненский государственный университет имени Янки Купалы».

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ**Статьи в научных журналах**

1. Лепеев, В. О. Влияние магнитного поля на кислородтранспортную функцию крови в опытах *in vitro* / В. О. Лепеев, В. В. Зинчук // Новости медико-биологических наук. – 2013. – Т. 7, № 2. – С. 97–102.

2. Зинчук, В. В. Участие газотрансмиттеров в модификации кислородтранспортной функции крови при действии магнитного поля / В. В. Зинчук, В. О. Лепеев, И. Э. Гуляй // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2016. – Т. 102, № 10. – С. 1176–1184.

3. Зинчук, В. В. Влияние магнитного поля на кислородтранспортную функцию крови при введении донора сероводорода / В. В. Зинчук, В. О. Лепеев // Фізіологічний журнал. – 2017. – Т. 63, № 4. – С. 30–36.

4. Зинчук, В. В. Эффект магнитного поля на кислородтранспортную функцию крови и систему газотрансмиттеров в опытах *in vitro* / В. В. Зинчук, В. О. Лепеев // Биофизика. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 567–572.

5. Лепеев, В. О. Кислородзависимые аспекты физиологических эффектов действия магнитного поля / В. О. Лепеев, В. В. Зинчук // Журнал Гродненского медицинского государственного университета. – 2018. – Т. 16, № 4. – С. 394–400.

Статьи в сборниках научных трудов и материалах конференций

6. Лепеев, В. О. Эффект магнитного поля на кислородтранспортную функцию крови в опытах *in vitro* / В. О. Лепеев, В. В. Зинчук // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 22 января 2013 г. : в 2-х ч. / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2013. – Ч. 2. – С. 17–20.

7. Лепеев, В. О. Физиологические аспекты NO-зависимых механизмов адаптивного влияния магнитного поля на кислородтранспортную функцию крови / В. О. Лепеев // Кислород и свободные радикалы : материалы Республиканской научно-практической конференции, Гродно, 14 мая 2014 г. / под ред. В. В. Зинчука. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 131–134.

8. Лепеев, В. О. Сродство гемоглобина к кислороду в условиях коррекции L-аргинин-NO системы при действии магнитного поля / В. О. Лепеев, С. Р. Краснянский, В. А. Ковель // Современные проблемы биохимии : материалы I конференции молодых ученых-биохимиков, Гродно, 29 июня 2015 г. / ред. кол.: Л. И. Надольник [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – С. 82–84.

9. Лепеев, В. О. Эффект магнитного поля на сродство гемоглобина к кислороду в условиях действия на организм / В. О. Лепеев, С. Я. Шалесная, А. Ю. Алещик // Современные достижения молодых учёных в медицине :

сборник материалов II Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Гродно, 27 ноября 2015 г. / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – С. 118–121.

10. Лепеев, В. О. Содержание газотрансмиттеров в крови крыс при действии магнитного поля и коррекции L-аргинин-NO системы / В. О. Лепеев, В. В. Зинчук, И. Э. Гуляй, К. М. Дорохин // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 28–29 января 2016 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 345–348.

11. Лепеев, В. О. Эффект донора сероводорода на механизмы транспорта кислорода / В. О. Лепеев // Кислород и свободные радикалы : сборник материалов международной научно-практической конференции, Гродно, 19–20 мая 2015 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. В. В. Зинчук. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 104–106.

12. Лепеев, В. О. Сродство гемоглобина к кислороду в условиях действия магнитного поля при введении сероводорода / В. О. Лепеев, А. С. Сорока, В. А. Ковель, В. В. Зинчук // Актуальные проблемы медицины : сборник научных статей Республиканской научно-практической конференции и 26-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета, Гомель, 3–4 ноября 2016 г. / отв. ред. А. Н. Лызикив [и др.]. – Гомель : ГомГМУ, 2017. – С. 457–459.

13. Лепеев, В. О. Влияние магнитного поля на систему газотрансмиттеров в организме / В. О. Лепеев, С. Я. Шалесная, А. Ю. Алещик // Современные достижения молодых ученых в медицине : сборник материалов III Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Гродно, 18 ноября 2016 г. / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 125–129.

14. Лепеев, В. О. Эффект совместного действия магнитного поля и сероводорода на сродство гемоглобина к кислороду / В. О. Лепеев, В. В. Зинчук // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 26–27 января 2017 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – С. 531–534.

15. Лепеев, В. О. Возможные механизмы участия магнитного поля в коррекции метаболических нарушений / В. О. Лепеев, А. С. Сорока, Н. С. Лазаревич, В. В. Зинчук // Метаболический синдром : эксперимент, клиника, терапия – Metabolic syndrome : experiment, clinics and therapy : сб. науч. ст. материалы III международного симпозиума, Гродно, 20–22 сентября 2017 г. / отв. ред. Л. И. Надольник. – Гродно : ЮрСаПринт, 2017. – С. 160–165.

16. Лепеев, В. О. Механизмы модифицирующего действия магнитного поля на систему крови / В. О. Лепеев, А. С. Сорока, Э. В. Зверко // Современные

достижения молодых ученых в медицине – 2017 : сборник статей IV Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Гродно, 24 ноября 2017 г. [Электронный ресурс] / ред. кол. : В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – С. 134–137.

17. Лепеев, В. О. Вклад газотрансмиттеров в эффект магнитного поля / В. О. Лепеев, В. В. Зинчук, И. Э. Гуляй, С. Я. Шалесная, А. Ю. Алещик // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 25–26 января 2018 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – С. 477–480.

18. Лепеев, В. О. Эффект магнитного поля на механизмы транспорта кислорода в опытах *in vitro* / В. О. Лепеев, Э. В. Зверко // Смоленский медицинский альманах : материалы VI Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (46-я конференция молодых ученых и 70-я студенческая научная конференция Смоленского государственного медицинского университета), Смоленск, 26–27 апреля 2018 г. / под ред. В. В. Бекезина, С. Ю. Абросимова, В. В. Воробьевой. – Смоленск : СГМУ, 2018. – № 2. – С. 11–14.

19. Лепеев, В. О. Магнитное поле и механизмы транспорта кислорода кровью / В. О. Лепеев, Э. В. Зверко // Кислород и свободные радикалы : сборник материалов международной научно-практической конференции, Гродно, 15–16 мая 2018 г. [Электронный ресурс] / под ред. проф. В. В. Зинчука. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – С. 107–109.

Тезисы докладов в сборниках и материалах конференций

20. Лепеев, В. О. Физиологические аспекты влияния магнитного поля на кислородтранспортную функцию крови в опытах *in vivo* / В. О. Лепеев, С. Р. Краснянский, В. А. Ковель // Материалы конференции студентов и молодых ученых посвященная памяти профессора Ю. Г. Бойко, Гродно, 23–24 апреля 2015 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – С. 348–349.

21. Лепеев, В. О. Вклад газотрансмиттеров на формирование сродства гемоглобина к кислороду в условиях действия магнитного поля / В. О. Лепеев, А. С. Сорока, В. А. Ковель, С. Я. Шалесная // Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения А. З. Нечипоренко, Гродно, 21–22 апреля 2016 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 653–654.

22. Лепеев, В. О. Участие сероводорода в механизмах действия магнитного поля на кислородтранспортную функцию крови / В. О. Лепеев, А. С. Сорока, Э. В. Зверко // Сборник материалов конференции студентов и

молодых ученых, посвященной 90-летию со дня рождения профессора В. М. Борец, Гродно, 20–21 апреля 2017 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – С. 340–341.

23. Лепеев, В. О. Эффект магнитного поля на кислородтранспортную функцию крови при повторном облучении / В. О. Лепеев // Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций : тез. докл. XIV Съезда Белорусского общества физиологов и III Междунар. науч. конф.: к 95-летию со дня основания каф. физиологии человека и животных БГУ и нормальной физиологии БГМУ; к 110-летию со дня рождения академика И. А. Булыгина, Минск, 5 октября 2017 г. / ред. кол. : В. В. Лысак [и др.]. – Минск : Изд. центр БГУ, 2017. – С. 62.

24. Лепеев, В. О. Характер действия магнитного поля на образование сероводорода в организме / В. О. Лепеев, Э. В. Зверко // Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященный 60-летию учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, 26–27 апреля 2018 г. [Электронный ресурс] / ред. кол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.] – Гродно : ГрГМУ, 2018. – С. 304–305.



Лепееў Уладзімір Алегавіч

**Кіслародзвязваючыя ўласцівасці крыві
пры дзеянні пераменным магнітным полем
ва ўмовах змены ўтварэння монааксіда азота і серавадарода**

Ключавыя словы: магнітнае поле, кроў, кіслародтранспартная функцыя крыві, монааксід азота і серавадарод.

Мэта даследавання: выявіць змяненні кіслародзвязваючых уласцівасцяў крыві пры дзеянні пераменным магнітным полем у даследаваннях *in vitro*, *in vivo* і абгрунтаваць удзел такіх газатрансмітэраў, як монааксід азота і серавадарод, у змену кіслародтранспартнай функцыі крыві ў гэтых умовах.

Аб'ект даследавання: пацукі-самцы, вянозная кроў (плазма, эрытрацытарная маса), пераменнае магнітнае поле.

Метады даследавання: фізіялагічныя, біяхімічныя, фізічныя, спектрафотаметрычныя, статыстычныя.

Вынікі даследавання. У эксперыментах *in vitro* выяўлены эфект пераменнага магнітнага поля на кіслародтранспартную функцыю крыві, які праяўляецца павелічэннем паказчыкаў напружання кісларода ў крыві, насычэння крыві кіслародам, утрымання кісларода ў крыві і памяншэннем роднасці гемаглабіну да кісларода. Уздзеянне пераменным магнітным полем і ўвядзенне гідрасульфідна натрыя або L-аргініна на працягу 10 сутак прыводзяць да памяншэння роднасці гемаглабіна да кісларода і павышэння канцэнтрацыі газатрансмітэраў (монааксіда азота і серавадарода) у крыві. Уплыў дадзенага фізічнага фактара пры спалучэнні эксперыментаў *in vitro* і *in vivo* выклікае змену кіслародтранспартнай функцыі крыві, якая праяўляецца ў больш значным памяншэнні роднасці гемаглабіна да кісларода ў адносінах да даследаванняў *in vivo*. Выяўлены эфект дадзенага фізічнага фактара на механізмы транспарта кісларода крывёю рэалізуецца праз NO-эргічныя механізмы і серавадарод-цысцэін-цысцінавы шлях пры ўдзеле ўнутрыэрытрацытарных газатрансмітэрных механізмаў.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: вынікі працы абгрунтаўваюць прымяненне магнітнага поля і ўклад газатрансмітэраў монааксіда азота і серавадарода для мадыфікацыі кіслародтранспартнай функцыі крыві.

Галіна прымянення: навукова-даследчыя лабараторыі, нармальная фізіялогія, фізіятэрапія.

РЕЗЮМЕ

Лепеев Владимир Олегович

**Кислородсвязывающие свойства крови
при действии переменным магнитным полем
в условиях изменения образования монооксида азота и сероводорода**

Ключевые слова: магнитное поле, кровь, кислородтранспортная функция крови, монооксид азота и сероводород.

Цель исследования: выявить изменения кислородсвязывающих свойств крови при действии переменным магнитным полем в опытах *in vitro*, *in vivo* и определить вклад таких газотрансмиттеров, как монооксид азота и сероводород, в изменение кислородтранспортной функции крови в этих условиях.

Объект исследования: крысы-самцы, венозная кровь (плазма, эритроцитарная масса), переменное магнитное поле.

Методы исследования: физиологические, биохимические, физические, спектрофотометрические, статистические.

Результаты исследования. В экспериментах *in vitro* выявлен эффект переменного магнитного поля на кислородтранспортную функцию крови, проявляющийся увеличением показателей напряжения кислорода в крови, насыщения крови кислородом, содержания кислорода в крови и уменьшением сродства гемоглобина к кислороду. Воздействие переменным магнитным и введение гидросульфида натрия или L-аргинина в течение 10 суток приводят к уменьшению сродства гемоглобина к кислороду и повышению содержания нитрат/нитритов и сероводорода в крови. Влияние данного физического фактора при сочетании опытов *in vitro* и *in vivo* вызывает изменение кислородтранспортной функции крови, проявляющееся в более значимом уменьшении сродства гемоглобина к кислороду по отношению к опытам *in vivo*. Выявленный эффект данного физического фактора на механизмы транспорта кислорода реализуется через NO-ергические механизмы и сероводород-цистеин-цистиновый путь при участии внутриэритроцитарных газотрансмиттерных механизмов.

Рекомендации по использованию: результаты работы обосновывают применение магнитного поля и вклад газотрансмиттеров монооксида азота и сероводорода для модификации кислородтранспортной функции крови.

Область применения: научно-исследовательские лаборатории, нормальная физиология, физиотерапия.

SUMMARY**Lepeyeu Uladzimir****The blood oxygen-binding properties
under the action of alternating magnetic field during the changes
in the formation of nitrogen monoxide and hydrogen sulfide**

Key words: magnetic field, blood, blood oxygen transport function, nitrogen monoxide and hydrogen sulfide.

Aim: to identify the changes in the blood oxygen-binding properties under the action of the magnetic field in experiments *in vitro*, *in vivo* and to determine the contribution of such gaseous transmitters as nitrogen monoxide and hydrogen sulfide to changes in the oxygen transport function of the blood under these conditions.

Object of study: male rats, venous blood (plasma, erythrocyte mass), alternating magnetic field.

Research methods: physiological, biochemical, physical, spectrophotometric, statistical.

Results. *In vitro* experiments the effect of an alternating magnetic field on the blood oxygen transport function was revealed, that was manifested by an increase of blood oxygen tension parameters, blood oxygen saturation, blood oxygen content and by a decrease of hemoglobin oxygen affinity. The irradiation of an alternating magnetic field and the introduction of sodium hydrosulfide or L-arginine for 10 days lead to a decrease of the affinity of hemoglobin for oxygen and an increase of the concentration of nitrogen monoxide and hydrogen sulfide in the blood. The effect of this physical factor in a combination of experiments *in vitro* and *in vivo* causes a change in the oxygen transport function of the blood, which is manifested in a greater decrease of the affinity of hemoglobin for oxygen relative to *in vivo* experiments. The revealed effect of this physical factor on the mechanisms of the blood oxygen transport is realized through NO-ergic mechanisms and hydrogen sulfide-cysteine-cystine pathway with the participation of intra-erythrocyte gaseous transmitter mechanisms.

Recommendations for use: the results of the work substantiate the application of the magnetic field and the contribution of the gaseous transmitters of nitrogen monoxide and hydrogen sulfide to the modification of the blood oxygen transport function.

Field of application: research laboratories, normal physiology, physiotherapy.

Научное издание

Лепеев Владимир Олегович

**КИСЛОРОДСВЯЗЫВАЮЩИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ПРИ ДЕЙСТВИИ
ПЕРЕМЕННЫМ МАГНИТНЫМ ПОЛЕМ В УСЛОВИЯХ ИЗМЕНЕНИЯ
ОБРАЗОВАНИЯ МОНООКСИДА АЗОТА И СЕРОВОДОРОДА**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 03.03.01 – физиология

Подписано в печать 28.12.2018.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл.-печ. л. 1,40. Уч.-изд. л. 1,36. Тираж 70 экз. Заказ 250.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.